

UNIVERSITE D'ALGER
FACULTE DE MEDECINE

CPRS DE MICROBIOLOGIE
ENSEIGNEMENT DE GRADUATION

3^{ème} ANNEE DE MEDECINE

Traitement et prévention des infections virales

Pr. Samir GOURARI

Année universitaire 2015-2016

Révision 2023

PLAN

I- INTRODUCTION

II-TRAITEMENT ANTIVIRAL

IIA- Les interférons(IFNs) α

IIB- Les antiviraux

IIB 1- Les différentes classes d'antiviraux:

- Les inhibiteurs de l'attachement
- Les inhibiteurs de la pénétration
- Les inhibiteurs de la réplication :
 - Les inhibiteurs Nucleos(t)idiques (IN)
 - Les inhibiteurs Non Nucléosidiques (INN)
 - Les inhibiteurs de l'intégrase du HIV
 - Autres inhibiteurs de la réplication
- Les inhibiteurs de la NS5A du HCV
- Les anti-protéases
- Les inhibiteurs de la libération

IIB2- Schémas thérapeutiques

IIB3- Surveillance du traitement et résistance aux antiviraux

III- PREVENTION

IIIA- Mesures générales:

- L'isolement (quarantaine)
- L'hygiène universelle
- Le contrôle des vecteurs

IIIB- Chimio prophylaxie

IIIC- Sérothérapie

IIID- Vaccination

- Types de vaccins
- Vaccins vivants
- Vaccins inactivés
- Vaccins sous-unitaires
- Vaccins vivants versus inactivés
- Calendrier vaccinal algérien (2016)

IIIE- Cas particulier des Accidents Exposant au Sang (AES)

BIBLIOGRAPHIE

Abréviations

CMV : cytomégalovirus

HBV : virus de l'hépatite B

HCV : virus de l'hépatite C

HEV : virus de l'hépatite E

HIV : virus de l'immunodéficience humaine

HSV : virus herpès simplex

IFN : interféron

NS : protéine non structurale

Peg-IFN : interféron pegylé

SIDA : syndrome d'immunodéficience acquis

VZV : virus de la varicelle zona

I- INTRODUCTION

Les infections virales constituent un défi permanent. Des maladies ont été éradiquées (variole, la poliomyélite est en voie de l'être), d'autres émergent (SIDA, infections respiratoires dues aux nouveaux coronavirus,...). La vaccination était la première arme utilisée pour prévenir ces infections, elle reste la meilleure approche pour diminuer la morbidité et la mortalité dues à celles-ci. Mais la vaccination a ses limites: combien de personnes ne sont pas couvertes par la vaccination et combien de virus (HIV, HCV,...) contre qui on n'arrive pas encore à préparer un vaccin. Pour certains de ces virus, des drogues antivirales ont été développées. Un nombre de ces drogues a connu un grand succès en ayant un impact sur la mortalité et la morbidité, c'est le cas notamment des antirétroviraux qui ont connu un grand développement depuis l'avènement de l'épidémie du SIDA, ou encore des antiviraux d'action directe découverts récemment pour traiter l'hépatite C. Malgré ces succès, il y a relativement peu de maladies pour lesquelles on dispose d'antiviraux efficaces pour les traiter.

II- TRAITEMENT ANTIVIRAL

Il s'agit de toute molécule qui permet le traitement curatif des infections virales déclarées, qu'elle soit d'action directe comme les analogues nucléotidiques ou indirecte comme les interférons. Les principaux virus ciblés par ces thérapeutiques sont : le virus de l'hépatite B, le virus de l'hépatite C, le HIV, les *Herpesviridae* (HSV, VZV et CMV) et le virus grippal.

II A- Les interférons(IFNs) α :

Ce sont des glycoprotéines produites par génie génétique. Ils ont une action antivirale indirecte par induction de la production d'enzymes inhibant la synthèse des protéines virales. Les IFNs ont également une action immunomodulatrice par stimulation des cellules NK et par augmentation de la présentation des antigènes liés au système HLA I

Action antivirale indirecte:

Les IFNs agissent sur la cellule cible (et non sur le virus) et confèrent un état de résistance à l'infection virale. Le rôle antiviral essentiel des IFNs est démontré par la sensibilité accrue aux infections virales des souris dépourvues de récepteurs pour l'IFN α . Les enzymes les mieux caractérisés de la réponse antivirale, induits par les IFNs, sont la PKR (Protéine Kinase R) et le système OAS (2'-5' OligoAdenylate Synthétases). Ces enzymes

induits par l'IFN sont inactifs jusqu'à une exposition à une infection virale, ce qui assure que les cellules non infectées ne seront pas touchées. L'ARN double brin (ARN_{db}), en plus qu'il est inducteur potentiel des IFNs, active les deux voies antivirales : PKR et OAS.

PKR dépendant de 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 est normalement inactive, elle est activée par sa liaison à l'ARN_{db}. La PKR activée phosphoryle la s/unité alpha du facteur de traduction eIF2 (eukaryot translation Initiation Factor 2), ce qui aboutit à l'inhibition de la traduction. La PKR n'est pas suffisante seule pour assurer un effet antiviral complet.

Le système 2'-5' OAS ARN_{db} dépendant : est un 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 ainsi son activation. La RNase L activée catalyse à son tour le clivage des ARN simple brin incluant les ARNm, conduisant ainsi à l'inhibition de la synthèse protéique.

Utilisation des IFNs en thérapeutique antivirale:

Les IFNs sont utilisés dans le traitement des hépatites chroniques C et B, mais avec la disponibilité de nouveaux antiviraux contre l'hépatite C, ils sont abandonnés dans le traitement de cette dernière. Les Interférons α standards qui étaient utilisés à raison de trois injections sous cutanées par semaine, ont été remplacés actuellement par les IFNs pégylés avec une meilleure pharmacocinétique, à raison d'une seule injection par semaine. Le traitement par les interférons présente son lot d'effets secondaires : syndrome grippal, effets hématologiques, troubles psychiatriques,...

IIB- Les antiviraux

Ils ont une action sur l'une des étapes de la réplication virale, ils peuvent être utilisés en monothérapie ou en association. Les antiviraux présentent cependant des limites: **Effets toxiques**: du fait que le virus est un parasite intracellulaire obligatoire, ces molécules peuvent interférer avec le métabolisme cellulaire.

Latence virale: certains virus ne peuvent pas être éradiqués de l'organisme car leurs génomes persistent chez l'hôte, c'est le cas par exemple du HIV dont le génome s'intègre au niveau du chromosome de la cellule cible, ou encore du HBV dont le génome persiste au niveau des hépatocytes sous forme d'ADN superenroulé, l'ADNccc (circular covalently closed).

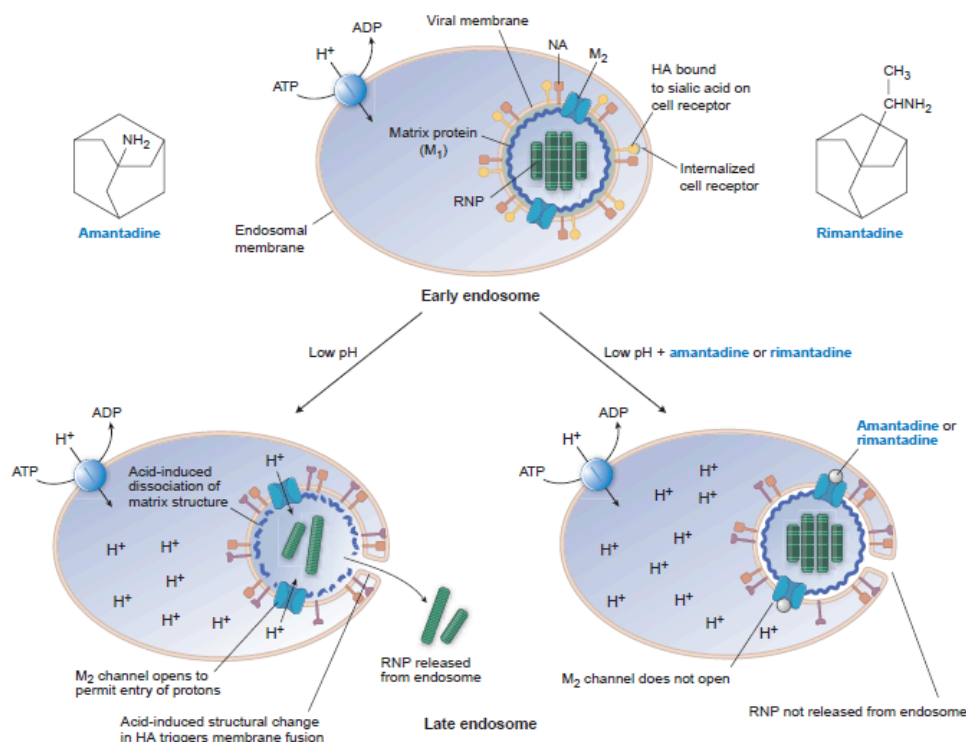
Emergence de résistances: des mutations au niveau des protéines virales cibles peuvent conférer au virus une résistance au traitement antiviral.

IIB 1- Les différentes classes d'antiviraux:

Les Inhibiteurs de l'attachement : ces molécules empêchent l'attachement du virus aux récepteurs cellulaires. Le **Maraviroc** par exemple, est un antiviral qui bloque le corécepteur 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. L'**Enfuvirtide** par exemple inhibe la fusion de l'enveloppe virale du HIV avec la membrane cellulaire, empêchant ainsi la pénétration du virus.

Un autre exemple est l'inhibition de la pénétration du virus grippal par l'**amantadine** et la **rimantadine**, qui agissent en bloquant la protéine M2 du virus. Leur action se limite uniquement au virus grippal de type A



Modèle de pénétration du virus grippal de type A et effet de l'amantadine ou rimantadine. La pénétration du virus grippal à l'intérieur de la cellule cible se fait par endocytose. L'acidification de l'endosome entraîne la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane plasmique. Cette fusion n'est pas suffisante pour entraîner la décapsidation. Les protons H⁺ pénètrent à l'intérieur de la particule virale à travers la protéine M2 et induisent la dissociation de la protéine matrix des ribonucléoprotéines (RNP) et libèrent celles-ci dans le cytoplasme.

Amantadine ou rimantadine bloquent la protéine M2. HA (hémagglutinine), NA (neuraminidase) (d'après Fields virology, sixth edition).

Les inhibiteurs de la réplication : ils constituent la classe la plus importante d'antiviraux. On distingue les inhibiteurs nucléos(t)idiques, les inhibiteurs non nucléosidiques, les inhibiteurs de l'intégrase du HIV et d'autres molécules diverses.

Les Inhibiteurs Nucléos(t)idiques (IN) : ce sont des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques qui inhibent la réplication, d'une part en entrant en compétition avec les nucléotides naturels pour être incorporé par la polymérase virale dans la chaîne en élongation, et d'autre part, ils induisent la terminaison de chaîne une fois incorporé. Pour être actifs, les analogues doivent être triphosphorylés. Pour certains, comme l'aciclovir (ACV), la première phosphorylation est assurée par une kinase virale:

ACV (*non actif*)

↓ **Thymidine kinase virale (HSV, VZV)**

ACVp

↓ Kinase cellulaire

ACVpp

↓ Kinase cellulaire

ACVppp (*actif*)

Donc, l'ACV n'est actif que dans les cellules infectées, sa toxicité est ainsi diminuée

Les Inhibiteurs Non Nucléosidiques (INN) : sont utilisés surtout dans le traitement de l'infection HIV. Ils agissent de façon non compétitive, en se fixant à proximité du site catalytique de la polymérase virale, induisant ainsi son inhibition

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)

Exemples d'IN et d'INN

IN : inhibiteur nucléosidique ou nucléotidique

INN inhibiteur non nucléosidique

INTI inhibiteur nucléos(t)idique de la transcriptase inverse

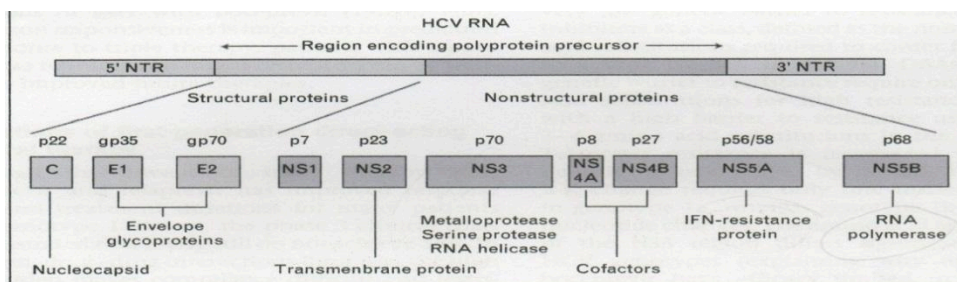
INNTI inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

Les inhibiteurs de 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**

Autres inhibiteurs de la réplication : la ribavirine et le foscarnet sont utilisés en pratique clinique, leurs caractéristiques sont figurées dans le tableau ci-dessous

DCI	Structure	Site d'action	Cible virale
Foscarnet	Analogue des Pyrophosphates	Inhibition du site pyrophosphate de l'ADN polymérase	CMV
Ribavirine	Analogue nucléosidique	Activité antivirale large (ARN polymérase)	HCV, HEV, fièvre de Lassa (inj)

Les Inhibiteurs de la NS5A du HCV : récemment de nouvelles molécules ciblant la protéine NS5A du HCV ont été développées, elles entrent dans la composition des nouveaux traitements contre l'hépatite C. Nous citerons le **Daclatasvir** et le **Ledipasvir**



Génome du virus de l'hépatite C. NS= protéine non structurale, E= protéine d'enveloppe
C= protéine de capsid

Les anti-protéases : ce sont des molécules qui inhibent les protéases virales, empêchant ainsi la maturation des poly protéines synthétisées au cours du cycle viral. Ces molécules ont été développées contre les infections à HIV et à HCV

DCI	Virus cible
Lopinavir	HIV
Atazanavir	HIV
Simeprevir	HCV
Paritaprevir	HCV

Exemples d'anti-protéases et leurs cibles respectives

Le **nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid)** est un inhibiteur de la **protéase du SARS-CoV-2**. Il est efficace pendant la phase virologique de l'infection.

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. Celle-ci sert à cliver l'acide sialique récepteur du virus, présent sur la surface des cellules infectées, permettant ainsi la libération du virus après son bourgeonnement.

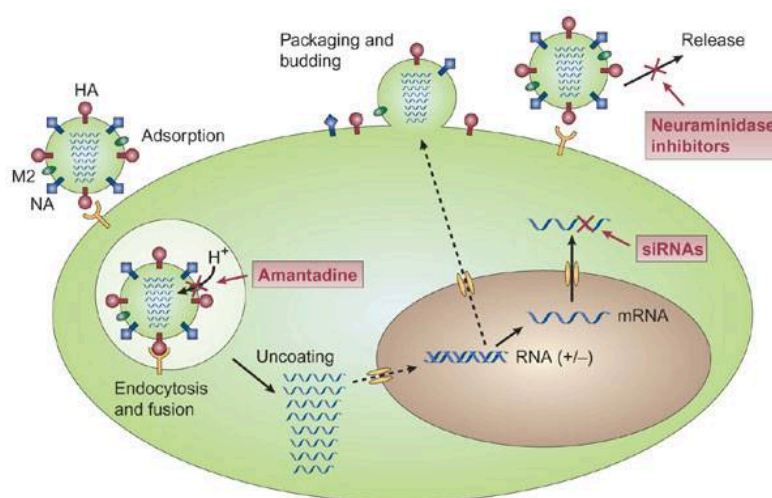


Schéma montrant l'action des antineuraminidases dans l'inhibition de la libération des particules du virus grippal à la fin du cycle de réplication.
HA : hémagglutinine, NA : neuraminidase, M2 : protéine M2

IIB2- Schémas thérapeutiques:

Selon que l'infection soit aigue ou chronique, selon que le virus soit latent ou non et selon la molécule utilisée, les schémas thérapeutiques sont différents. Le traitement peut être donné sous forme de monothérapie ou sous forme d'association de plusieurs molécules (bi ou trithérapie), pendant une durée courte ou prolongée. Exemples:

Infection à HBV: 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.

Infection à HCV : jusqu'à récemment, le traitement de référence de l'hépatite chronique C était la bithérapie, interféron pegylé + ribavirine, pendant 6 à 12 mois selon le génotype viral. Puis, avec le développement des anti-protéases de 1^{ère} génération, Boceprevir et Telaprevir, le traitement est donné sous forme de trithérapie: IFNpegylé + Ribavirine + 1 anti-protéase de 1^{ère} génération. Actuellement avec l'avènement des nouvelles molécules; les anti-polymérases (anti-NS5B), les anti-NS5A et les nouvelles anti-protéases, le traitement contre l'hépatite C s'affranchit de l'IFN, les nouveaux antiviraux sont donnés en association pendant une durée moyenne de trois mois.

Infection à HIV: le traitement de cette infection fait toujours appel à l'association de trois molécules (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.

Grippe: les antiviraux sont donnés pendant une courte durée. Les anti-neuraminidases ont un bénéfice thérapeutique si leur prise se fait moins de 48h après le début des signes cliniques

IIB3- Surveillance du traitement et résistance aux antiviraux:

La surveillance de l'efficacité du traitement se fait par 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. Si la charge virale recommence à augmenter malgré une bonne observance du traitement, l'émergence d'une résistance à l'antiviral est alors suspectée. Des tests phénotypiques ou génotypiques permettent de poser le diagnostic. Les tests génotypiques recherchent des mutations de résistance par séquençage direct. La survenue de la résistance est liée aux relations complexes des éléments suivants: doses suboptimales de l'antiviral, les traitements prolongés et/ou répétés, l'hétérogénéité des populations virales et la multiplication

à haut titre du virus. Enfin l'état immunitaire du patient module l'émergence de cette résistance.

III- PREVENTION

Ce sont tous les moyens utilisés pour empêcher la survenue de la maladie. Ce sont les mesures générales mises en œuvre, la chimioprophylaxie et l'immunisation: sérothérapie et vaccination. Il peut s'agir aussi du dépistage, qui consiste à identifier au sein d'une population d'individus apparemment en bonne santé, aux moyens de tests simples comme la sérologie, les individus ayant déjà été en contact avec un virus donné. Cela peut être le contrôle du sang et dérivés, le bilan prégreffe,...

IIIA- Mesures générales

L'isolement est une forme particulière de la quarantaine, utilisée à l'hôpital pour la prévention de la diffusion des infections nosocomiales. Une autre application est l'éviction scolaire.

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'insecticide dans les habitations, moustiquaires imprégnées, opérations larvicides ...

IIIB- Chimioprophylaxie:

C'est un antiviral qui est donné en prophylaxie pour prévenir la survenue de la maladie. Exemples: administration d'amanadine, 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.

IIIC- Sérothérapie

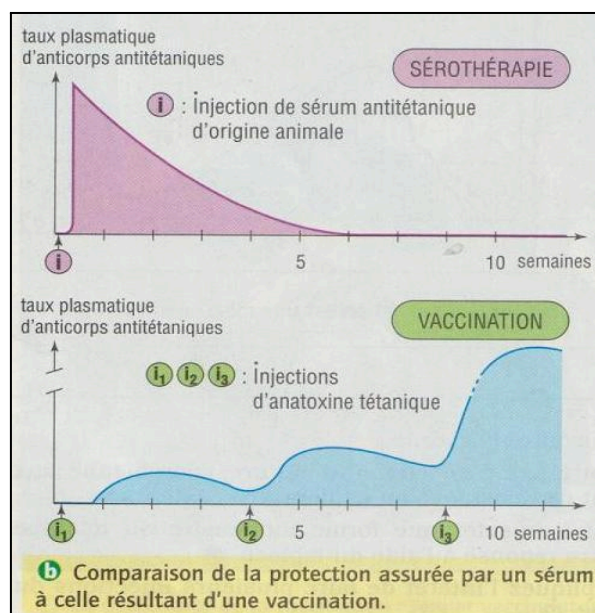
C'est l'administration d'Immunoglobulines (Igs) protectrices à un individu susceptible, dans le but de le protéger dans l'immédiat contre une infection virale donnée. C'est une immunisation immédiate mais passive, les injections devant être répétées. Les Igs peuvent être polyvalentes ou spécifiques d'un virus donné. Les Igs proviennent de plasmas humains ou quelquefois de sérums équins hétérologues.

La sérothérapie est utilisée dans la prévention de certaines infections, par exemples: 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 comme la face et 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.

IIID- Vaccination

La vaccination a pour objectif l'induction d'une réponse immunitaire protectrice durable contre un agent pathogène grâce à l'introduction d'une préparation vaccinale, à base d'antigènes ou de gènes. C'est une immunisation différée mais active par installation d'une mémoire



Vaccination versus sérothérapie

Types de vaccins

Vaccins vivants ou réplicatifs: ils sont constitués d'agents infectieux atténués, induisent une protection immunitaire proche de celle qui succède à une infection naturelle, rapidement obtenue et généralement durable, 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, varicelle, grippe (nasal)

Vaccins inactivés ou tués ou non réplicatifs: ils sont dépourvus de tout pouvoir infectieux. Ils sont 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 tri ou tétravalent à virus entier fragmenté préparé à partir de 2 souches de type A (H1N1 et H3N2) et d'une ou de deux souches de type B, sélectionnées chaque année par l'OMS en fonction des épidémies attendues. Les virus sont cultivés sur œufs embryonnés, l'inactivation est obtenue par le formol ou le beta 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 sous-unitaires: composés de fractions antigéniques immunogènes, certains sont obtenus par génie génétique comme par exemple les vaccins de l'hépatite B et du papillomavirus.

Les nouveaux vaccins: avec la pandémie de la COVID-19, de nouvelles technologies ont été utilisées pour préparer des vaccins à base de gènes véhiculés par un **vecteur viral** ou par des nanocapsules lipidiques (**vaccins à ARNm**)

Vaccins vivants versus inactivés:

Dans le tableau ci-dessous figure les avantages et inconvénients des deux types de vaccins

Vaccins vivants	Vaccins inactivés (tués)
Risque de mutation reverse vers la souche sauvage	Innocuité
Contre indiqués chez la femme enceinte et l'immunodéprimé	Peuvent être administrés chez la femme enceinte et l'immunodéprimé
Inhibition possible par les anticorps maternels	Vaccination précoce (chez le nouveau-né en présence des anticorps maternels)
Exigence de respect de la chaîne de froid	Thermostables
Immunité plus durable, cout relativement moins élevé	injection doses importantes et multiples, cout élevé
Induction d'une immunité locale, exemple le VPO	Réponse immunitaire moins complète

Calendrier vaccinal algérien (2023) :

Age Vaccin	Naissance	2mois	3mois	4mois	11mois	12mois	18mois	6ans	11-13ans	16-18ans	Tous les 10ans à partir de 18ans
BCG	BCG										
HBV	HBV										
VPO		VPO		VPO		VPO					
DTCa-Hib- HBV-VPI		DTCa-Hib- HBV-VPI		DTCa-Hib- HBV-VPI		DTCa-Hib- HBV-VPI					
PCV		PCV		PCV		PCV					
ROR					ROR		ROR				
DTCa-VPI								DTCa-VPI			
dt Adulte									dt Adulte	dt Adulte	dt Adulte

BCG: vaccin antituberculeux; **HBV**: vaccin anti-hépatite B; **VPO**: vaccin antipolio oral; **VPI**: vaccin antipolio injectable; **DT**: vaccin antidiphtérique et anti-tétanique; **dT**: vaccin antidiphtérique et antitétanique adulte; **Ca**: vaccin anticoquelucheux acellulaire; **Hib**: vaccin *anti-Haemophilus* type b; **ROR**: vaccin antirougeole, rubéole et oreillons; **PCV**: vaccin antipneumococcique conjugué

III E- Cas particulier des Accidents Exposant au Sang (AES)

Définition: un accident exposant au sang se définit comme tout contact percutané (piqûre, coupure) ou muqueux (œil, bouche) ou sur peau lésée (eczéma, plaie) avec du sang ou avec un produit biologique contenant du sang

Conduite à tenir :

- Immédiatement :

Si contact percutané : Ne pas faire saigner,

Nettoyer à l'eau et au savon puis rincer

Désinfecter au moins 5 mn (avec Dakin)

Si contact muqueux : Rincer abondamment à l'eau ou au sérum physiologique au moins 5 mn

- Dans les 4 heures :

Evaluation du risque infectieux pour connaître le statut sérologique du patient source (sérologie HIV, hépatite B et C)

Si VIH + : indication du traitement préventif (= Traitement Post Exposition ou TPE) avant la 4^è heure après l'accident (au plus tard jusqu'à 48 h)

- Dans les 24 heures :

Information et suivi du professionnel exposé par le médecin du travail

Sérologie du sujet exposé pour connaître son statut

- Dans les 72 heures (voire jusqu'à une semaine après)

Sérovaccination VHB du sujet exposé s'il n'est pas vacciné (la sérothérapie n'est pas nécessaire si absence de virémie VHB chez la personne source et utilisation de tenofovir en TPE)

- Suivi virologique du sujet exposé

BIBLIOGRAPHIE :

- 1- Fields. Virology. Sixth Edition.
- 2- E. Pilly. Maladies Infectieuses et Tropicales. 25^è Edition, 2016. CMIT.
- 3- A. Mammette. Virologie médicale. 2002. Presses universitaires de Lyon.
- 4- Dorosz. Guide pratique des médicaments. 23^è édition. Maloine