

Adénine arabinoside: un grand succès de la chimiothérapie antivirale

par Michel Privat de Garilhe
(Groupe Roussel-Uclaf et CNRS)



Les performances de l'adénine arabinoside dans le traitement d'une maladie redoutable : l'encéphalite herpétique, sont un nouveau succès à inscrire au palmarès des thérapeutiques utilisant des antimétabolites ou analogues de structure. C'est le couronnement de longs efforts dans une discipline difficile, la chimiothérapie des maladies à virus. Du point de vue chimique l'adénine arabinoside ou 9 - β - D - arabino - furanosyl adénine (encore appelé AA, ara-A ou vidarabine) est un analogue des métabolites

naturels bien connus que sont l'adénosine et la désoxy-adénosine (Figure 1). Les études faites sur AA s'insèrent dans le vaste programme entrepris à l'échelle internationale sur l'application des antimétabolites notamment les analogues de nucléosides à la chimiothérapie antivirale, anticancéreuse et antimicrobienne. Une importante mise au point sur ce sujet a été présentée dès 1975 dans un volume spécial (600 pages) des *Annals of the New York Academy of Sciences* (1), on ne saurait donc brièvement résumer toutes les applications des analogues de nucléosides dans les divers domaines de la thérapeutique; je rappellerai seulement un précurseur de AA: le 5 - Iodo Uracile désoxyriboside, analogue de structure de la thymidine (Figure 1) qui a reçu, grâce principalement aux travaux de Prusoff et de Kaufmann (2) des applications importantes pour le traitement de l'herpès de la cornée. Dans le même ordre d'idées, cytosine arabinoside ou 1 - β - D - arabino furanosyl cytosine continue à tenir une place importante dans le traitement des leucémies. L'un et l'autre de ces deux produits ne sont pas exempts d'effets secondaires plus ou moins graves qui en ont limité l'emploi.

L'intérêt exceptionnel de l'adénine arabinoside serait dû à une meilleure tolérance que les analogues du même type qui l'on précédé. Cet avantage ressort, en autres propriétés intéressantes de la communication signée par un grand nombre de spécialistes américains, parue dans le *New England Journal of Medicine*, datée du 11 Août 1977 (3). En un bref mémoire de 6 pages seulement, ces spécialistes font le point sur une campagne à laquelle ont participé une quinzaine de centres hospitalo-universitaires du plus haut niveau sous le patronage du National Institute for Allergy and Infections Diseases (NIAID) : il y est démontré, statistiques à l'appui, que le traitement de l'encéphalite herpétique par AA, sous forme de perfusion quotidienne de 1 gramme de produit par jour pendant 10 jours, réduit la mortalité de 70 à 28 %; malgré l'importance des doses administrées, aucun effet secondaire fâcheux n'est observé.

On conçoit que dans ces conditions, le Dr. Krause, directeur du NIAID et le Dr. Alford de l'Université d'Alabama soient allés jusqu'à déclarer, dans le feu de l'enthousiasme, qu'il s'agissait d'un événement thérapeutique comparable aux premières applications de la pénicilline par Fleming en 1941 et que la presse mondiale se soit

emparée de cette heureuse nouvelle, sans avoir toujours le discernement souhaitable.

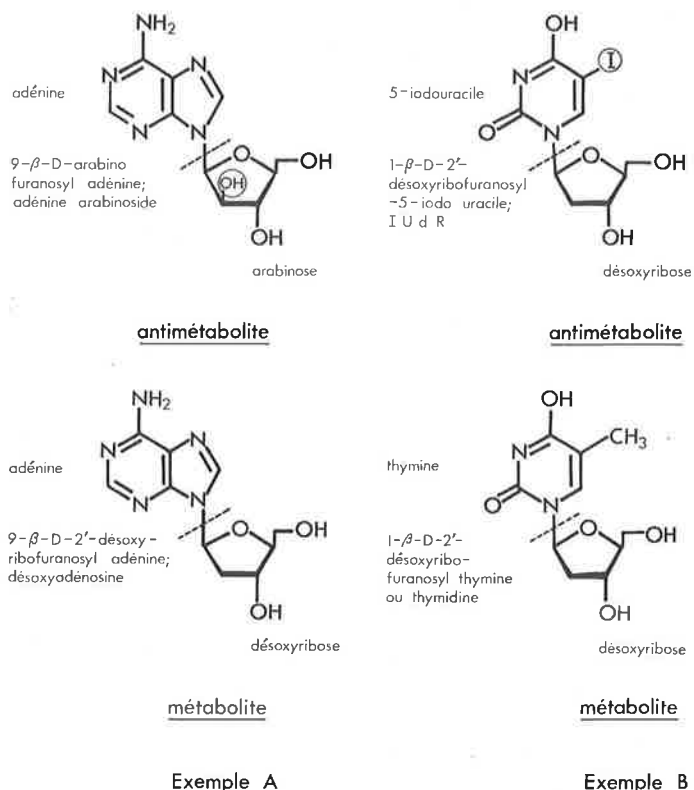


Figure 1 : Exemples d'analogies de structure dans la famille des nucléosides

Dans l'exemple A on voit que l'adénine arabinoside ne diffère du métabolite naturel entrant dans la composition de l'ADN, la désoxyadénosine, que par la présence d'un groupement hydroxyle OH se trouvant au-dessus du plan de la molécule de pentose; dans cet exemple, la base azotée, l'adénine, est la même dans les deux cas.

Dans l'exemple B l'analogie porte sur le groupement en position 5 de la base azotée : un atome d'iode dans le cas de l'analogie et un groupement méthyle dans le cas du métabolite naturel la thymidine. Le pentose est le même dans les deux cas, il s'agit du β - D - 2' - désoxyribofuranose.

Tout au long de ces recherches virologiques, pharmacologiques, toxicologiques et cliniques, échelonnées sur une dizaine d'années, les chercheurs américains ont toujours eu la courtoisie de reconnaître que les premières observations sur l'activité antivirale de l'adénine arabinoside vis-à-vis des virus à Acide désoxyribonucléique (ADN ou DNA) et singulièrement sur le virus de l'herpès, étaient dues à deux chercheurs français Michel Privat De Garilhe et Jean De Rudder, alors au Centre de recherche des laboratoires SIFA-Diamant, à la Plaine Saint Denis (4).

L'adénine arabinoside peut être obtenu assez facilement par synthèse, par exemple, selon la méthode de Glaudemans et Fletcher (5) ou même par fermentation : en effet des chercheurs de la firme Park Davis d'une part et du Southern Research Institute d'autre part ont découvert indépendamment une activité antivirale dans un extrait antibiotique provenant de *Streptomyces antibioticus*; par la suite ils devaient démontrer que cette substance antivirale était identique à l'adénine arabinoside (6).

Il convient de rappeler aussi les travaux de Bergmann et Feeney (7) qui sont les premiers à avoir isolé des arabinosides d'origine naturelle : thymine arabinoside et uracile arabinoside, à partir de l'éponge *Cryptotethia crypta*. L'identification ayant pris un certain temps, ces auteurs avaient appelé provisoirement leurs produits spongothymidine et spongouridine, pour signaler à la fois l'origine de ces produits et leur analogie probable avec des nucléosides connus. Par extension on trouve quelquefois l'appellation «Spongoadénosine» pour AA,

bien que ce dernier n'ait jamais été isolé, à ma connaissance, à partir des éponges.

Le mécanisme d'action de l'adénine arabinoside a fait l'objet de nombreuses études, lesquelles sont rassemblées entre autres publications dans l'ouvrage de Pavan-Langston et al. (6). Ce nucléoside sous forme de son 5'- triphosphate, est un inhibiteur compétitif de la biosynthèse de l'ADN : au cours de cette biosynthèse AA est incorporé à l'extrémité des chaînes en cours de formation, ce qui entraîne le blocage immédiat de l'élongation et la formation de courts fragments d'ADN dépourvus de signification génétique. Comme l'ADN est à la base de tous les processus de la vie et de la reproduction des êtres vivants, y compris des virus, toute substance de nature à bloquer la synthèse de l'ADN viral, bloque par là-même la reproduction du virus correspondant.

Lors des applications en virologie, ce blocage de la biosynthèse de l'ADN par AA s'est montré efficace uniquement dans le cas des virus à ADN (herpes virus, poxvirus...) et dans le cas des virus à ARN faisant intervenir l'ADN dans leur cycle de reproduction (rétrovirus). On n'a pas encore trouvé de médicament efficace et non toxique pour le traitement des viroses dues à des virus à ARN; heureusement qu'il existe des vaccins.

Une explication du blocage de la biosynthèse de l'ADN par les arabinosides en général pourrait être fournie par les études optiques et par la construction de modèles moléculaires (8). On se rend compte que la molécule d'un arabinoside comme AA est beaucoup plus rigide que celle de l'adénosine et de la désoxy-adénosine. Si l'on admet comme valable le modèle "couteau-fourchette" pour la réplication semi conservative de l'ADN (9), un tel modèle suppose une grande souplesse des substrats nucléoside-triphosphates, surtout au moment du changement de sens de la machinerie et peut-être une permutation facile du sucre sur le pentose, ce qui n'est guère facile dans le cas des arabinosides (Figure 1).

En ce qui concerne les applications futures de l'adénine arabinoside, l'expérimentation clinique se poursuit activement et compte tenu des résultats encourageants déjà obtenus, il est à prévoir que l'on va envisager dès à présent son utilisation accrue pour le traitement de toutes les formes d'herpès et sans doute le traitement d'autres virus.

En effet, au terme du 10^e Congrès international de chimiothérapie (Zurich, 18 - 23 septembre 1977), l'adénine arabinoside, par sa valeur thérapeutique confirmée, se détache nettement du peloton des autres antiviraux.

Il faut être conscient du fait que AA représente un cas de médicament doué de qualités rarement réunies chez un même produit :

- une préparation réalisable industriellement par fermentation ou par bioconversion, à un prix abordable,
- des propriétés antivirales de premier ordre, sans doute plus étendues que ce que l'on pense, actuellement,
- une bonne tolérance et l'absence d'effets secondaires majeurs,
- l'absence d'effet immunosuppresseur,
- le fait que jusqu'à présent il ne provoque pas l'apparition de résistance de la part des virus traités.

Ce n'est pas tout : l'adénine arabinoside a été l'objet d'une large expérimentation dans le domaine anticancéreux. Le produit utilisé seul a déjà une activité intéressante, mais en association avec d'autres antimétabolites notamment avec cytosine arabinoside, on peut améliorer les performances de l'un ou l'autre produit pris isolément (10).

Enfin les connaissances récemment acquises sur le mécanisme d'action des arabinosides devraient permettre de concevoir par le raisonnement des molécules qui seraient des "armes absolues". La voie est donc ouverte en direction de nombreuses et passionnantes recherches.

Bibliographie

- (1) A. Bloch, Editeur, Chemistry Biology and Clinical uses of nucleoside analogs, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1975, vol 255.
- (2) W. H. Prusoff, V.S. Bakhle et L. Sekely, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1965, 130, 135.

(3) R.J.W. Whitley et al. *N. Eng. J. Med.*, 1977, **297**, 289.
(4) M. Privat de Garilhe et J. De Rudder, *C.R. Acad. Sci. Paris*, 1964, **259**, 2725.
(5) C.P.J. Glaudemans et H.C. Fletcher, *J. Org. Chem.*, 1963, **28**, 3004.
(6) D. Pavan-Langston, R. A. Buchanan et C.A. Alford, Editeurs, Adenine Arabinoside, an antiviral agent, Raven Press New York, 1975.

(7) W. Bergmann et R.J. Feeney, *J. Amer Chem. Soc.*, 1950, **72**, 2809; *J. Org. Chem.*, 1951, **16**, 981.
(8) W. Guschlbauer et M. Privat de Garilhe, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1969, **51**, 1511.
(9) J.N. Davidson, The biochemistry of the nucleic acids, Chapman and Hall, London, 1976.
(10) M. Privat de Garilhe et J. De Rudder, Progress in antimicrobial and anticancer chemotherapy, *U. of Tokyo Press*, 1970, **2**, 180.

Règles de nomenclature pour la chimie organique

Section D: Composés organiques contenant des éléments qui ne sont pas exclusivement le carbone, l'hydrogène, l'oxygène, l'azote, les halogènes, le soufre, le sélénium et le tellure.

Section E: Stéréochimie.

Adaptation française des règles élaborées par la Commission de nomenclature en chimie organique de l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée.

Membres de la S.C.F. 50 F

Non membres de la S.C.F. 80 F

Une commande, pour être agréée, devra être accompagnée du règlement correspondant, sous forme de chèque bancaire ou de chèque postal (280.28 Paris), à l'ordre de la Société Chimique de France. Pour faciliter la tâche de la Trésorerie, éviter, si possible, la demande d'une facture.

Un livre édité par la Société Chimique de France