

# LES TRAITEMENTS ANTIVIRAUX

Prof. Ag. Lamia Fki-Berrajah

# INTRODUCTION

Premiers traitements antiviraux: années 1960

Vaccination antivariolique: 1796

Développement lent et difficile de la chimiothérapie antivirale



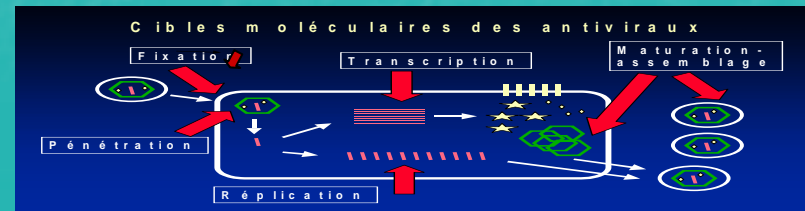
Parasitisme et réplication intracellulaire obligatoire des virus

La connaissance du cycle de multiplication virale  
et la caractérisation des éléments structuraux des virus



Création des premières molécules antivirales  
puis multiplication des molécules et des cibles

Ces molécules sont classées selon  
leur action sur les étapes du cycle  
de multiplication virale



# CLASSIFICATION ET MECANISMES D'ACTION DES ANTIVIRAUX

## INHIBITEURS DE FIXATION

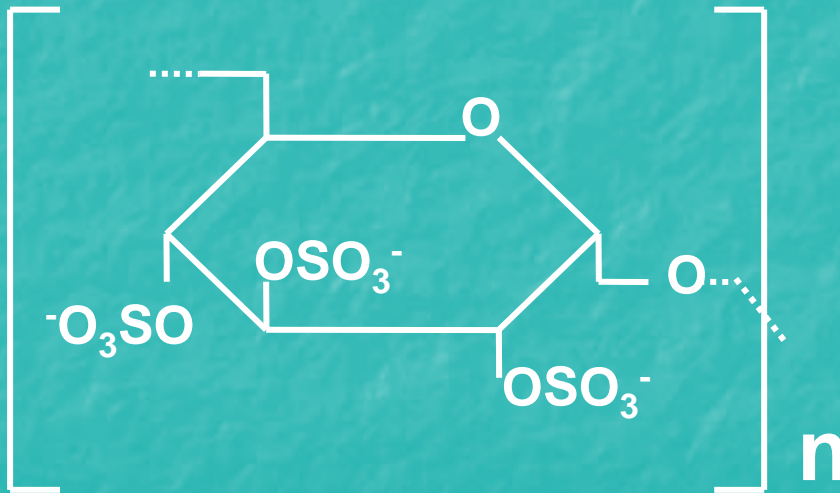
### Polyanions

Inhibiteurs non spécifiques de fixation  
(interaction électrostatique)

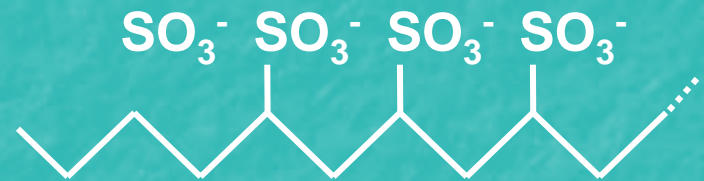


Virus  
enveloppés

PRO 2000 (cellulose sulfate): phase III



Dextran sulfate



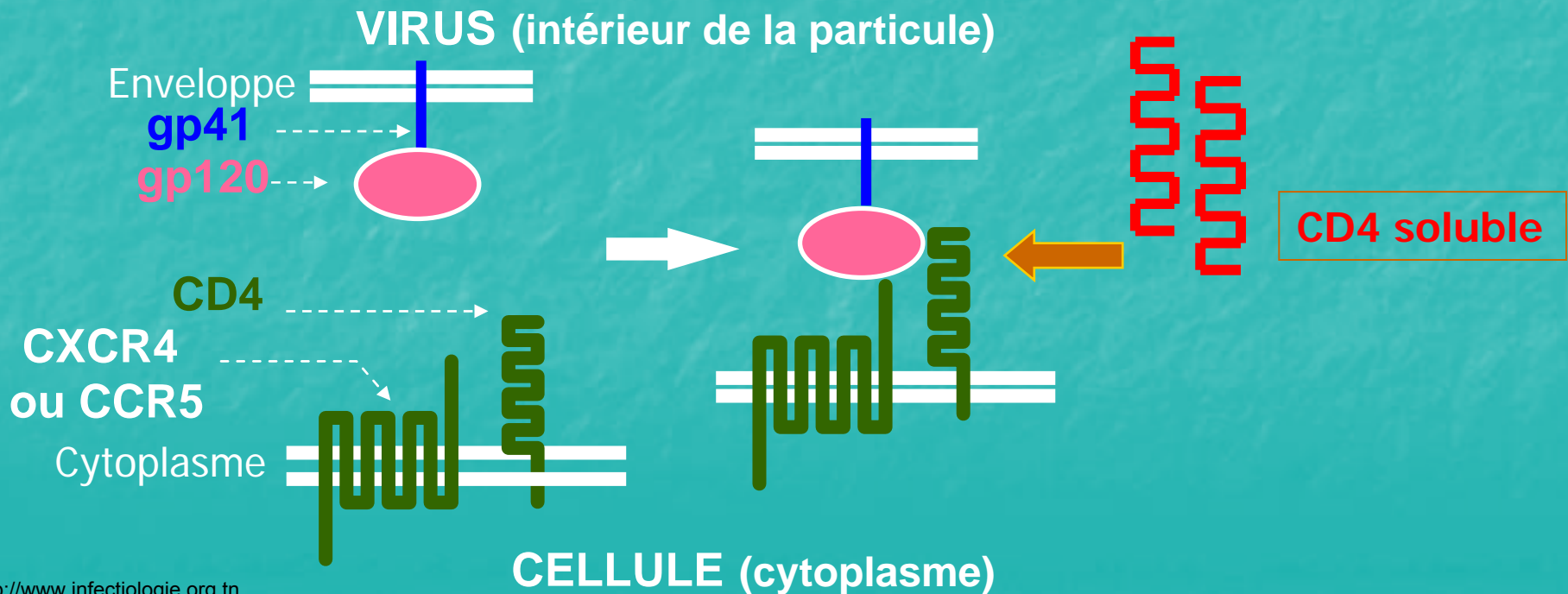
Polyvinyl sulfonate

# CLASSIFICATION ET MECANISMES D'ACTION DES ANTIVIRAUX

## INHIBITEURS DE FIXATION

Antagonistes de récepteurs: Analogues de récepteurs et de corécepteurs

- **Anti-CD4**: CD4 soluble, PRO542 (immunoadhésine CD4-IgG2) ➡ Actifs in vitro

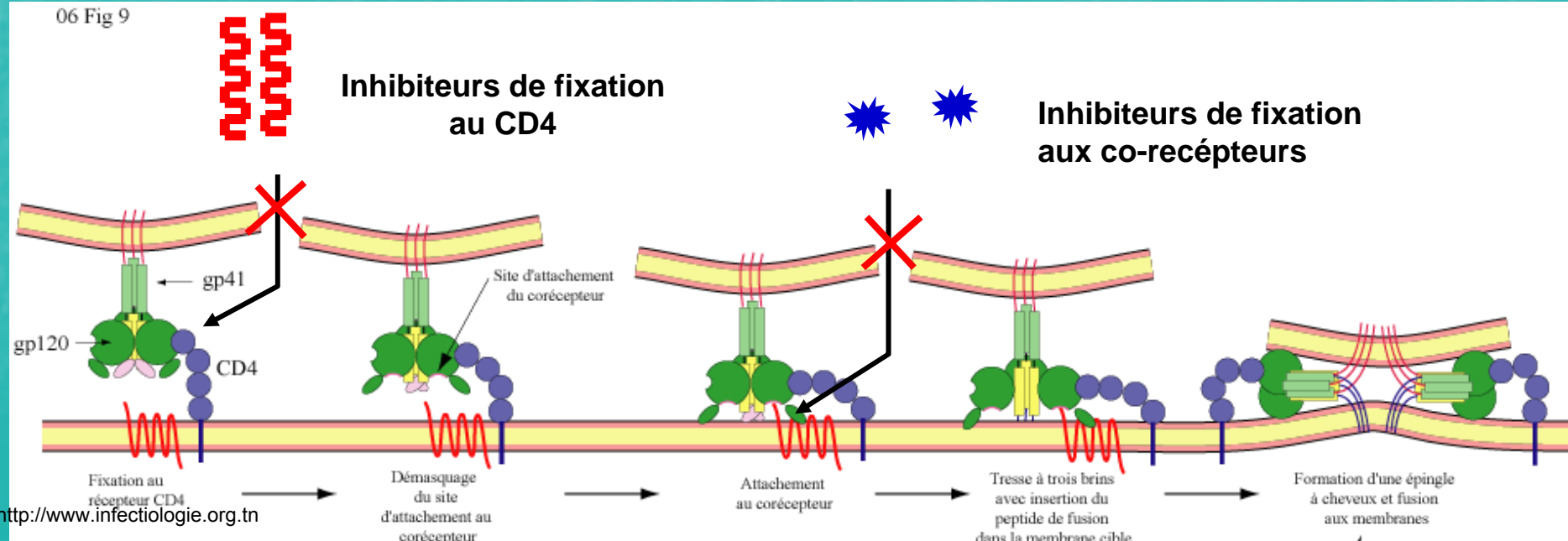


## INHIBITEURS DE FIXATION

**Antagonistes de récepteurs: Analogues de récepteurs et de corécepteurs**

- **Anti-CCR5:** analogues RANTES, **PRO 140** (anticorps), SCH-C, SCH-D, **maraviroc**, vicriviroc

- **Anti-CXCR4:** bicyclames

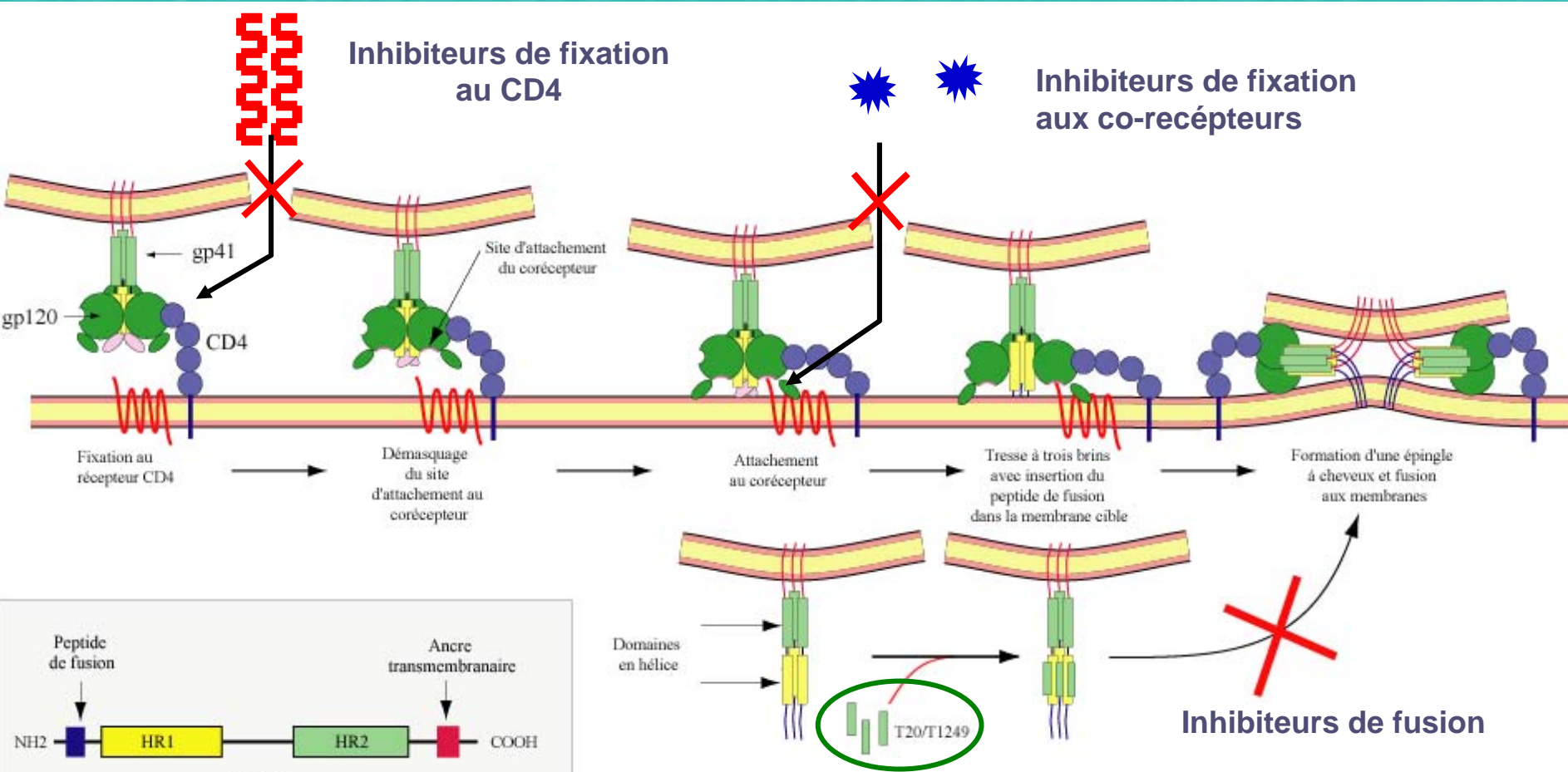


- INHIBITEURS DE FIXATION
- INHIBITEURS DE FUSION ET PENETRATION

# INHIBITEURS DE FUSION ET PENETRATION

Peptides

- Enfuvirtide=T20, T1249, Sifuvirtide



- INHIBITEURS DE FIXATION
- INHIBITEURS DE FUSION ET PENETRATION
- **INHIBITEURS DE DECAPSIDATION**

## **INHIBITEURS DE DECAPSIDATION**

### **- Indirects: amantadine et rimantadine**

Inhibition de la décapsidation par augmentation du Ph de la vacuole d'endocytose

Actifs sur le virus de la grippe A

### **- Directs: Arildone, Chalcone**

Inhibition de la décapsidation par fixation sur les protéines de capsid → stabilisation de la capsid

Actif sur les Entérovirus et Rhinovirus

## CLASSIFICATION, MECANISMES D'ACTION:

- INHIBITEURS DE FIXATION
- INHIBITEURS DE FUSION ET PENETRATION
- INHIBITEURS DE DECAPSIDATION
- **INHIBITEURS D'INTEGRASE**

# INHIBITEURS D'INTEGRASE

Inhibition de l'intégration de génome viral

Actifs sur VIH

- **Raltegravir**

- **Elvitegravir** phase III



- INHIBITEURS DE FIXATION
- INHIBITEURS DE FUSION ET PENETRATION
- INHIBITEURS DE DECAPSIDATION
- INHIBITEURS D'INTEGRASE
- **INHIBITEURS DE REPLICATION**

## INHIBITEURS DE REPLICATION

Les plus utilisés en clinique

Agissent sur les enzymes de réplication des virus dont les polymérase virales + + +

On distingue: - les inhibiteurs des ADN polymérase virales

Transcriptases inverses, **Uniquement**  
ARN pol ARN dépendantes **analogues nucléosidiques** **cellules infectées**

**analogues nucléotidiques**

ADN pol

**analogues de pyrophosphates**  
**AND pol virales plus affines pour**  
**l'antiviraux AND pol nucléosidiques**

RT

ADN pol

- les autres inhibiteurs de réplication
  - inhibiteurs des ARN polymérase
  - inhibiteurs des ARNm viraux

# INHIBITEURS DES ADN POLYMERASES

Analogues de substrat de l'enzyme



Action compétitive

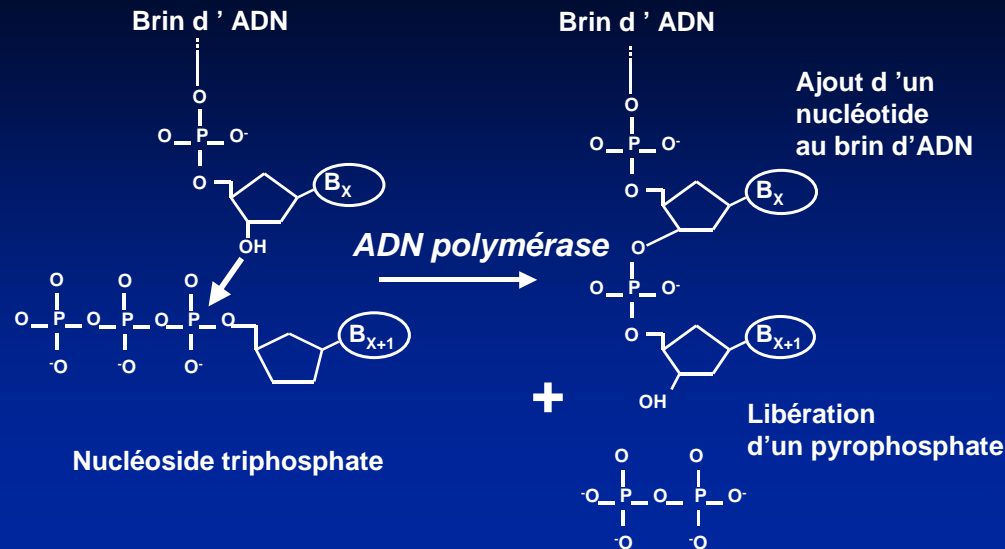
Non analogues de substrat



Action non compétitive

Rappel

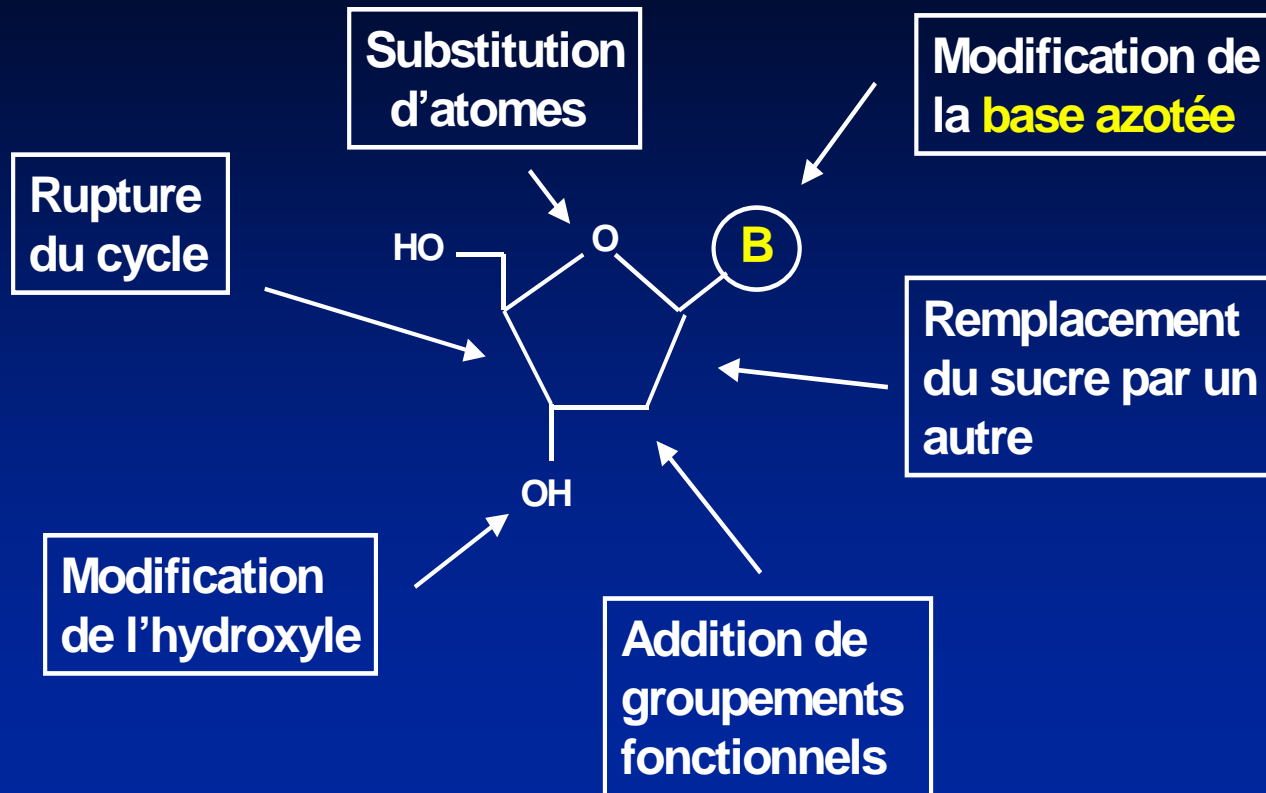
## Synthèse d'ADN



# Les analogues nucléosidiques

## Structure

### Structure générale des analogues nucléosidiques



# Les analogues nucléosidiques

## Activation

Promédicaments inactifs  $\xrightarrow[\text{Kinases}]{\text{Triphosphorylation}}$  Actifs

Aciclovir (ACV)

Ganciclovir (GCV)

Zidovudine (AZT)

↓ *Thymidine kinase (HSV, VZV)*

↓ *Ganciclovir kinase (CMV)*

ACV-monophosphate (ACV-MP)

GCV-MP

AZT-MP

ACV-diphosphate (ACV-DP)

GCV-DP

AZT-DP

ACV-triphosphate (ACV-TP)

GCV-TP

AZT-TP

Inhibition d'ADN polymérase

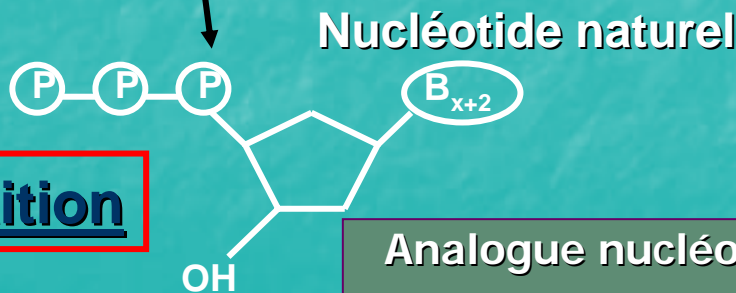
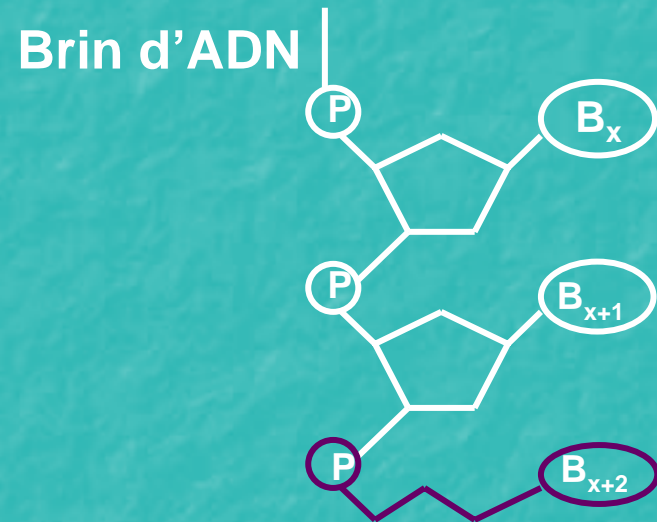
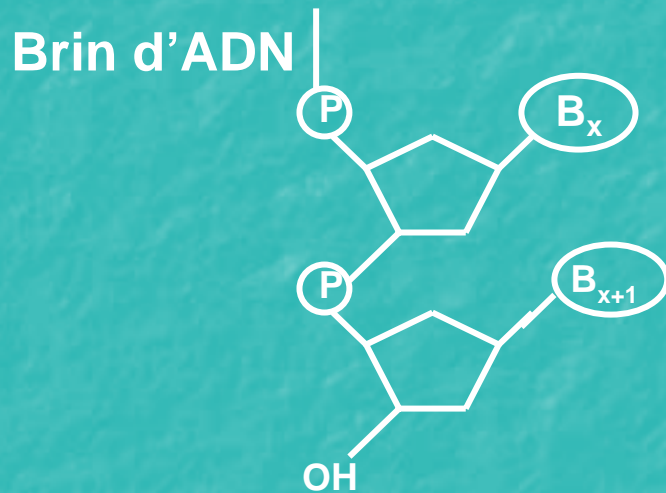
# Les analogues nucléosidiques

## Mode d'action

Agissent par compétition avec les nucléosides triphosphatés naturels



Blocage de l'élongation de la chaîne d'ADN

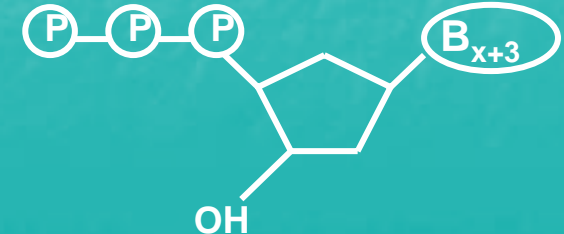


Analogue nucléosidique triphosphorylé

**Compétition**



**Terminaison**



## Les analogues nucléosidiques

- **Aciclovir**: analogue de guanosine, faible toxicité, action limitée aux cellules infectées, actif sur HSV et VZV (CMV)
- **Valaciclovir**: prodrogue de l'aciclovir, meilleur biodisponibilité, actif sur HSV et VZV (CMV)
- **Ganciclovir**: analogue de guanosine, actif sur CMV, HSV, HHV6
- **Penciclovir** et son promed **Famciclovir**: actif sur VZV et HSV (y compris certaines souches d'HSV résistantes à l'aciclovir), VHB?
- **Vidarabine (Vira-A)**: active sur HSV, VZV, VHB
- **Iododéoxyuridine IDU** et **Iododéoxycytidine IDC**: très toxiques par voie générale, usage local dans kératite à HSV

## Les analogues nucléosidiques

- **Anti-rétroviraux:** actifs sur VIH, agissent par inhibition de la transcriptase inverse, **Azidothymidine (AZT)**, **Zalcitabine (ddC)**, **Didanosine (ddI)**, **Abacavir**, **Stavudine (D4T)**, **combivir (AZT+3TC)**, **Lamivudine (3TC)**, **Emtricitabine**, **DAPD**

Action sur VHB

- **Entecavir**



# Les analogues nucléotidiques

## Structure

Nucléotides monophosphates artificiels

## Mode d'action

Inhibition compétitive



## Molécules

- **Cidofovir**: actif sur CMV, VHB, HSV (y compris ACV R), HHV6, ADV
- **Ténofovir** et son promed **ténofovir disoproxyl fumarate**: bonne tolérance, dose unique, utilisé chez patients VIH+ en échec thérapeutique et VHB
- **Adéfovir** et son promed **Adéfovir dipivoxil** : actif sur VHB, VIH CMV, HSV (y compris ACV R)



## Les analogues de pyrophosphate

- **Foscarnet**: agit par inhibition compétitive au site de liaison du pyrophosphate dans le site actif de l'enzyme, sans phosphorylation préalable
  - Actif sur CMV, VIH, HSV (y compris ACV R), HHV6

## Les inhibiteurs non nucléosidiques

- Agissent par modification de conformation du site actif de l'enzyme
  - Actifs sur VIH1
  - **Névirapine, Délarvidine, Loviride, Efavirenz**

# AUTRES INHIBITEURS DE REPLICATION

## Inhibiteurs des ARN polymérases-ARN dépendantes

- **Guanidine**: actif sur Entérovirus, sélection rapide de mutants résistants
- **Ribavirine**: analogue nucléosidique, actif sur VHC, Arénavirus dicuté pour VRS et virus grippal

## Inhibiteurs de transcription/traduction

### Inhibiteurs des ARNm

- **Ribavirine**: agit sur la maturation des ARNm viraux, inhibition de l'activité transcriptase
- **Interféron alpha**: dégradation des ARNm viraux, inhibition de la traduction, agit sur les étapes d'assemblage, actif sur VHC, VHB, administré seul ou avec Lamivudine pour VHB et avec Ribavirine pour VHC

## CLASSIFICATION, MECANISMES D'ACTION :

- INHIBITEURS DE FIXATION
- INHIBITEURS DE FUSION ET PENETRATION
- INHIBITEURS DE DECAPSIDATION
- INHIBITEURS D'INTEGRASE
- INHIBITEURS DE REPLICATION
- **INHIBITEURS D'ASSEMBLAGE**
- **INHIBITEURS DE MATURATION**
- **INHIBITEURS DE LIBERATION**

## INHIBITEURS D'ASSEMBLAGE

### Interférons

## INHIBITEURS DE MATURATION

- Ce sont des inhibiteurs des protéases virales, actifs sur le VIH
- **Saquinavir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Amprénavir, Tipranavir, Lopinavir**

## INHIBITEURS DE LIBERATION

- Inhibiteurs de neuraminidase des virus de la grippe A et B
- **Oseltamivir, Zanamivir**: action préventive et curative sur  
**GA et GB**

# LIMITES DES TRAITEMENTS ANTIVIRAUX

## ■ Toxicité cellulaire

Plusieurs antiviraux sont activés par des enzymes cellulaires → Peuvent donc être activés même dans cellules non infectées

- Toxicité médullaire: AZT, Ganciclovir, Ribavirine
- Toxicité rénale: Foscarnet
- Toxicité neuropsychique: Interféron, Amantadine, Rimantadine, Vidarabine
- Troubles du métabolisme: Inhibiteurs des protéases

## ■ Spécificité en général étroite

- Nécessité d'un diagnostic étiologique précis
- Pas de thérapie à large spectre
- Absence de molécules efficaces pour certains virus

## ■ Limites de l'activité antivirale

- Difficulté à contrôler la réplication à haut niveau
- Impossibilité à éradiquer l'infection latente

# LIMITES DES TRAITEMENTS ANTIVIRAUX

## ■ Émergence de la résistance

apparition et accumulation de mutations dans les enzymes cibles des antiviraux

Ex: Mécanismes de résistance aux analogues nucléosidiques

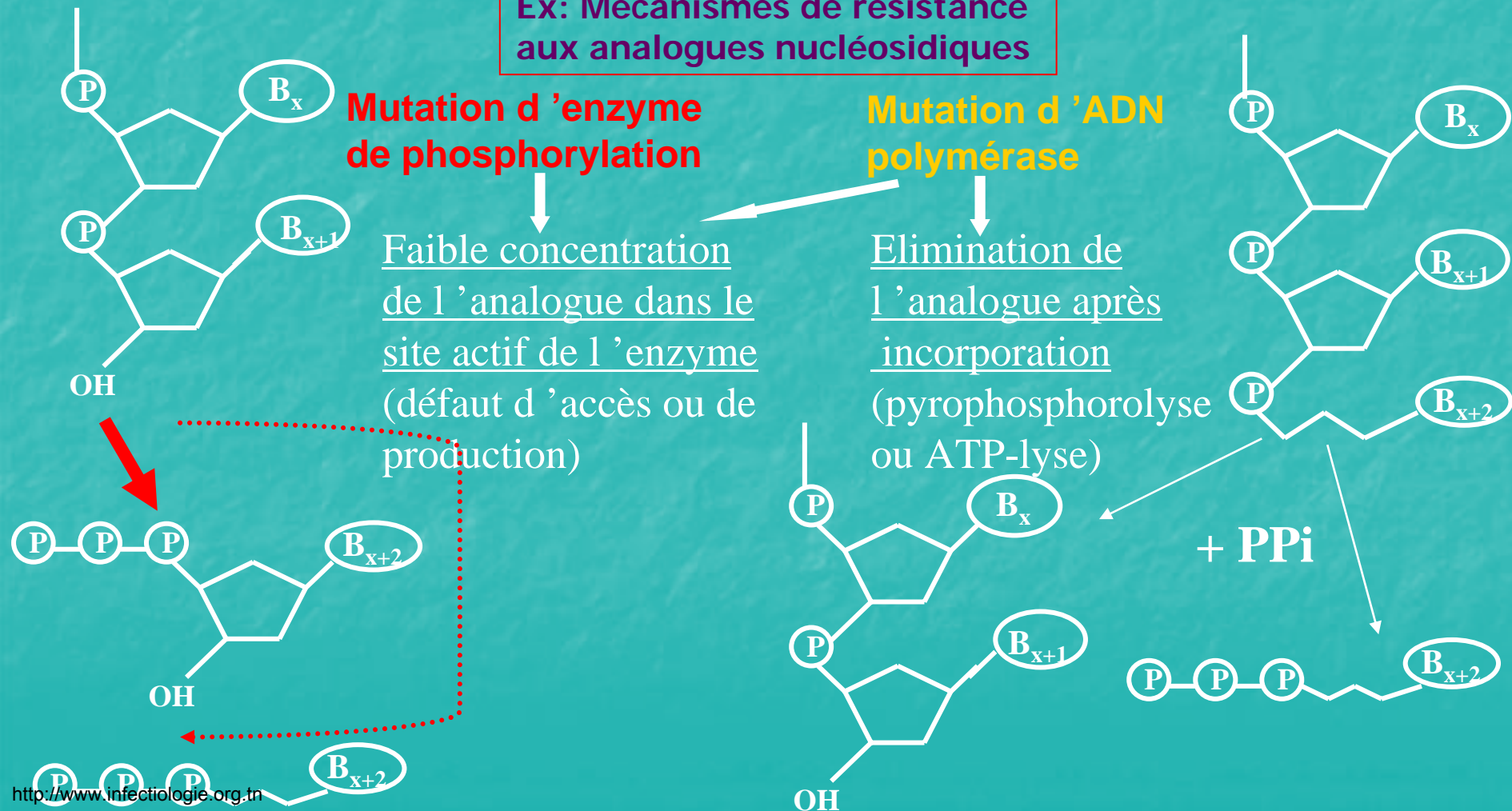
**Mutation d'enzyme de phosphorylation**

**Mutation d'ADN polymérase**

Faible concentration de l'analogue dans le site actif de l'enzyme (défaut d'accès ou de production)

Élimination de l'analogue après incorporation (pyrophosphorolyse ou ATP-lyse)

+ PPi



# ÉCHAPPEMENT AUX ANTIVIRAUX

- **Pb “pharmacologiques”**
  - adhésion au traitement
  - malabsorption
  - interactions médicamenteuses
  - pb de transformation : ex phosphorylation
- **Résistance**

# EVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIVIRALE IN VITRO

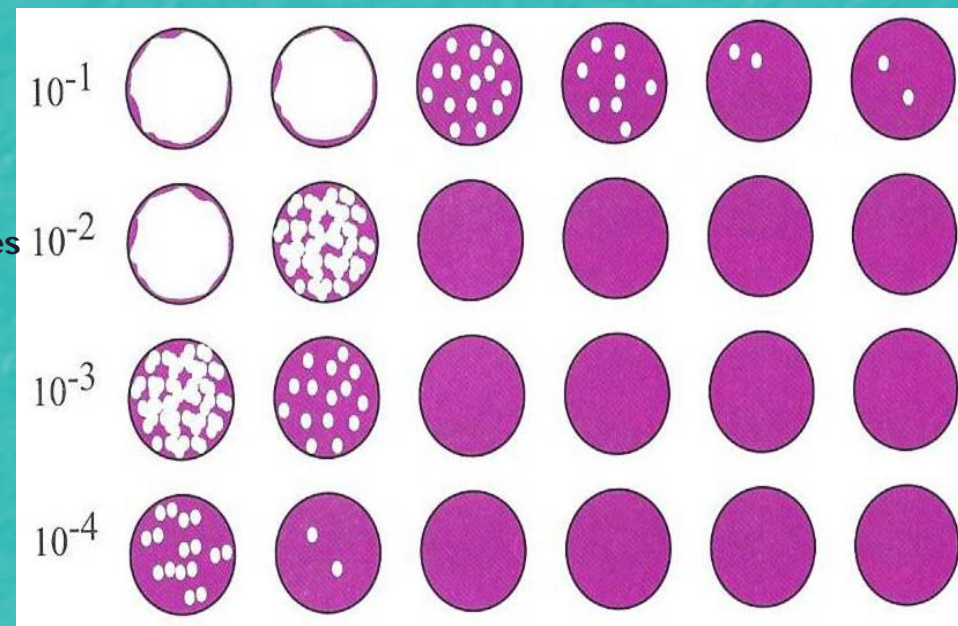
## TESTS PHENOTIPIQUES OU ANTIVIROGRAMME

Basés sur la culture cellulaire du virus en présence de concentrations croissantes de l'antiviral

**CI50 / CI90** : concentration inhibitrice de l'antiviral réduisant respectivement de 50% et de 90% la multiplication virale

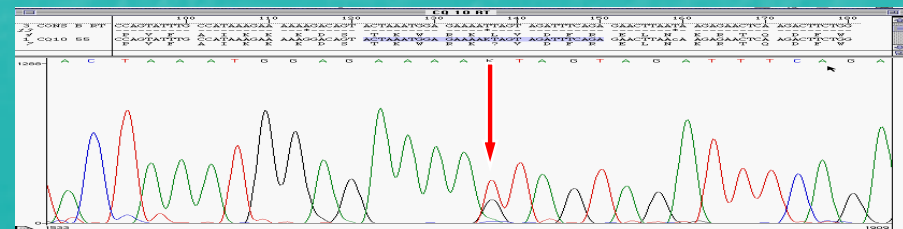
Dilutions décroissantes du virus

Concentrations croissantes de l'antiviral



## TESTS GENOTIPIQUES

Basés sur le séquençage



# DÉVELOPPEMENTS DE LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTIVIRALE

- **Associations d'antiviraux**
  - Dirigés contre la même cible
  - Dirigés contre des cibles différentes
- **Modulation pharmacologique**
  - Antiviraux entre eux : inhibiteurs de protéase
  - Avec autres molécules : hydroxyurée
- **Développement de prodrogues**
  - Valaciclovir -----> aciclovir
  - Valganciclovir -----> ganciclovir
  - Famciclovir -----> penciclovir
  - Bis-POM PMEA -----> adéfovir
  - Ribavirine -----> viramidine, taribavirin, levovirin



# DÉVELOPPEMENTS DE LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTIVIRALE

## ■ **Nouvelles cibles thérapeutiques**

### ■ **Autres enzymes : intégrase**

TK (UL97): **Maribavir** (inhibition encapsidation)

### ■ **Autres composants viraux : ARN (ribozymes)**

ADN (oligonucléotides antisens)

**Fomivirsen: CMV** (intravitréen)

Inhibiteurs de facteurs de régulation: **méthisazone**

## ■ **Nouvelles molécules (anciennes cibles thérapeutiques)**

### ■ **Antiprotéase : bevirimat (gag VIH)**

BILN 2061 (VHC)

# CONCLUSION

Il y a quelques années on ne disposait d'aucune drogue antivirale aujourd'hui les **molécules antivirales se sont multipliées ainsi que les cibles** et ce grâce aux connaissances apportées notamment par la cristallographie

Malgré les insuffisances de cette chimiothérapie antivirale dont une **activité non virucide** et une **émergence rapide de mutants résistants** ils permettent pour certaines infections la **guérison** et pour d'autres au moins une **amélioration du pronostic de la maladie et de la qualité de vie des patients**



# Test de sensibilité avec virus recombinant

Echantillon biologique

Test de sensibilité

Extraction du génome viral

Amplification génique

Recombinaison

Culture

Virus recombinant

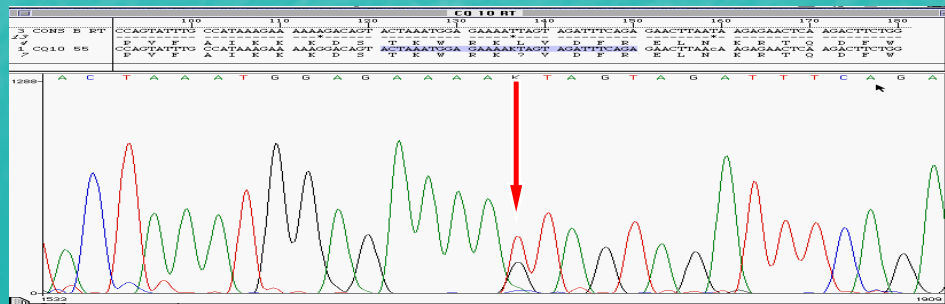
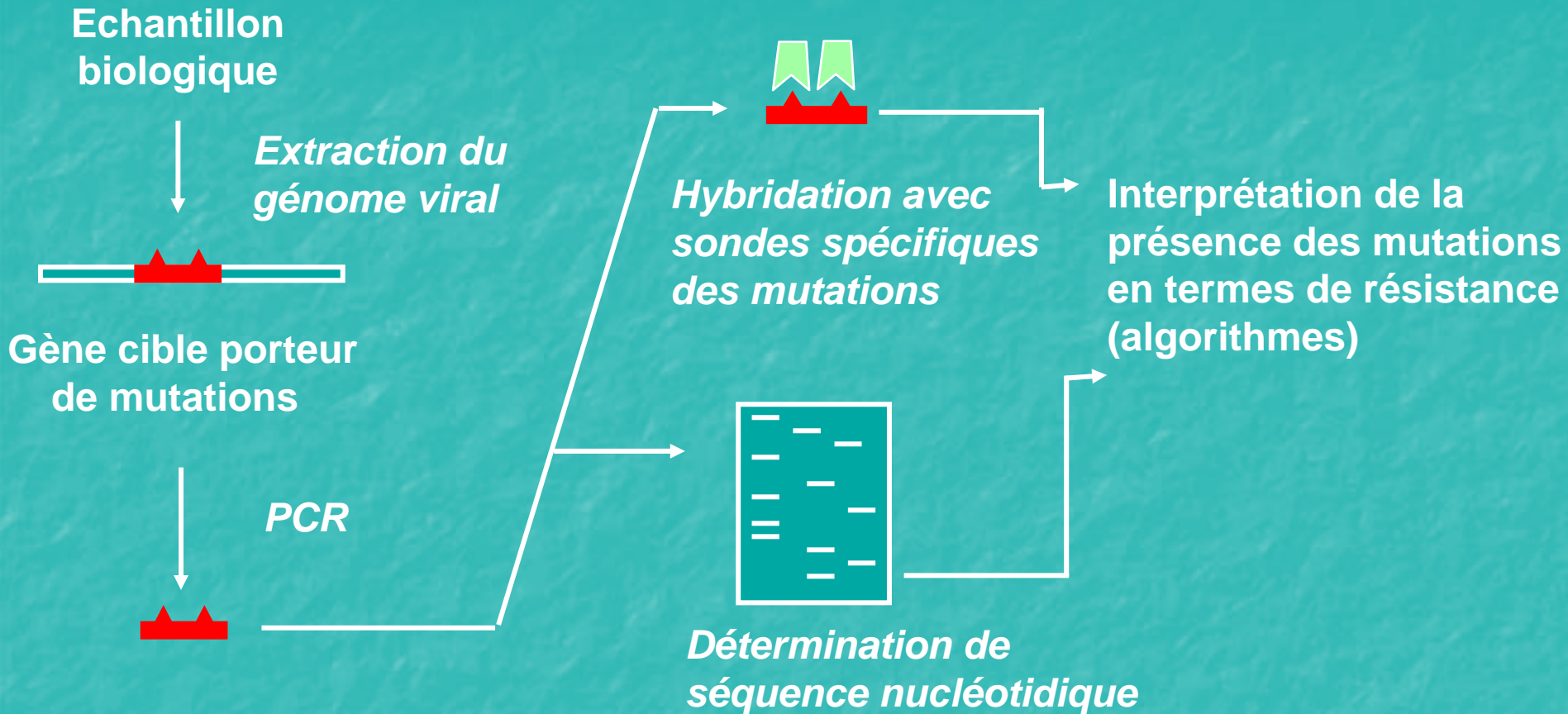
Culture

Gène cible

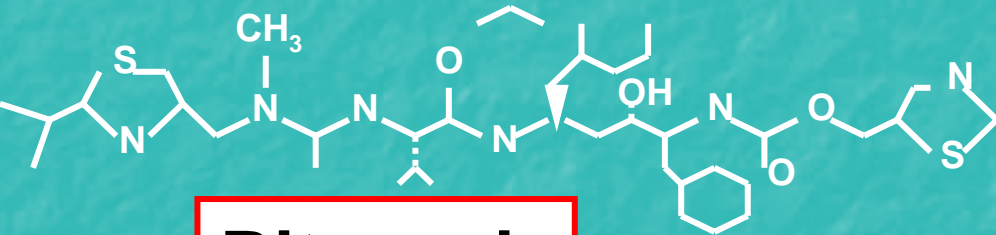
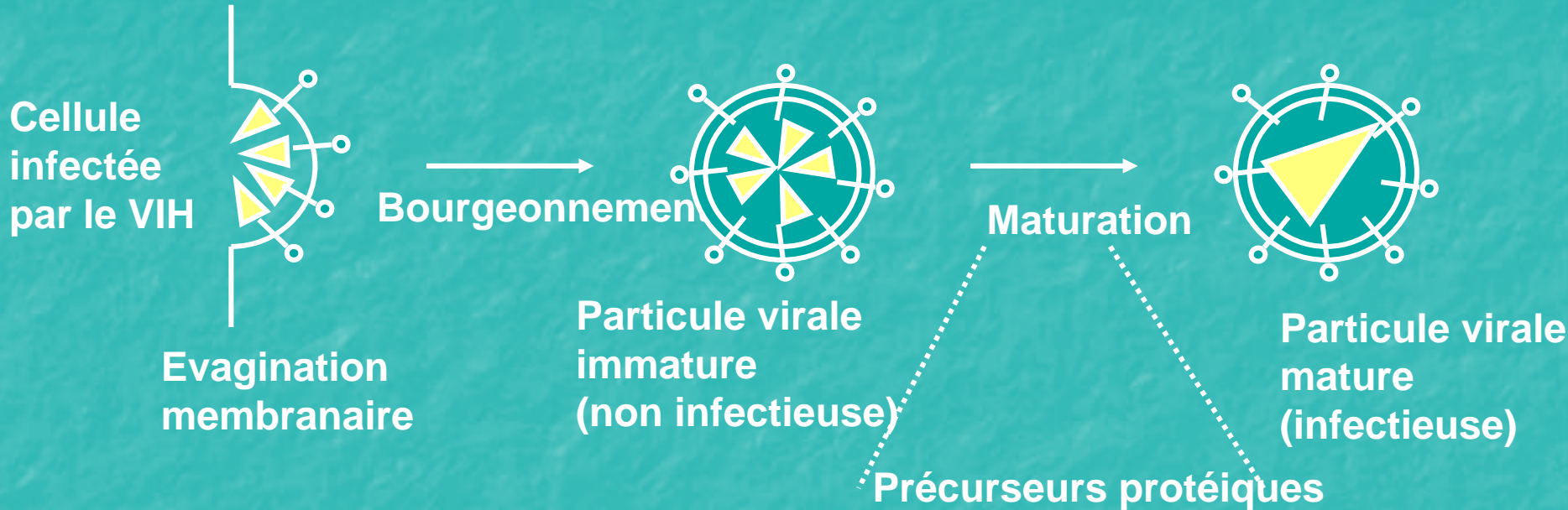
Génomme recombinant

Plasmide contenant un génome viral de référence délété du gène cible

# Détection génétique de la résistance



# Action des inhibiteurs de protéases



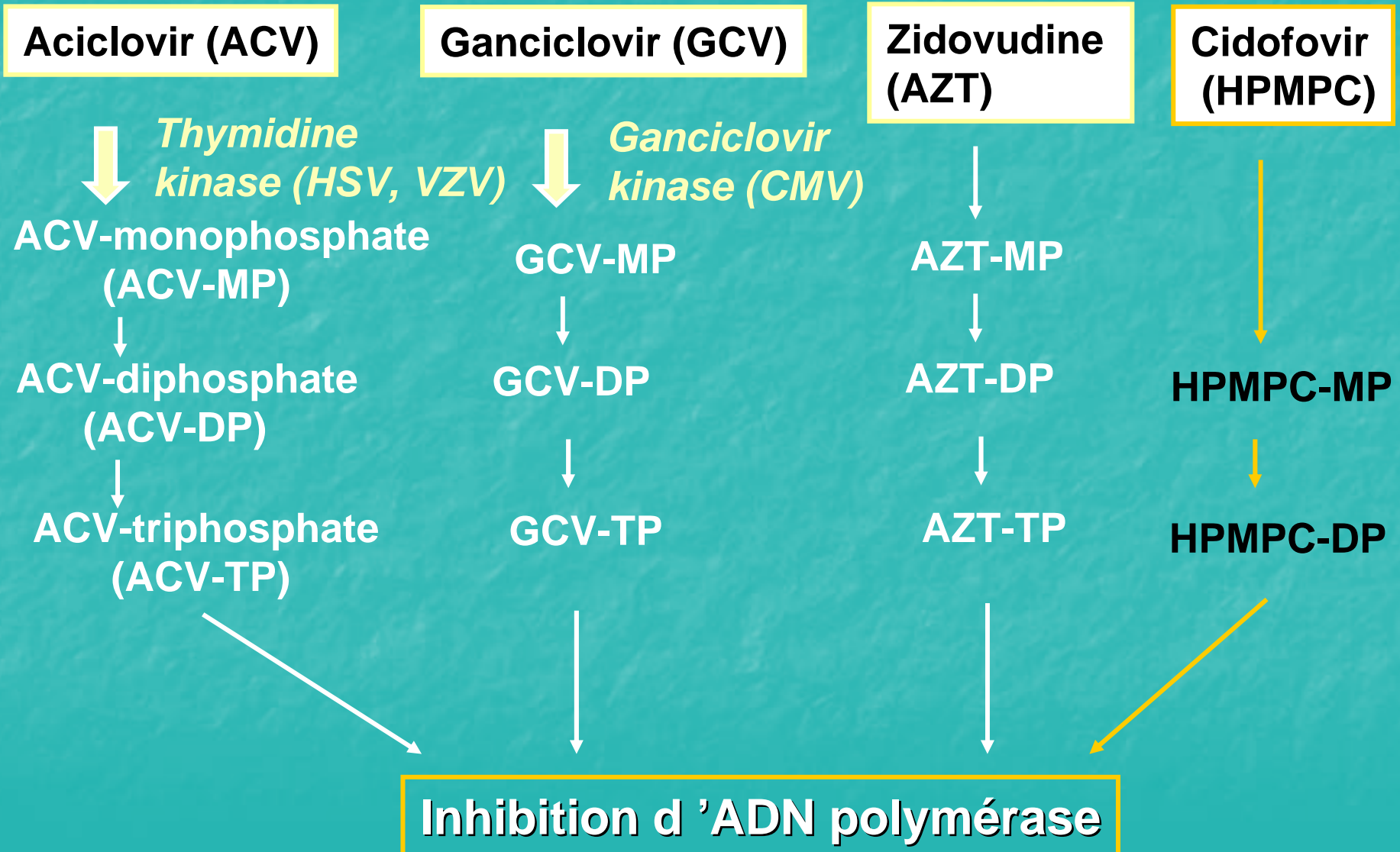
**Ritonavir**

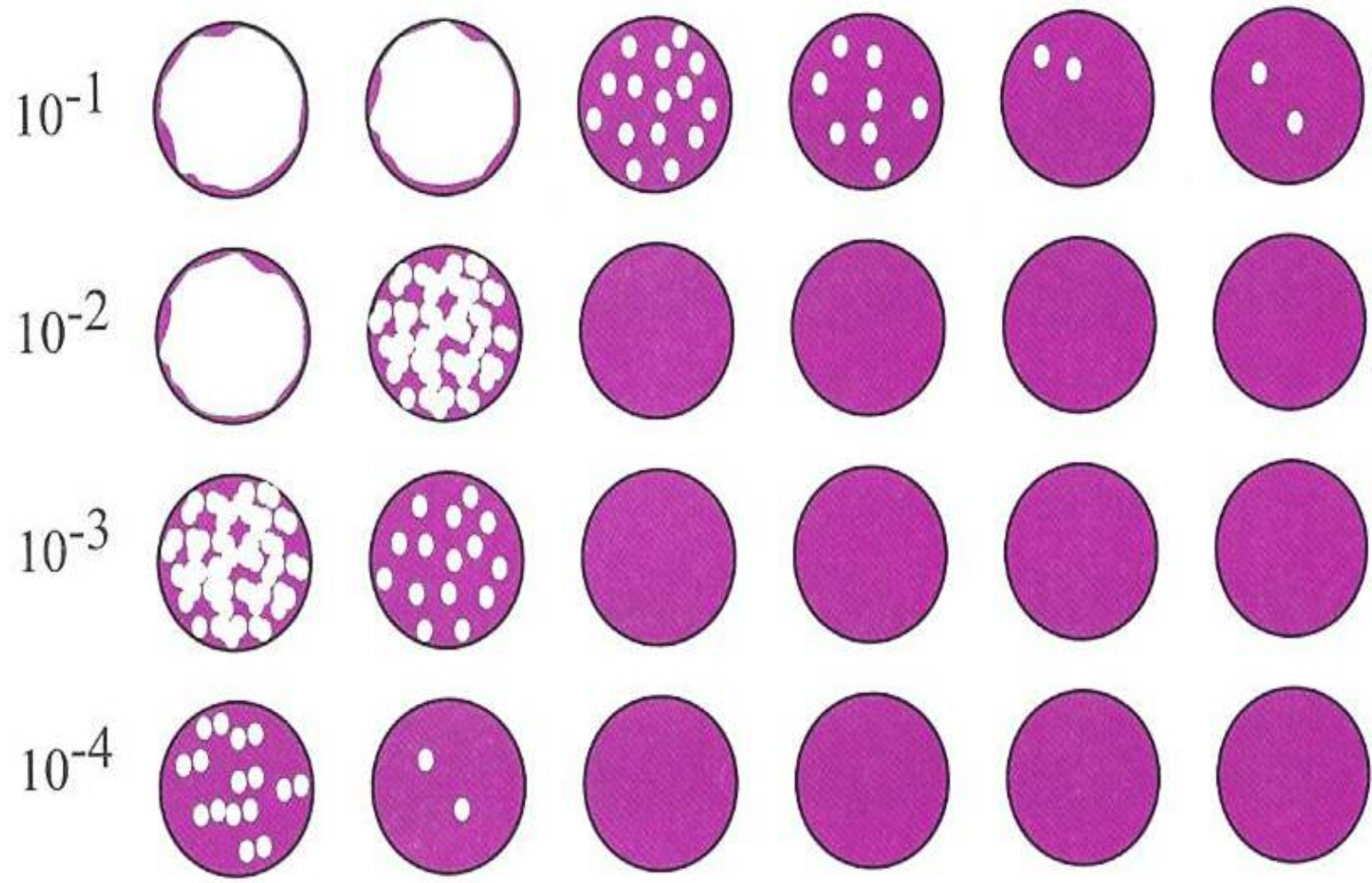


**Protéase**

Protéines de core  
Enzymes : **protéase**, transcriptase inverse, intégrase

# Activation des analogues nucléotidiques: **Diphosphorylation**







# Cibles moléculaires des antiviraux

Actifs uniquement sur des virus en phase de multiplication  $\Rightarrow$   
**non virucides**

