

Chimiothérapie antivirale

Définition

- La chimiothérapie antivirale: Est l'utilisation thérapeutique de molécules chimiquement synthétisées capables d'interférer avec le métabolisme du virus pour inhiber plus ou moins complètement son cycle de multiplication.

Développement lent et difficile de la chimiothérapie antivirale

- **Dues à 3 propriétés intrinsèques des virus:**
 - Leur parasitisme intracellulaire strict.
 - Leur incapacité à s'autorépliquer.
 - Leur diversité (Virus à ADN, à ARN).
- **La chimiothérapie va se heurter à 3 obstacles :**
 - L'interférence avec le métabolisme cellulaire normal (risque de cytotoxicité).
 - La variabilité génétique des virus.
 - Son incapacité à éradiquer l'infection virale latente.
- **Action virostatique et non virucide.**
 - Le développement de certains vaccins a ralenti le développement d'antiviraux.

Développement de la chimiothérapie antivirale

A été grandement facilité par l'avènement des

techniques de biologie moléculaire:

- Compréhension du cycle de multiplication virale.
- Enzymes virales = cibles spécifiques.
- Elaboration de techniques de diagnostic rapide.
- Prescription précoce d'une thérapeutique antivirale adéquate favorisant son efficacité.

Qu'attend t-on d'un bon antiviral ?

- Qu'il respecte les synthèses cellulaires normales.
- Qu'il inhibe à l'intérieur des cellules, la synthèse des constituants viraux effectuée sous le contrôle du génome viral.

Mécanismes d'action des Antiviraux

Agents virulicides ou virucides:

Ce sont les antiseptiques et les désinfectants.

Le glutaraldhyde dénature les protéines et les acides nucléiques.

Les dérivés chlorés comme l'eau de Javel ou le Dakin,

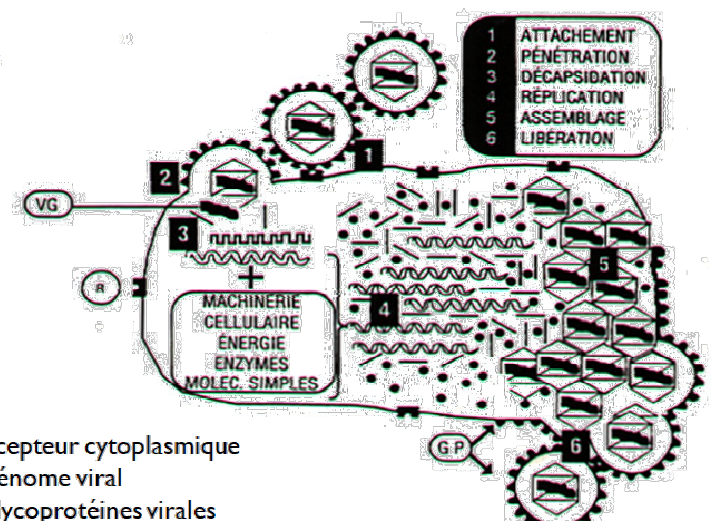
ainsi que des dérivés iodés comme la Bétadine sont virucide avec différents temps de contact.

Agents virostatiques:

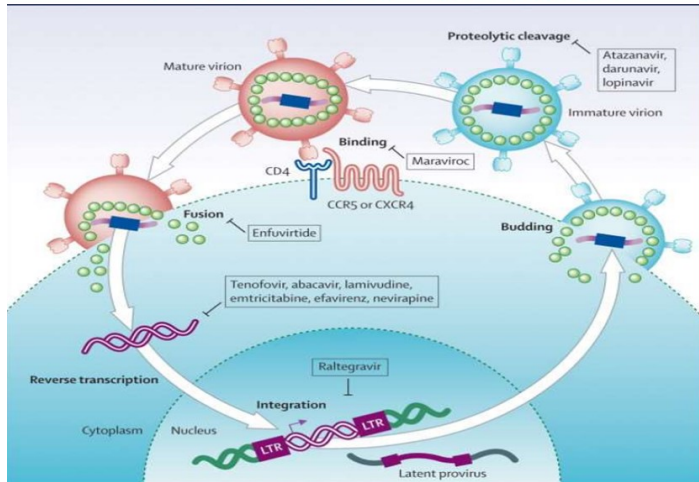
Ils inhibent réversiblement la multiplication virale.

Leurs cibles sont les différentes étapes de la réplication virale.

Multiplication Virale **Cibles de la Chimiothérapie Antivirale**



Cibles des antirétroviraux



Les antirétroviraux

INTI

Abacavir (ABC)
Didanosine (ddI)
Emtricitabine (FTC)
Lamivudine (3TC)
Stavudine (d4T)
Tenofovir (TDF)
Zidovudine (ZDV)

INNTI

Efavirenz (EFV)
Etravirine (ETV)
Nevirapine (NVP)
Rilpivirine (RPV)

Anti-CCR5

Maraviroc (MRV)

IP

Atazanavir (ATV)
Darunavir (DRV)
Fosamprenavir (FPV)
Indinavir (IDV)
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)
Nelfinavir (NFV)
Saquinavir (SQV hgc)
Tipranavir (TPV)

IIN

Raltégravir (RAL)
Elvitegravir (EVG)
Dolutégravir (DTG)

IF

Enfuvirtide (ENF)

Classes d'antiviraux Inhibiteurs de la pénétration

Ces molécules peuvent intervenir sur une ou plusieurs étapes pré intracellulaire et la décapsidation.

Exemples:

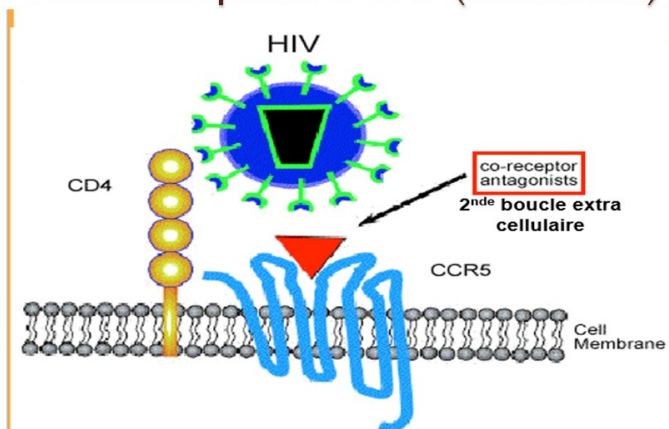
La fixation:

- Inhibiteurs de liaison au CD4: Le CD4 recombinant soluble, forme tronquée et soluble du récepteur du VIH1, se fixe sur la protéine d'enveloppe gp120, empêchant ainsi son interaction avec le récepteur cellulaire:

BMS-626529, BMS-663068

- Antagonistes du CCR5: Maraviroc.
- Anti-CXCR4: bicyclames

Inhibiteur (antagoniste) du co-récepteur CCR5 (Maraviroc)

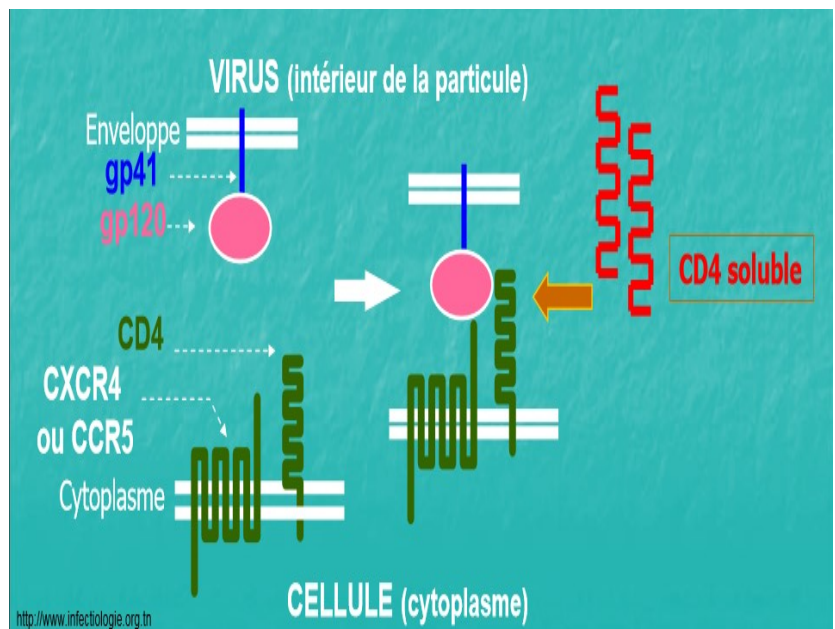
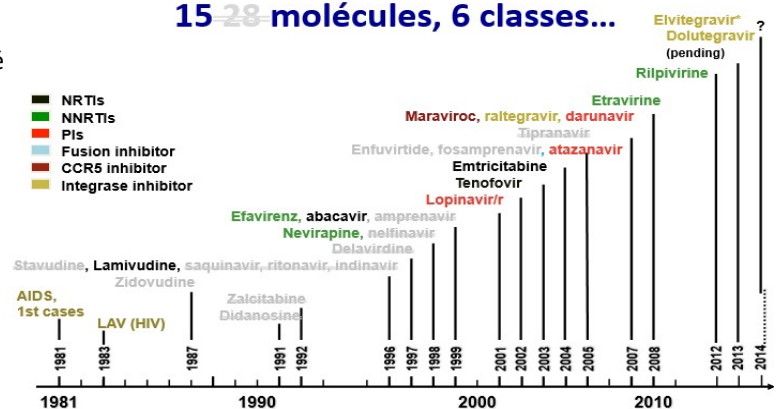


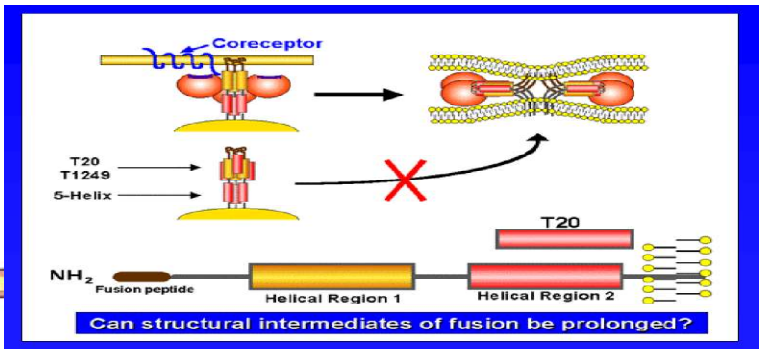
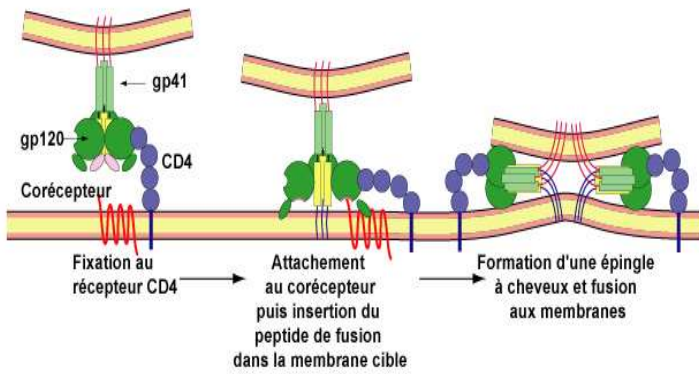
La pénétration: Protéine de fusion enveloppe-membrane.

HIV1:

Certains peptides interagissent très spécifiquement avec les protéines virales de fusion; les peptides T20 et T1249 s'associent au domaine de fusion de la glycoprotéine gp41 du VIH1.

2015:
15-28 molécules, 6 classes...





L'enfuvirtide ou T20 (Fuzéon) est un polypeptide qui inhibe la fusion membranaire du VIH.

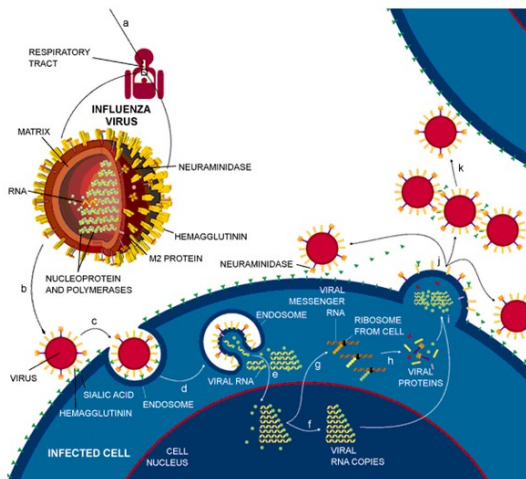
La décapsidation:

- L'amantadine et la rimantadine interagissent avec la protéine M2 du virus de la grippe A inhibant la décapsidation.

Cette protéine interviendrait à deux niveaux: en provoquant l'entrée des ions H^+ , elle induirait la décapsidation virale; à la fin du cycle viral, elle participerait au processus de maturation et de libération des particules virales.

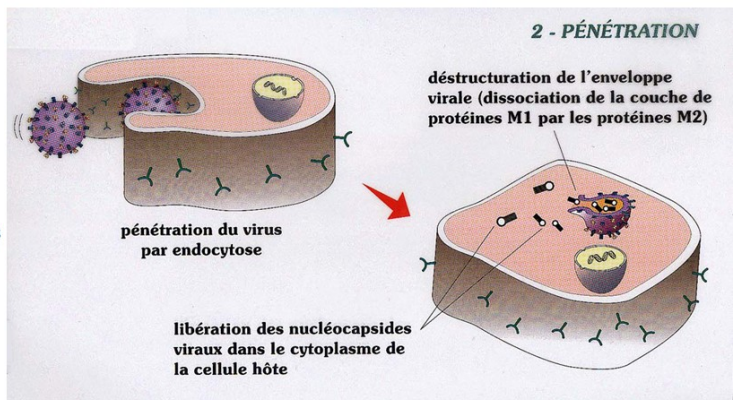
- De nombreux composés peuvent s'attacher à la capsid virale et empêcher la décapsidation des *Picornaviridae* comme: Chalcone, Arildone.

Cycle de multiplication des virus grippaux



- 1-Adsorption:
 - HA et acide sialique
 - Externalisation protéine de fusion
- 2-Migration vers noyau
- 3- Réplication
- 4-Transcription des ARN en ARNm

RÉPLICATION DES VIRUS GRIPPAUX



Protéine M2: tétramérique, canal à protons, acidification du contenu et dissociation de la particule virale

- AMANTADINE (mantadix) RIMANTADINE (roflual):
- Traitement préventif de la grippe A.
- Mode d'action : Amines de synthèse ayant pour cible spécifique la protéine M2 des virus grippaux de type A.
- Inhibition irréversible de l'activité canal à protons de la protéine M2
- Pas d'action sur les virus de la grippe B (absence de protéine M2)

Inhibiteurs des ADN polymérases

- Ces molécules constituent actuellement la classe des médicaments la plus importante en chimiothérapie antivirale.
- Ce sont soit des analogues de nucléosides et ce sont alors des nucléosides de synthèse qui agissent comme les nucléosides naturels sous forme triphosphatée en se fixant à l'ADN polymérase virale.
- Leur cytotoxicité est due à des liaisons avec les ADN polymérases cellulaires.
- Ils existent aussi des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

ANALOGUES NUCLÉOSIDIQUES

- Agissent par interférence avec la synthèse des acides nucléiques viraux.
- Ils sont différents des nucléosides naturels, purines et pyrimidiques, entre autre par l'absence du groupement hydroxyle en position 3' du désoxyribose.
- Ils agissent après avoir été transformés dans la cellule en composés triphosphorylés par les enzymes cellulaires.
- par inhibition compétitive avec le nucléoside naturel triphosphorylé.
- en stoppant l'élongation de la chaîne d'ADN viral en formation (terminateur de chaîne).
- affinité 100 fois plus grande pour la polymérase virale (Réverse transcriptase) que pour les ADN polymérases cellulaires.
- Cibles principales: enzymes virales (cibles idéales pour une chimiothérapie sans cytotoxicité)
- ADN polymérase virale pour les principaux anti-herpétiques (Aciclovir, Ganciclovir, Famciclovir..)
- Transcriptase inverse pour le VIH (AZT, 3TC, ddC, ddi, d4T etc ...pour HBV (3TC).

Exemples d'analogues nucléosidiques

Analogues de la thymidine:

- Adjonction d'un radical Azide sur C3: Zidovudine (AZT).
- Création d'une double liaison: Stavudine (d4T).

Analogues de la cytidine:

- Remplacement du C3 par un S: Lamivudine (3TC), FTC
- Perte du radical hydroxyle: Zalcitabine (ddc).

Analogues de l'adénosine:

- Perte du radical hydroxyle: Didanosine (ddi).

Analogues de guanine:

- Molécules acycliques: L'acycloguanosine (Aciclovir), Ganciclovir.
- ABC: Abacavir.

Modification de la nature du sucre: vidarabine (désoxyribose → arabinose).

Le remplacement du sucre par un radical phosphorylé: cidofovir, ténofovir, adéfovir (analogues nucléotidiques).

IMPORTANCE DES PHOSPHORYLATIONS

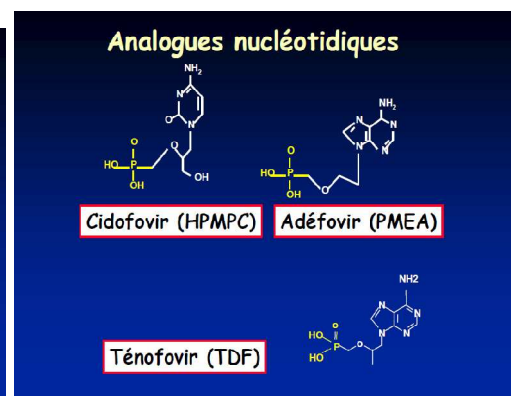
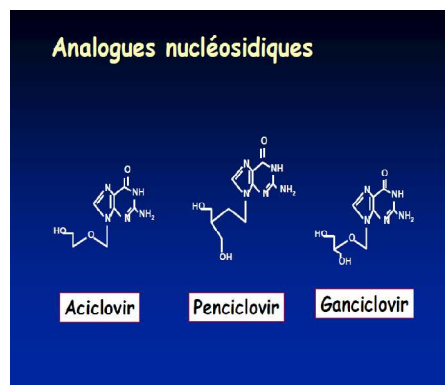
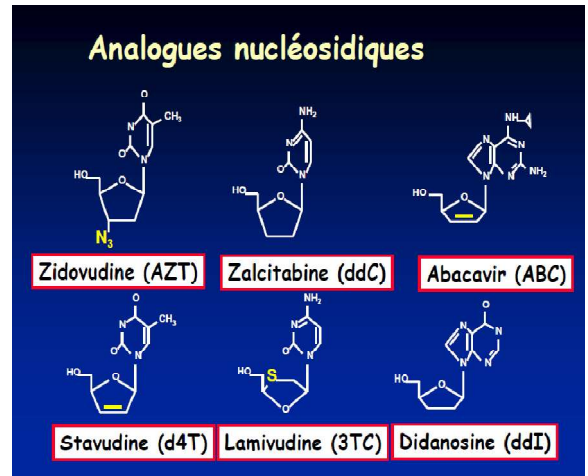
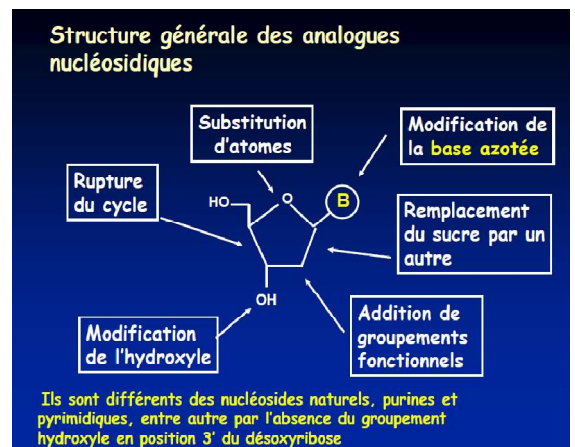
- conduisent à la formation de molécules actives.
- effectuées par des enzymes:

- Virales:

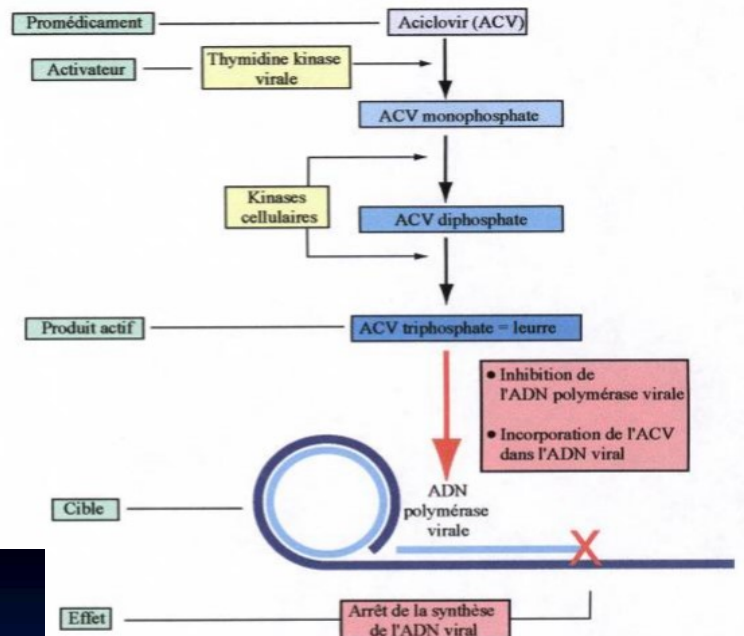
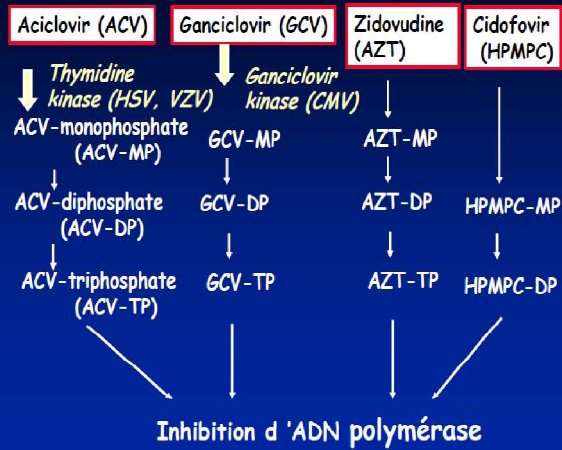
HSV et VZV : Thymidine kinase.

CMV: phosphotransférase.

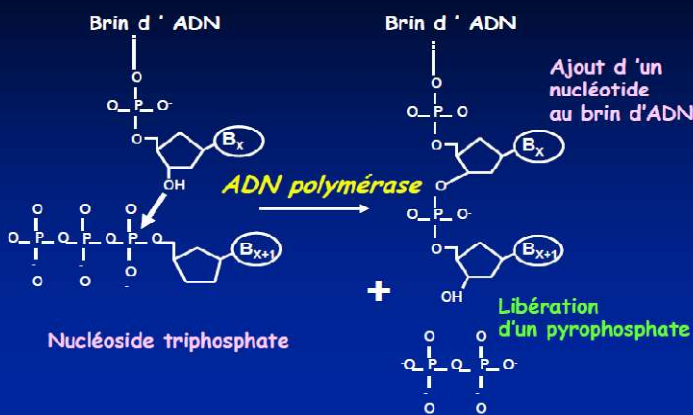
- Cellulaire.



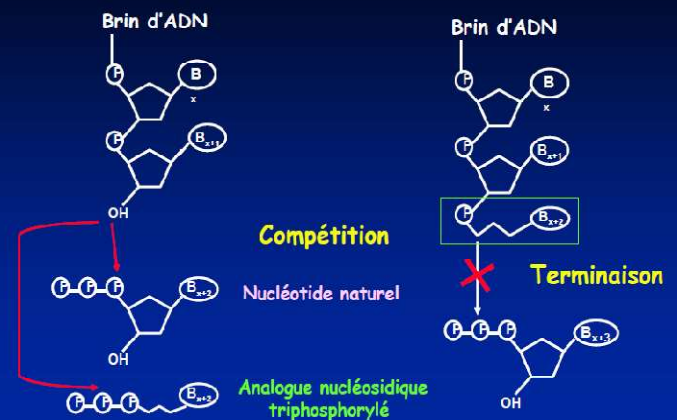
Activation des analogues nucléosidiques



Synthèse d'ADN



Mécanisme d'action des analogues nucléosidiques

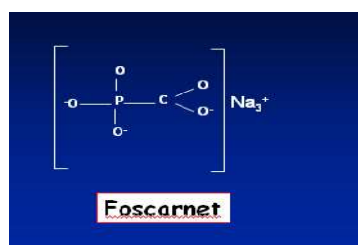


Inhibiteurs non nucléosidiques

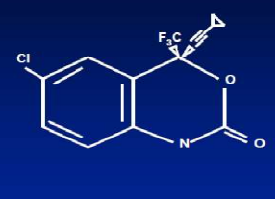
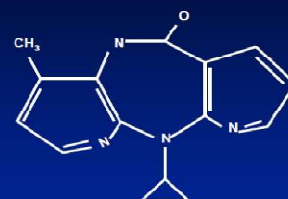
- Agissent en bloquant directement l'activité de l'ADN polymérase (RT) en se fixant au niveau d'un site très proche du site catalytique.
- In vitro, exercent une puissante activité anti-VIH.
- Efavirenz (EFV), Névirapine (NVP), Etravirine (ETR), Rilpivirine (RPV).

Inhibiteurs non nucléosidiques

- Foscarnet (Foscavir®) : analogue de pyrophosphate, possède une action sur l'ADN polymérase sans étape de phosphorylation.
- Blocage de la réplication de l'ADN viral en agissant sur un site proche mais différent du site de fixation des nucléosides naturels
- Activité : CMV, VIH, HSV (y compris ACV R), HHV6



Inhibiteurs non nucléosidiques de la RT



Autres inhibiteurs de la réplication

Ribavirine: c'est un analogue nucléosidique de la guanosine, dont la forme active est monophosphatée et dont l'action aboutit à une déplétion des GTP par l'inhibition de l'enzyme inosine monophosphate déshydrogénase.

TRT: VRS, Hépatite virale C.

Interféron ALPHA:

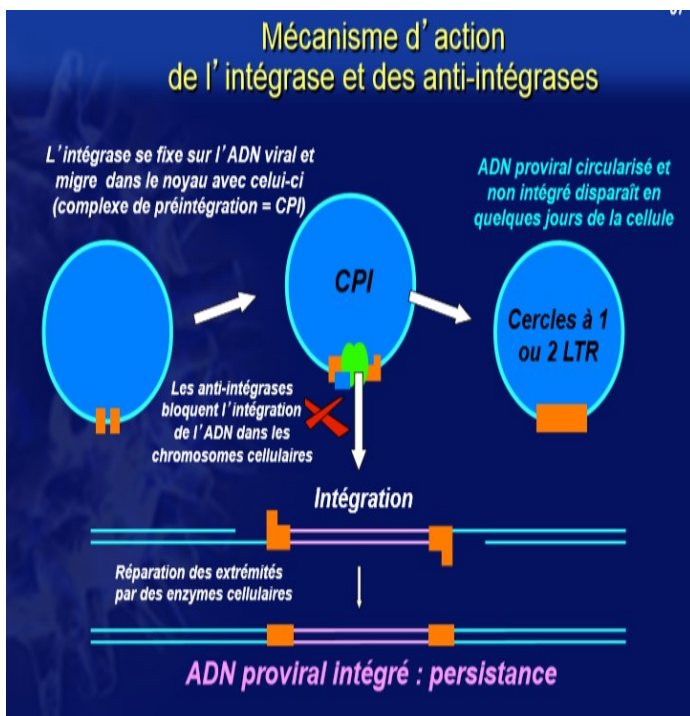
Induit la dégradation des ARNm viraux et l'inhibition de la traduction, il possède également une activité immunomodulatrice.

Associé dans le traitement: hépatite virale chronique B, C.

Inhibiteurs de l'intégration

Les différentes étapes de l'intégration:

- Liaison de l'intégrase à l'ADN double brin
- Etape du «3' Processing»: Excision de deux nucléotides terminaux à l'extrémité 3' de l'ADN
- Transfert de brins: Intégration de l'ADN viral dans l'ADN cellulaire
- Ligation, réparation



Inhibiteurs de protéase

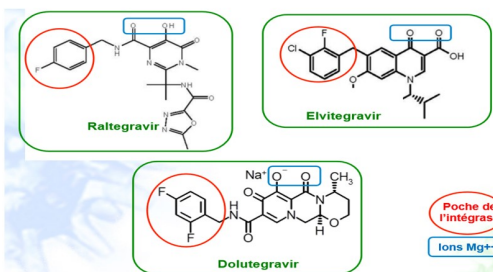
Les antiprotéases du VIH:

La protéase du VIH clive le précurseur polypeptidique gag-pol et individualise dans pol la protéase elle-même, la transcriptase virale et l'intégrase conduisant à un assemblage du virus.

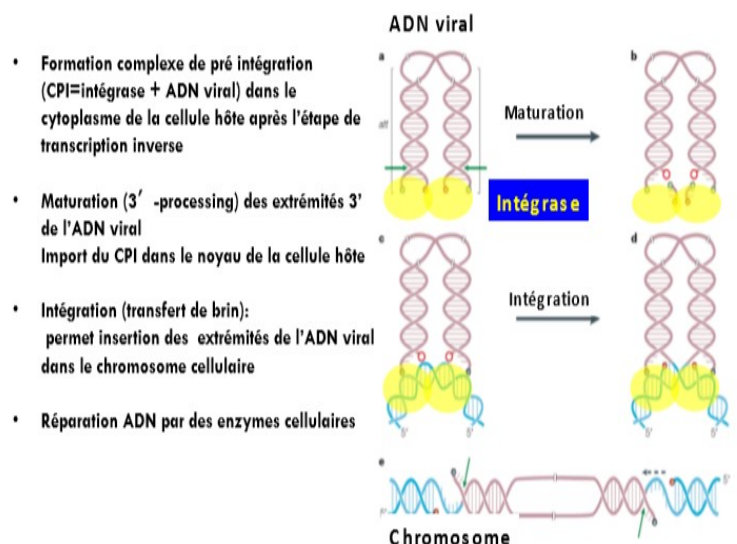
Ils inhibent spécifiquement la protéase de VIH1, VIH2.

Inhibiteurs de l'intégrase

- Raltegravir (RAL), Elvitegravir (EVG), Dolutegravir (DTG).

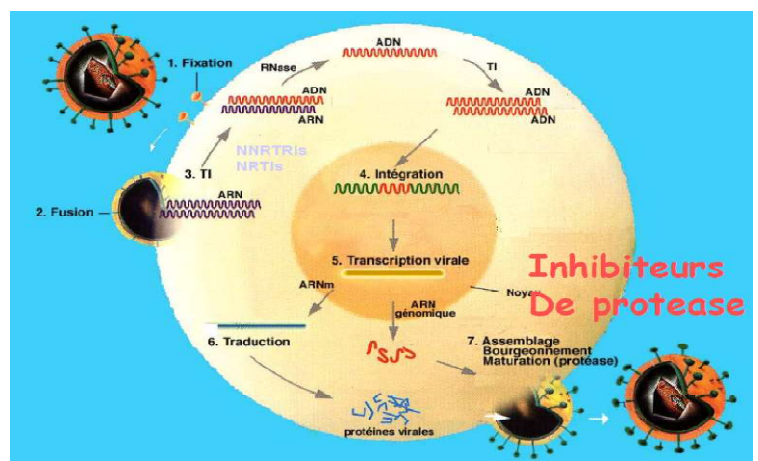


Maturation et Transfert de Brin

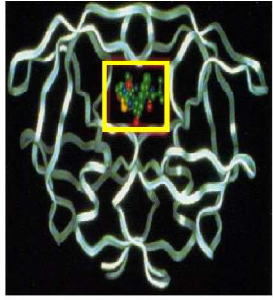


Pommier Y, et al. Nat Rev Drug Discov. 2005;4:236-248.

53

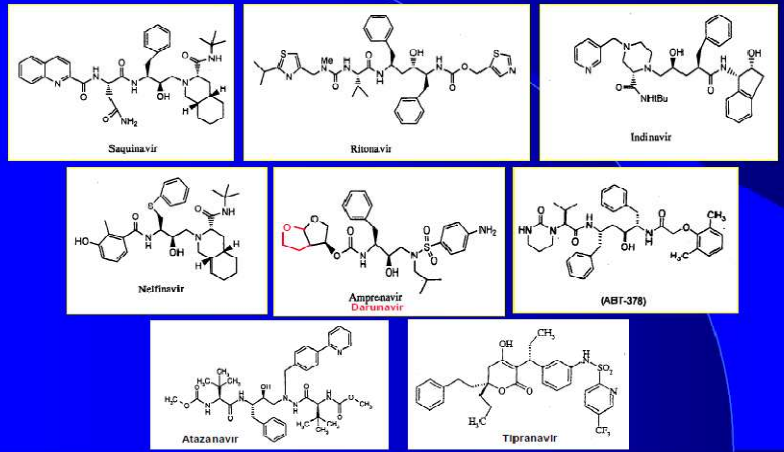


Inhibiteurs de protéase



- **Saquinavir**-HGC, (Invirase®, 1995)
- **Ritonavir**, RTV (Norvir® 1996)
- **Indinavir**, IDV (Crixivan® 1996)
- **Nelfinavir**, NFV (Viracept® 1997)
- **Saquinavir-SGC**, (Fortovase® 1997)
- **Amprenavir** APV (Agenerase® 1999)
- **Lopinavir/r**, LPV/r (Kaletra® 2000)
- **FosAmprenavir** (Telzir® 2003)
- **Atazanavir**, ATV (Reyataz® 2004)
- **Tipranavir**, TPV (Aptivus® 2005)
- **Darunavir**, TMC114

Chemical Structures of HIV protease inhibitors



Les antineuraminidases contre les virus influenzae (grippe):

- Des analogues de l'acide sialique, le zanamivir et l'oseltamivir sont des inhibiteurs de la neuraminidase et sont actifs contre l'infection grippale, à la fois en traitement préventif et en traitement curatif.
- 75-150 mg/jour pendant 10 jours.
- Curatif dans les 48 premières heures suivant le début des symptômes.
- Intérêt chez des personnes à risque de complication.
- Intérêt en cas de pandémie.

Limites de la chimiothérapie antivirale

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.

Toxicité cellulaire :

Toxicité médullaire: AZT, Ganciclovir, Ribavirine

Toxicité rénale: Foscarnet

Toxicité neuropsychique: Interféron, Amantadine, Rimantadine, Vidarabine

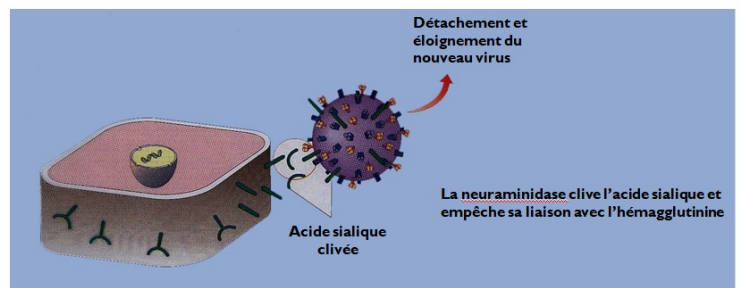
Troubles du métabolisme: Inhibiteurs des protéases

- Coût.
- Emergence de la résistance.

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.

Réplication des virus grippaux



La **Neuraminidase** par son activité **sialidase** favorise la libération des virions.
Les **antineuraminidases**: Inhibiteurs sélectifs et puissants de la NA.
2 produits AMM: **Zanamivir** (Relanza®), voie nasale.
Oseltamivir (Tamiflu®), voie orale.