




Chimiothérapie Antivirale I

Dr N. RADJI
Faculté de médecine de Sétif
Cours de microbiologie 3^e année médecine
Année universitaire: 2019-2020

Le plan

- 
- I. Introduction
 - II. Cibles des antiviraux
 - III. Les différentes classes d'antiviraux
 1. Les inhibiteurs de fixation
 2. Les inhibiteurs de la pénétration (fusion)
 3. Inhibiteurs de la décapsidation
 4. Les inhibiteurs de la réplication
 - A. Les analogues du substrat
 - ✓ les analogues des nucléosides
 - ✓ les analogues des nucléotides
 - B. Les inhibiteurs non nucléosidiques
 - C. les Analogues de pyrophosphate
 - D. Les inhibiteurs d'intégrase
 - E. Autres inhibiteurs de la réplication
 4. Les inhibiteurs de maturation
 5. Les inhibiteurs de libération
 - IV. limites de la chimiothérapie antivirales

INTRODUCTION



Développement lent et difficile de la chimiothérapie antivirale car:

- les virus sont des parasites à **multiplication intracellulaire obligatoire**. Ils utilisent la machinerie cellulaire pour faire leur propre métabolisme

- Les antiviraux inhibent la multiplication virale, peuvent perturber le métabolisme cellulaire et donc **peuvent être toxiques**. Ceux utilisés par voie générale, sont **virostatique**

👉 La connaissance du cycle de multiplication virale et la caractérisation des éléments structuraux des virus (ADN ou ARN)
→ développement des molécules spécifique à chaque infection virale d'où le **spectre étroit**.

👉 les antiviraux **agissent** sur une des étapes de **réplication virale** et sont sans action sur les **virus latents**

👉 Peuvent être utilisés en monothérapie ou en association



LES PRINCIPAUX VIRUS CIBLÉS

- **Virus de l'hépatite B**
- **Virus de l'hépatite C**
- **HIV**
- **Herpesviridae : HSV, VZV et CMV**
- **Virus grippal**

OBJECTIFS:

- **Application en phase aiguë: réduction de la gravité et de la durée des symptômes ex: la grippe**
- **En phase aiguë de réactivation: retour à l'état de latence: herpès labiale, herpès génitale**
- **En phase chronique: amélioration clinique (HBV) voire la guérison : HCV**
- **Diminution de la contagiosité et la réduction de transmission materno-fœtale : HIV**



II. CIBLES DES ANTIVIRAUX

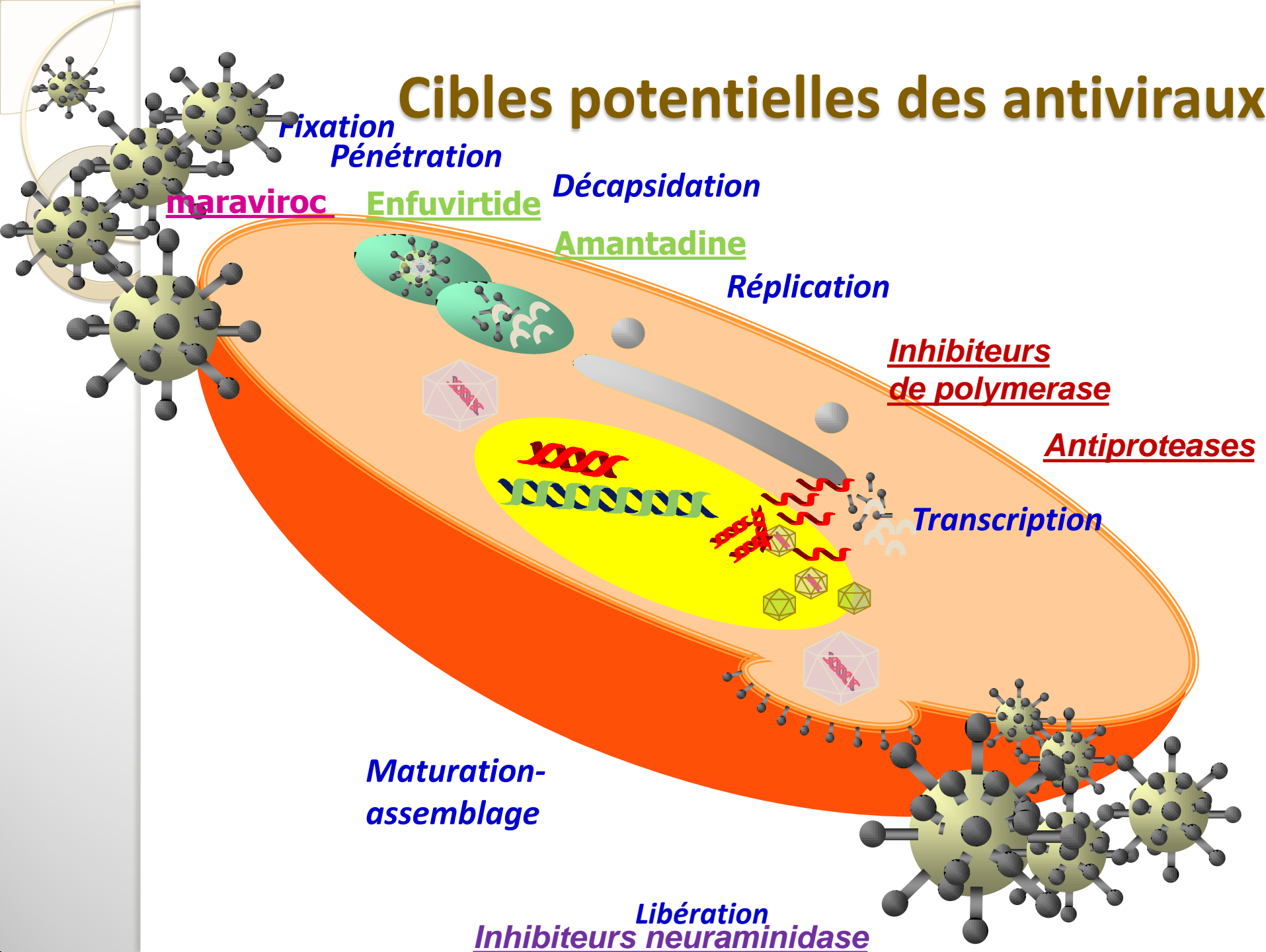
Le développement de la chimiothérapie vient d'une meilleure connaissance du cycle de multiplication virale.

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

Le cycle de réplication virale se décompose en 6 étapes:

- 1. Attachement du virus sur des récepteurs de la membrane cellulaire**
- 2. Pénétration (endocytose ou fusion)**
- 3. Décapsidation et libération du génome viral**
- 4. Réplication: étape +++**
 - ✓ transcription et traduction des protéines précoces de régulation
 - ✓ synthèse des acides nucléiques viraux
 - ✓ production des protéines virales tardives structurales.
- 5. Assemblage et maturation des nouveaux virus**
- 6. Libération des virions néoformés**

Cibles potentielles des antiviraux





III. Classification et mode d'action d'antiviraux

- Les antiviraux agissent sur les virus au cours du cycle de réplication. Ils ne détruisent pas les virions, mais inhibent leur multiplication.
- Selon l'étape de multiplication virale inhibée, les antiviraux sont classés en:
 - ✓ inhibiteurs de fixation
 - ✓ inhibiteurs de la pénétration (fusion)
 - ✓ inhibiteurs de la décapsidation
 - ✓ inhibiteurs d'intégration
 - ✓ inhibiteurs de maturation
 - ✓ inhibiteurs de libération

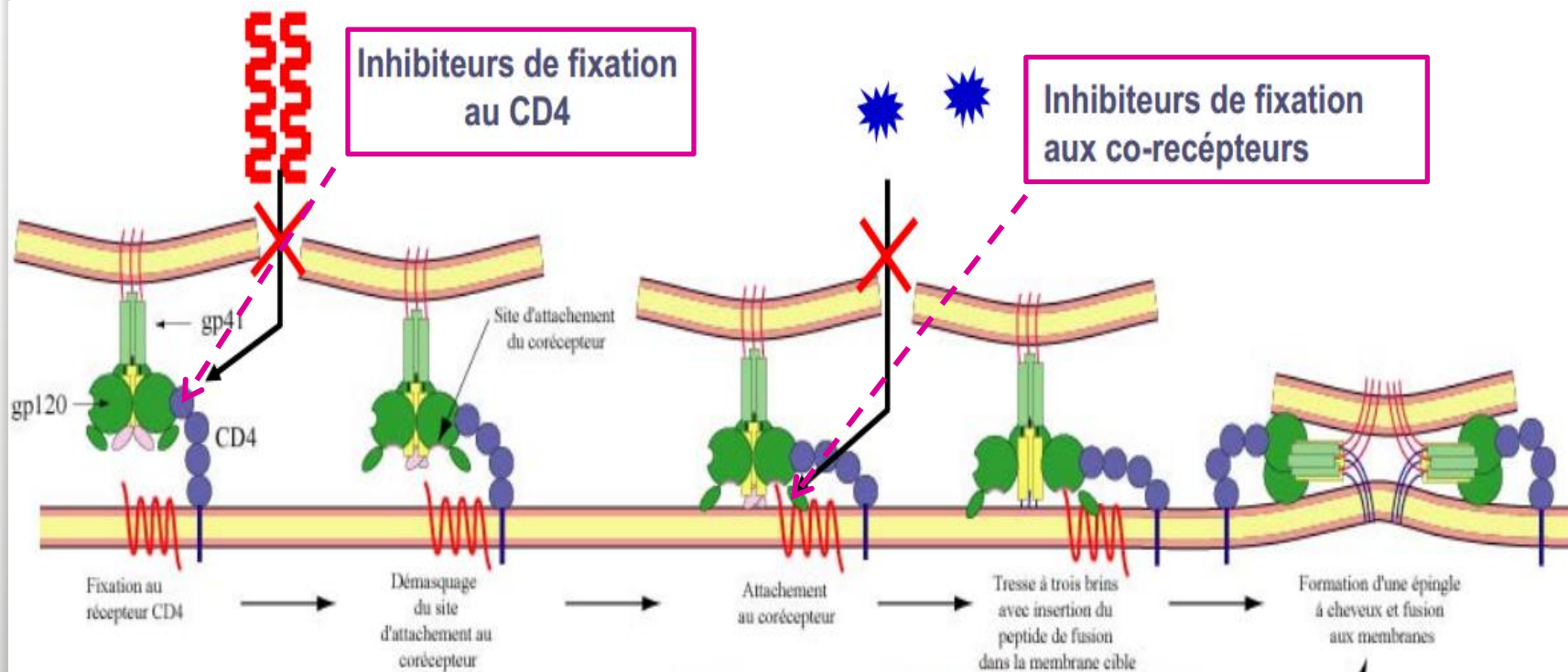
1. Inhibiteurs de fixation

Analogues ou ligands de récepteurs et de corécepteurs

But : saturation des récepteurs viraux à la surface cellulaire.

Les plus étudiés sont le récepteur CD4 et les corécepteurs CXCR4 et CCR5, qui fixent la glycoprotéine GP120 de l'HIV.

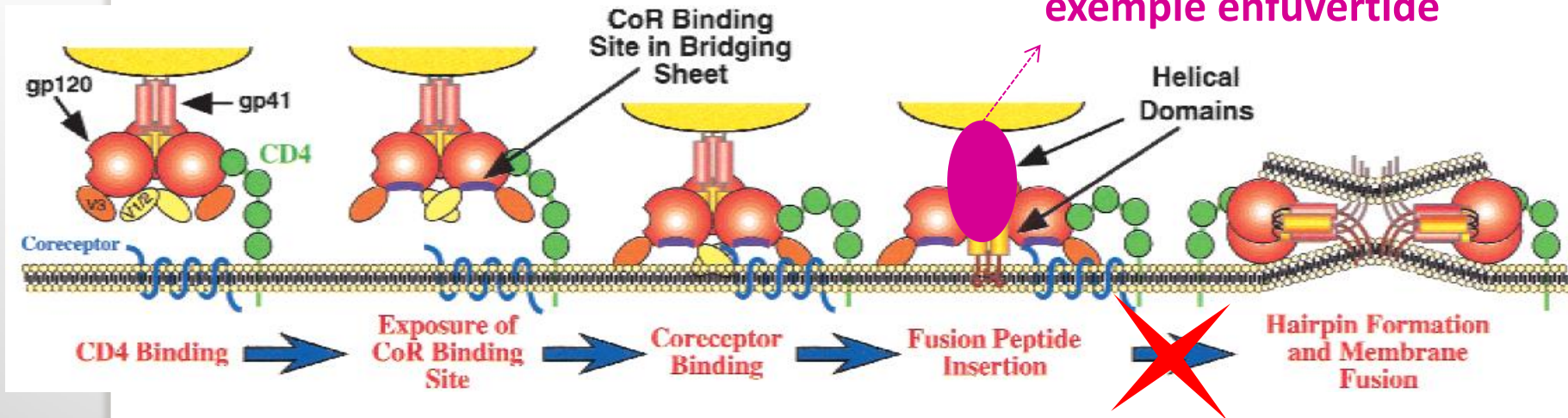
- Anti CCR5: maraviroc (voie orale), inhibe l'entrée de l'HIV
- Anti CXCR4: bicyclames: anti CD4 actif in vitro



2. Les inhibiteurs pénétration-fusion

Enfuvirtide: Polypeptide synthétique (T20) qui se fixe sur la GP 41 du VIH, empêche le changement de conformation requis pour la fusion de l'enveloppe avec la membrane cytoplasmique de la cellule. Il inhibe ainsi l'entrée du VIH dans les cellules hôtes.

HIV: Inhibiteur de fusion
exemple enfuvirtide



3. Inhibiteurs de décapsidation

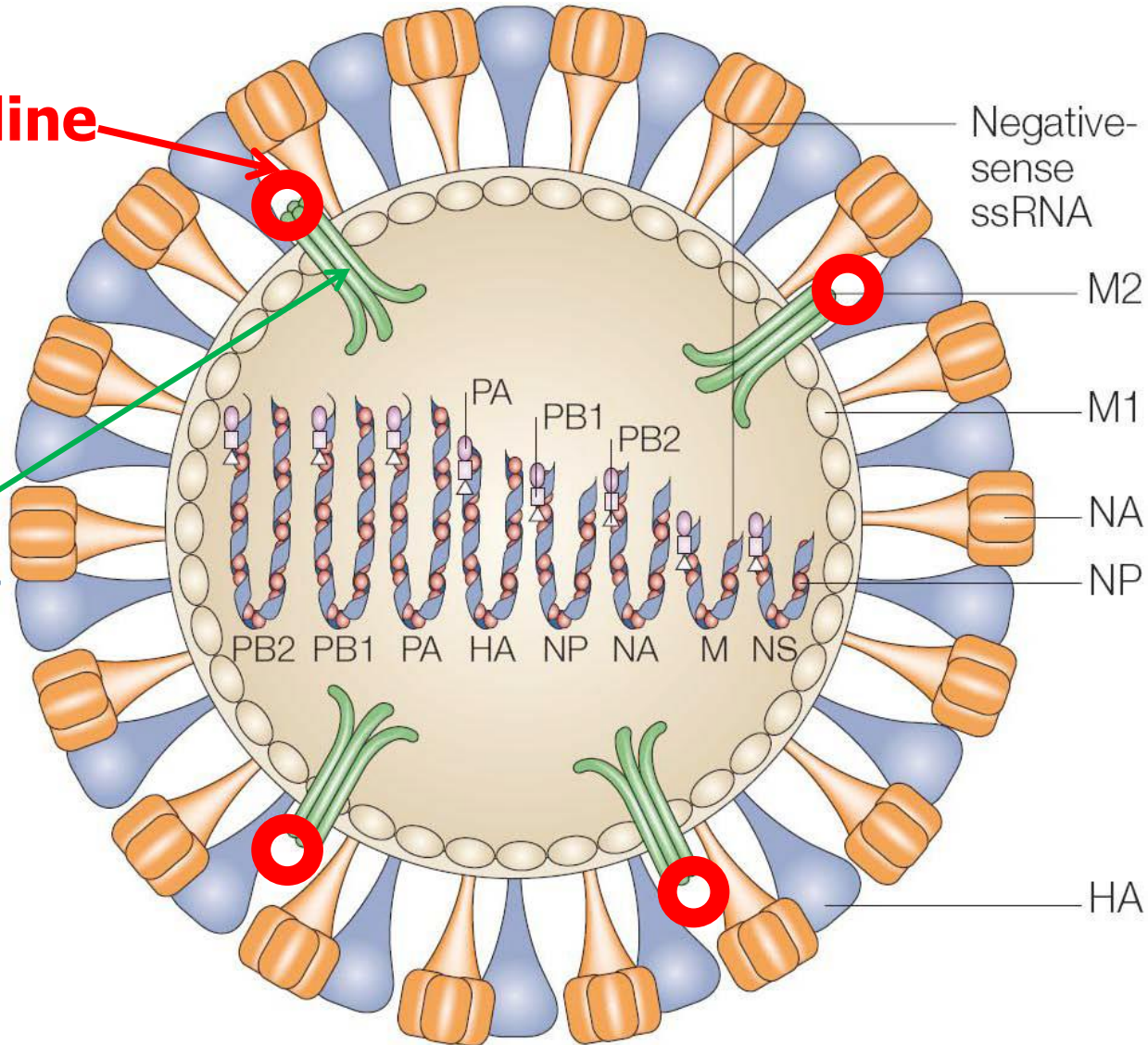
- Amantadine (Mantadix), et son dérivé la Rimantadine

Bloquent l'activité de la protéine M2 du virus de la **grippe A**, inactive sur les virus influenza B (Empêchant l'acidification de l'intérieur des virions vacuole d'endocytose)

VIRUS DE LA GRIPPE

Amantadine

Pompe à proton (H⁺)



Bloque le canal ionique de la protéine virale M2

