




Chimiothérapie Antivirale suite II

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



4. Inhibiteurs de réplication

- **La plupart des drogues antivirales agissent sur cette étape.**
- **Ce sont des analogues de bases nucléiques.**
- **La majorité sont des inhibiteurs d'ADN polymérase virale**

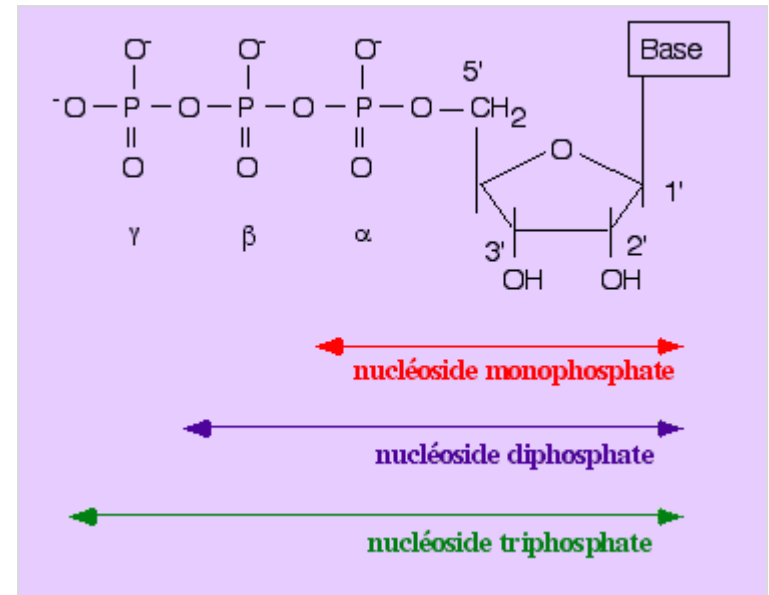
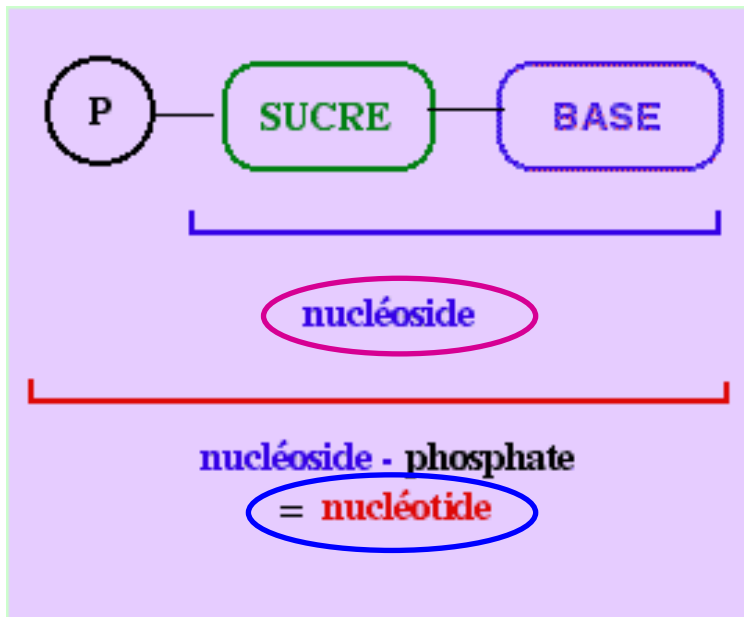


A. Analogues du substrat

Inhibiteurs de réplication (les plus fréquents)

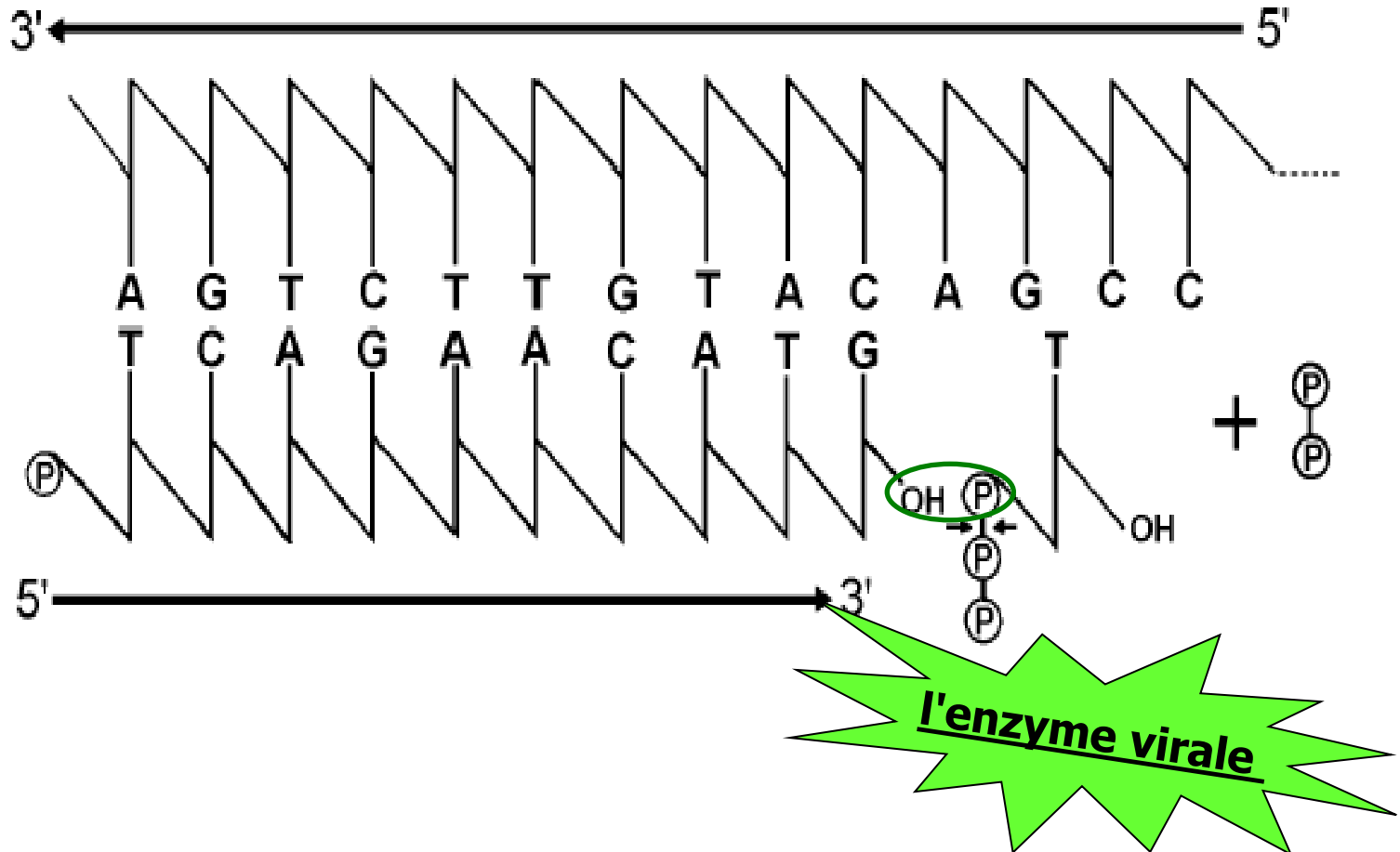
- **Inhibiteurs Nucleos(t)idiques (IN)**
 - analogues nucléosidiques ou nucléotidiques
 - inhibition compétitive (faux nucléoside)
 - terminaison de chaîne
- **Inhibiteurs Non Nucléosidiques (INN)**
 - action de façon non compétitive
 - fixation à proximité du site catalytique de la polymérase inhibition (HIV)

Rappel: nucléoside-nucléotide

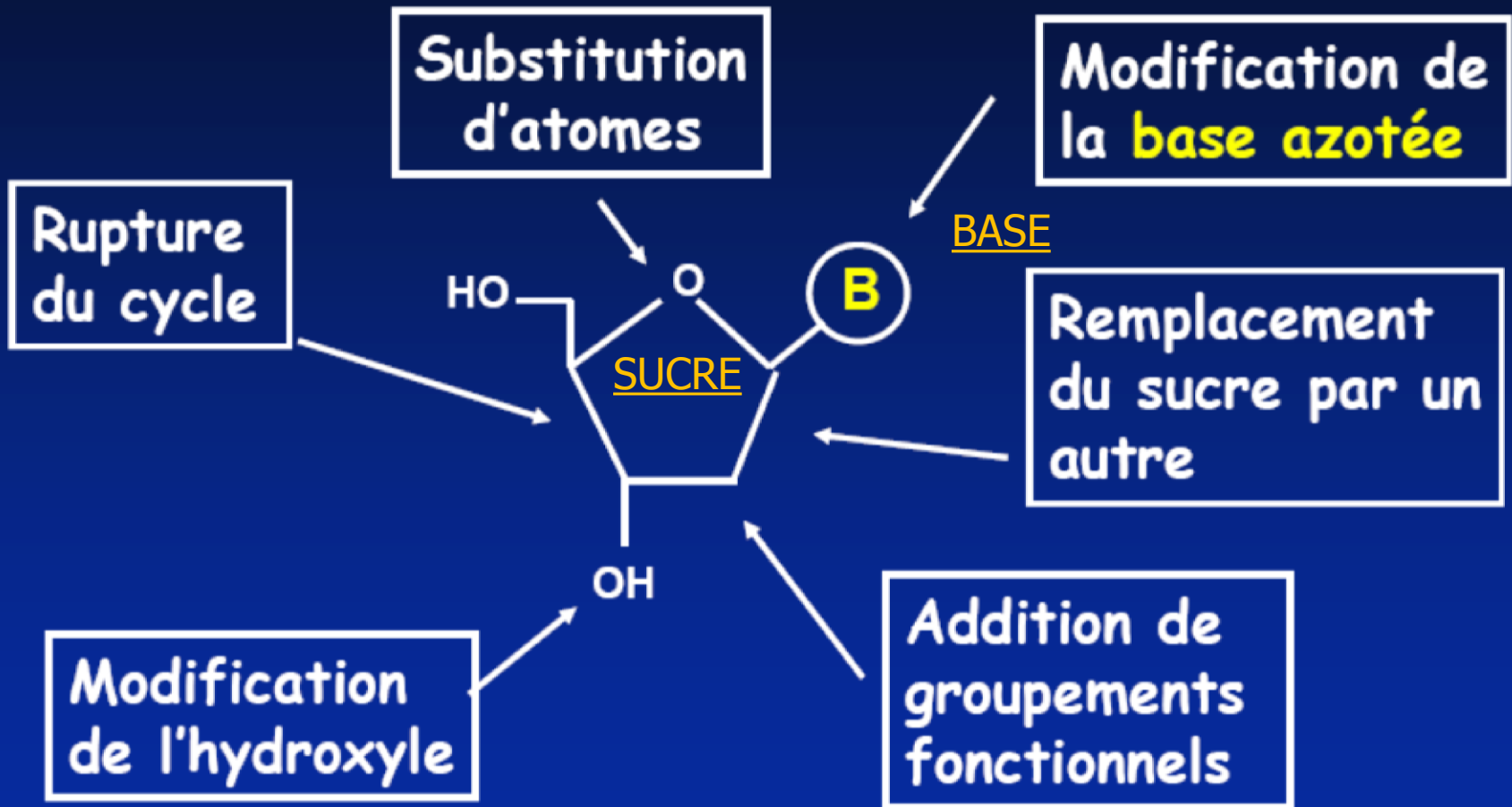


Un nucléoside → à un sucre+une base.
Il est phosphorylé en nucléotide par des kinases au niveau du cytoplasme

Élongation d'une chaîne d'ADN



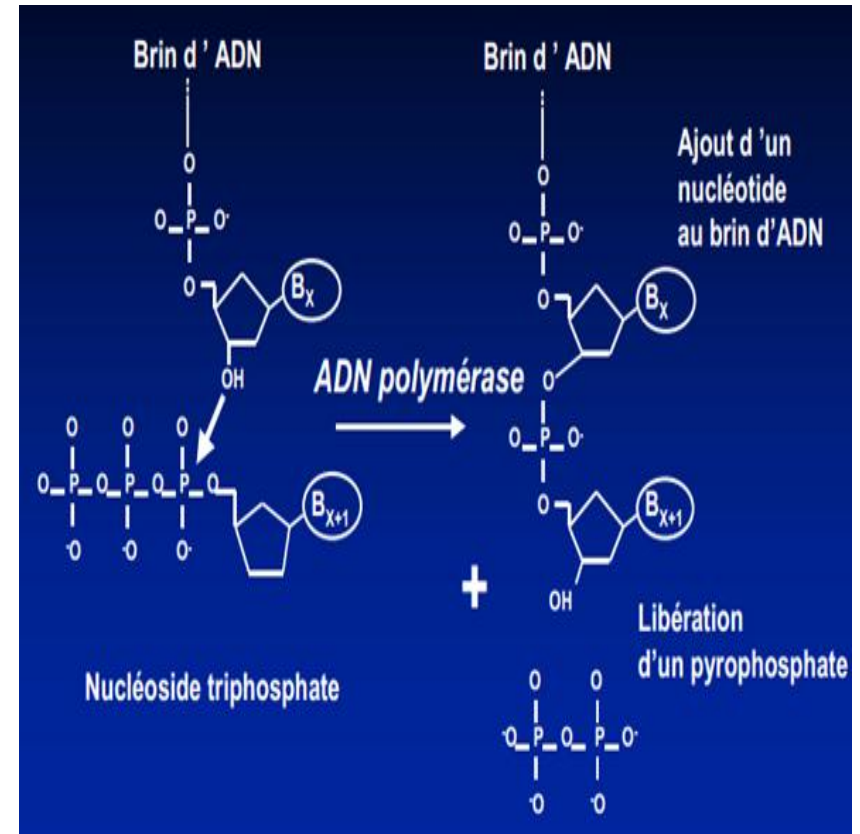
Structure générale des analogues nucléosidiques



Les inhibiteurs des ADN polymérase

On distingue:

- ✓ Les analogues des nucléosidiques et des nucléotidiques
- ✓ Les inhibiteurs non nucléosidiques
- ✓ les analogues de pyrophosphate



Rappel synthèse de l'ADN

Les analogues des nucléosides

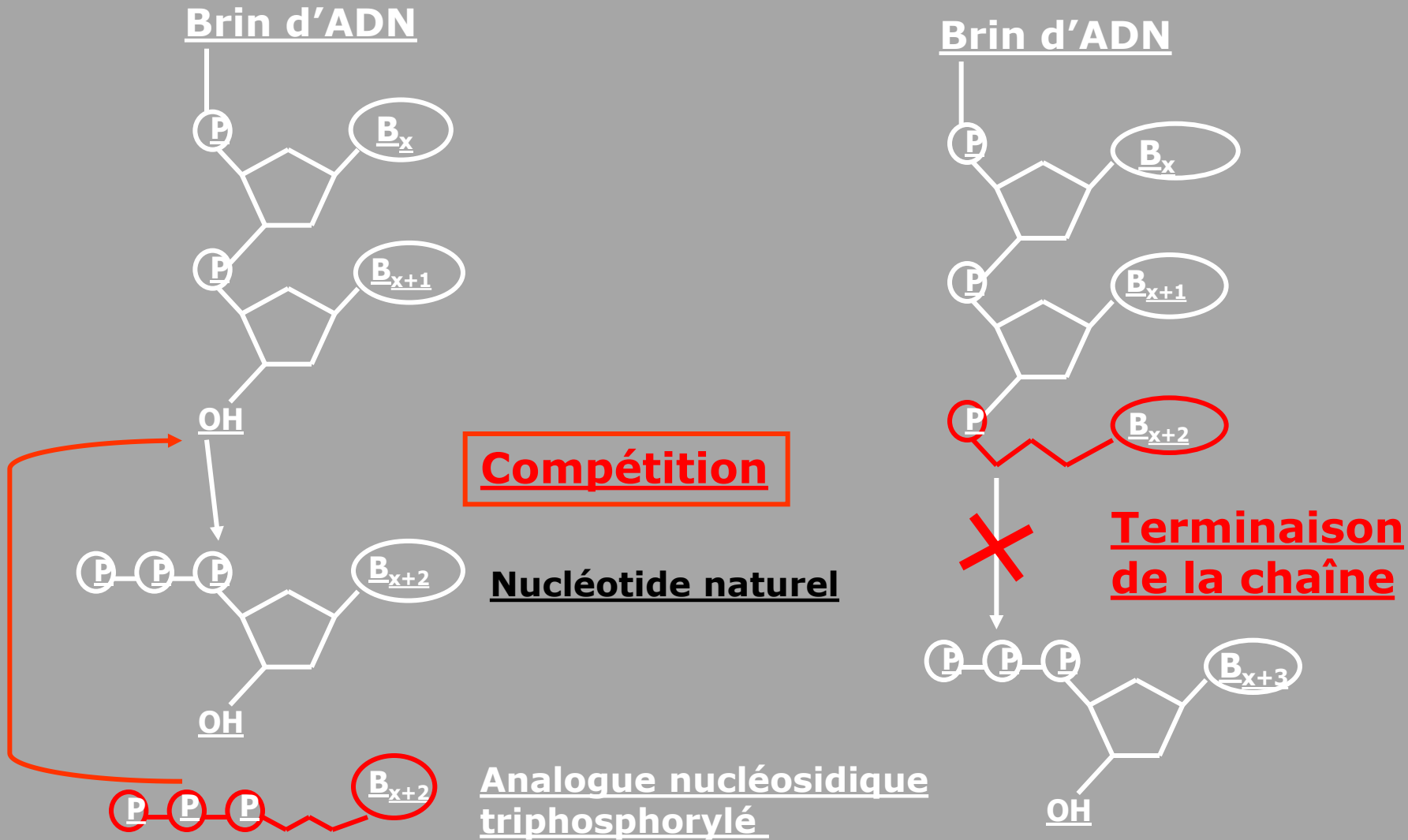
- Analogues de structure des nucléosides qui se différencient des nucléosides naturels par des modifications chimiques de leur sucre ou leur base purique ou pyrimidique.
- Ce sont des médicaments qui doivent, comme les nucléosides naturels. Etre **triphosphorylés** pour êtres actifs.
- Pour certains, les 3 phosphorylations sont assurées par des **kinases cellulaires**, alors que pour d'autres , la **1^{ère}** phosphorylation est assurée par une → **enzyme virale**:
 - **Thymidine kinase des virus HSV et VZV**
 - **Phosphotransferase du virus CMV**
-



les analogues des nucléosidiques et nucléotidiques

- **Entrent en compétition avec les nucléosides naturels et s'incorporent dans l'ADN viral en synthèse et vont perturber la réplication**
- **Dépourvues de groupement hydroxyl en 3', elles entraînent l'arrêt de l'élongation.**
- **Les analogues nucléotidiques possèdent un groupement monophosphate**

Mécanisme d'action des analogues nucléos(t)idiques



Activations des analogues nucléosidiques

nucléotidiques

Aciclovir(ACV)

Ganciclovir(GCV)

Zidovudine (AZT)

Cidofovir

Thymidine
kinase (HSV, VZV)

Ganciclovir
kinase (CMV)

**ACV-monophosphate
(ACV-MP)**

GCV-MP

AZT-MP

HPMPC-MP

**ACV-diphosphate
(ACV-DP)**

GCV-DP

AZT-DP

HPMPC-DP

**ACV-triphosphate
(ACV-TP)**

GCV-TP

AZT-TP

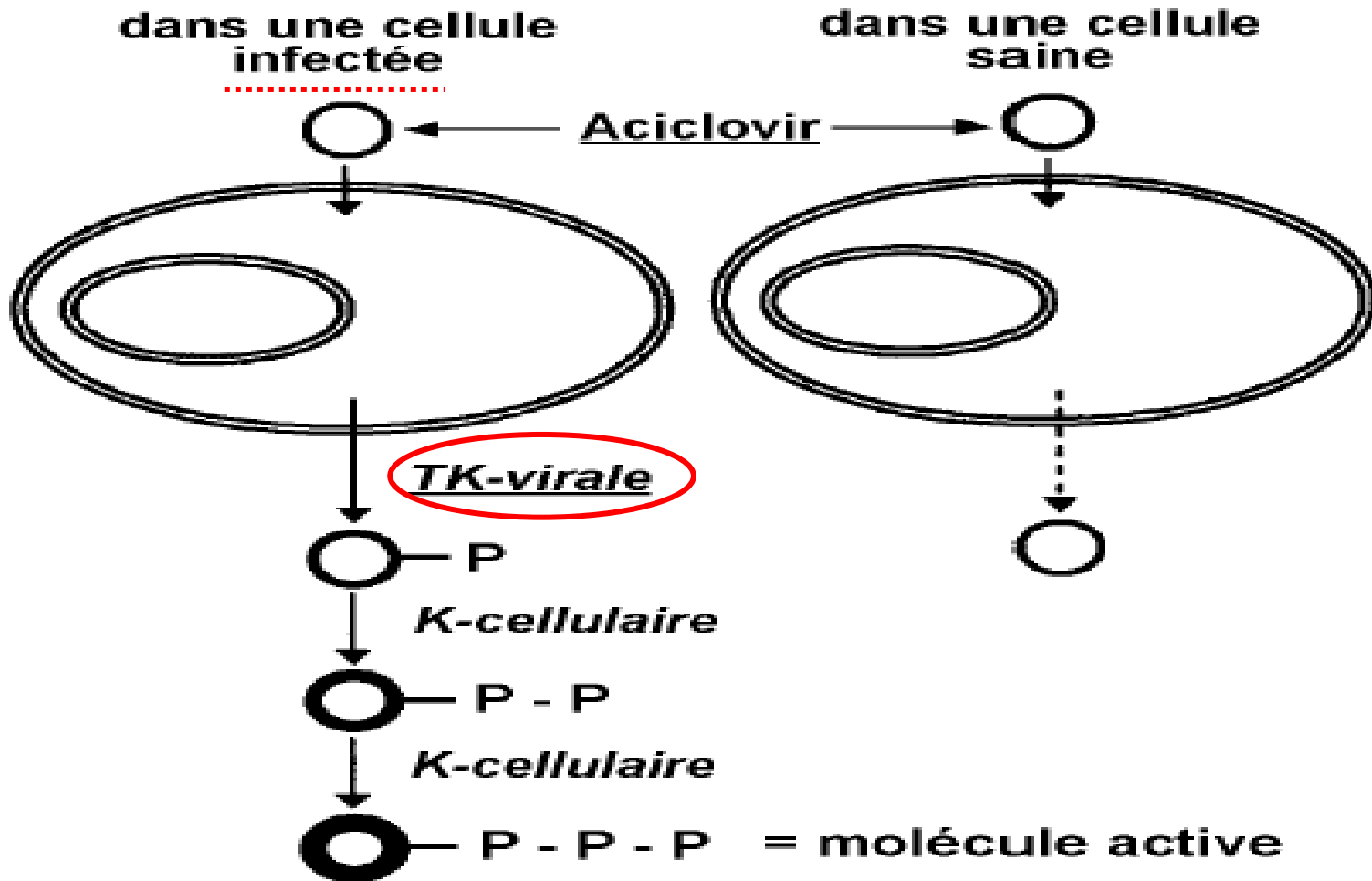
HPMPC-DP


Inhibition d'ADN polymérase

Principaux analogues nucléosidiques

- **Aciclovir:**
 - ✓ analogue de guanosine
 - ✓ sa 1^{er} phosphorylation est assurée par une thymidine kinase virale,
 - ✓ n'agit que sur les cellules infectées, faible toxicité
 - ✓ activité sur HSV, VZV, Faible activité sur CMV

Aciclovir: spécificité



- 
- **Valciclovir: Prodrogue de l'aciclovir, Meilleure biodisponibilité, actif sur HSV et VZV (CMV)**
 - **Ganciclovir: Analogue de guanosine, 1^{er} phosphorylation assurée par la phosphotransférase UL97 du CMV actif surtout sur CMV, HSV, HHV6**
Toxicité hématologique: anémie, leucopénie, thrombopénie

inhibiteurs nucléosidiques de la réverse transcriptase VIH:

Analogues nucléosidiques

- ✚ *didanosine (ddI)*
- ✚ *lamivudine (3TC) analogue de la cytidine*
- ✚ *stavudine (d4T)*
- ✚ *zalcitabine (ddC)*
- ✚ *zidovudine (AZT) analogue de la thymine*



Analogues nucléotidiques.

Dérivés mono phosphatés qui nécessitent 2 phosphorylations successives par des kinases cellulaires.

ex:

✚ Adéfovir: actif sur VHB, VIH, CMV, HSV

✚ ténofovir: VIH, VHB

✚ Cidofovir: actif sur CMV, VHB VIH HHV6

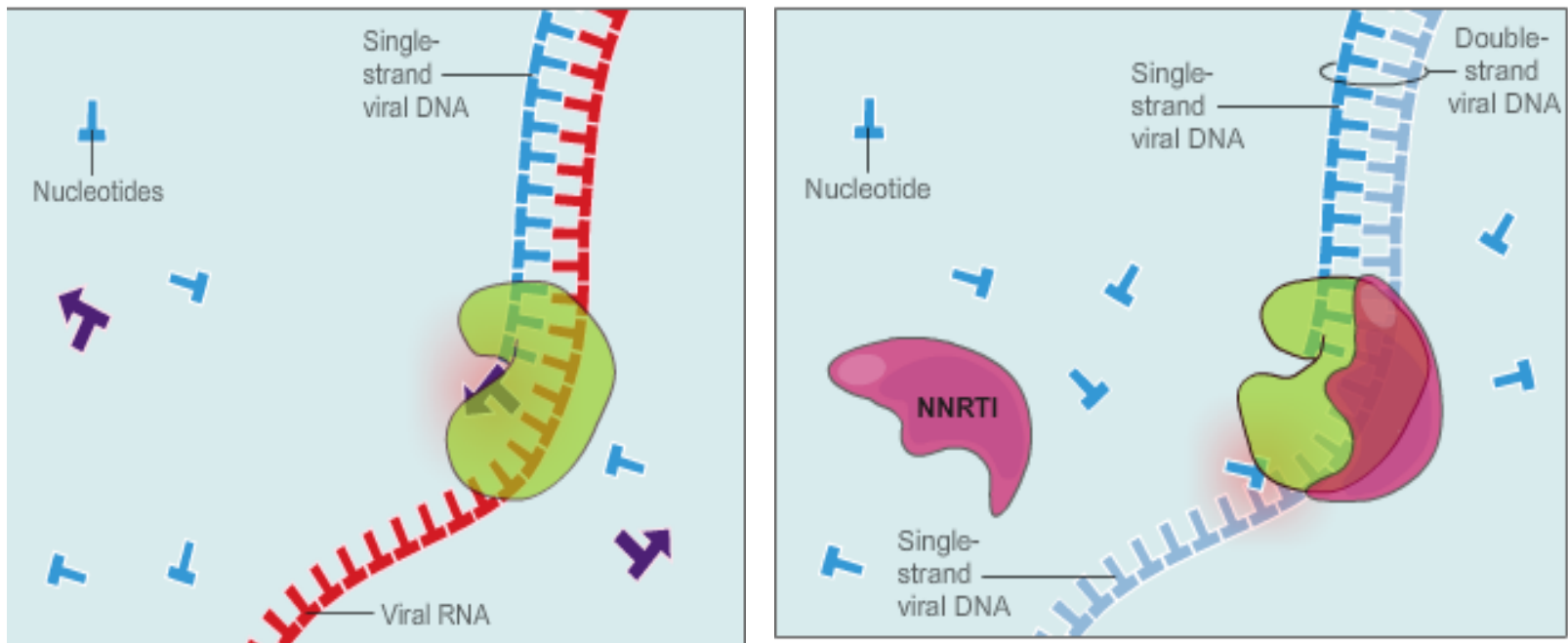
ADV

B. Inhibiteurs non nucléosidiques

INN de la RT du VIH

- Inhibition très sélective de la **RT** du **VIH-1**, pas celle du VIH-2.
- Inhibition non compétitive de la **RT** en se fixant directement sur le site catalytique de l'enzyme = mode d'action différent des nucléosides artificiels.
- Ne nécessitent pas de phosphorylation préalable
 - **Névirapine**
 - **Efavirenz**
- Apparition très précoce de mutants résistants (**résistance croisée**) , ces produits ne sont utilisés qu'en association avec des inhibiteurs nucléosidiques et/ou des antiprotéases.

Les analogues non nucléosidiques de la RT



Pauwels, Current Opinion in Pharmacology 2004, 4:437-446

C. les Analogues de pyrophosphate :

- **Foscarnet** : inhibition du site pyrophosphate de l'ADN polymérase
- il forme un complexe avec l'ADN polymérase au site catalytique empêchant ainsi la séparation entre pyrophosphate et nucléoside triphosphate et inhibant l'extension.
- Indication : Utilisé en perfusions, dans les infections à **CMV**, et à **HSV** et **VZV** devenus résistants à l'acyclovir chez les patients immunodéprimés.
- Effets secondaires : toxicité rénale, hypocalcémie



D. inhibiteurs de L'intégrase

- Raltégravir
 - Dolutégravir
- ✓ Site d'action inhibition de l'intégrase viral
- ✓ Utilisation: Virus du VIH

E. Autres inhibiteurs de la réplication

- **La ribavirine**: activité antivirale large (ARN polymérase)
 - ✓ Analogue de ribonucléoside : la base dérive de la guanine, mais le sucre reste le ribose.
 - ✓ Interférant avec des événements précoces de la transcription virale tels que l'acquisition de la coiffe et l'élongation des ARN messagers viraux.
 - ✓ La ribavirine entraîne un arrêt de synthèse de l'ARN et certains virus ADN
 - ✓ **Utilisation**:
 - Virus de l'hépatite C (VHC).
 - Virus de l'hépatite E (VHE).
 - Virus respiratoire syncytial (VRS). (aérosol)
 - Virus des fièvres hémorragiques (fièvre de lassa, fièvre hémorragique avec syndrome rénal FHSR).
 - ✓ La ribavirine est toxique pour les globules rouges : (Anémie hémolytique) elle est CI au cours de la grossesse.



- **L'interféron alpha: Inhibiteur de la transcription, traduction → Inhibition des ARNm:**

- Entraîne une dégradation des ARNm viraux et une inhibition de la traduction

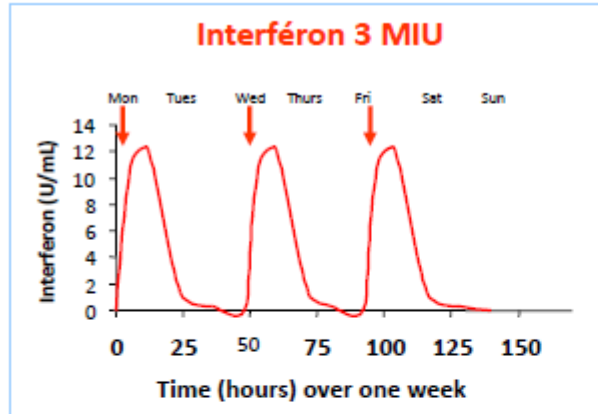
- Utilisé dans le traitement du:

- + VHC (en association)

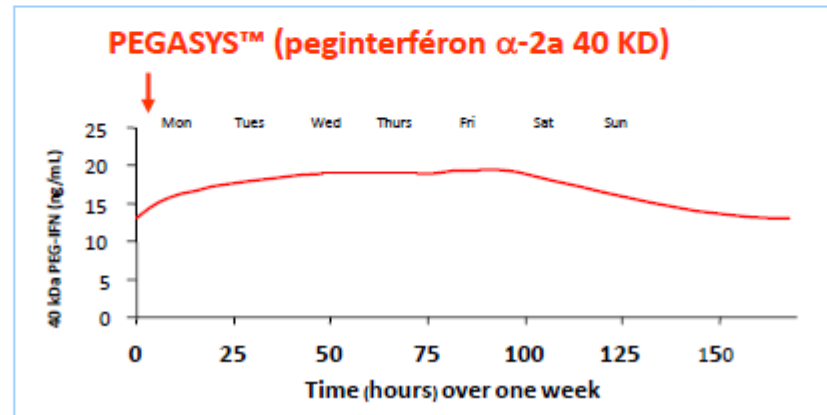
- + VHB (associé à la lamivudine)

L'interféron pégylé (lié au polyéthylène glycol) est la forme utilisée actuellement, son action est prolongée.

Interféron classique : 3 inj/sem



Interféron pégylé : 1 inj/sem





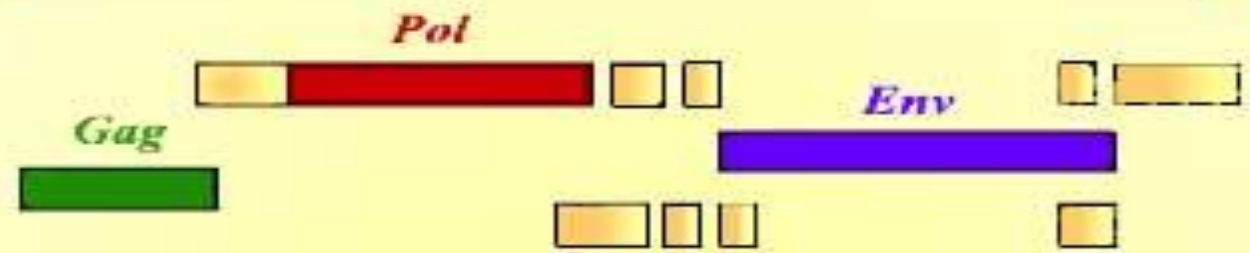
5. Les inhibiteurs de la maturation

Inhibiteurs de protéase« HIV »

- La protéase du HIV à pour rôle de cliver des précurseurs protéiques pour générer des protéines actives: matures ; sans ce clivage les particules virales produites ne sont pas infectieuses.
- Les anti protéases (les IP)du VIH (qui clive le précurseur GAG-POL), inhibent l'assemblage des nouveaux virions, les nouveaux virus défectifs ne peuvent pas infecter d'autres cellules.
- Saquinavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir,....



Génome du HIV



les gènes

2 ARN messagers



3 précurseurs protéiques

précurseur gag

précurseur gag-pol

précurseur env

~~Protéase virale~~

~~Protéase virale~~

Protéase Cellulaire

Capside

protéines des deux capsides, et protéines associées à l'ARN

Enzymes

Réverse Transcriptase, protéase virale, intégrase

Enveloppe

Protéines de la membrane (gp 120 et gp 41)

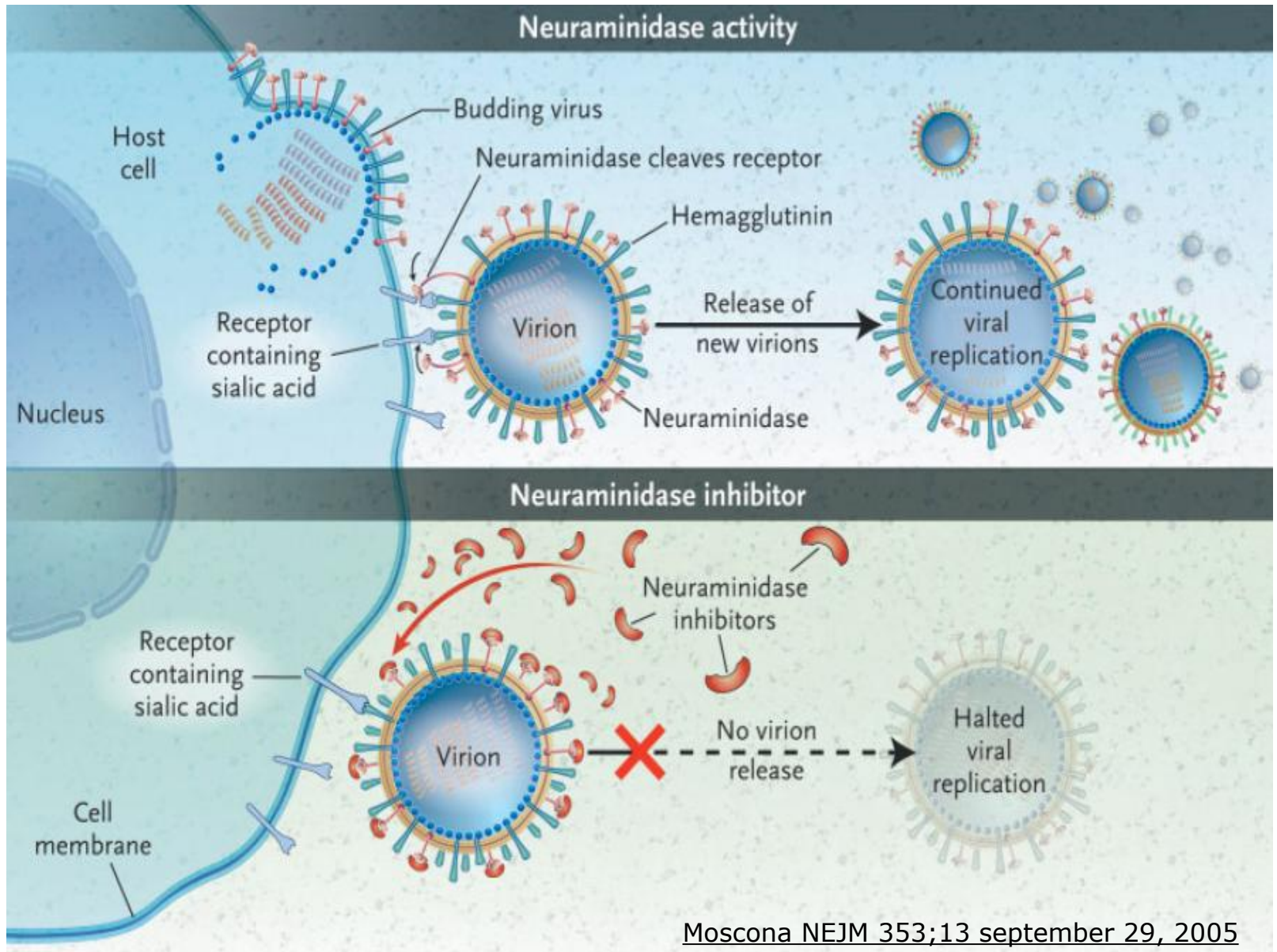
Protéines virales

6. Inhibiteurs de libération « Virus de la grippe »

la neuraminidase : permet la libération des virus néoformés après le bourgeonnement à la surface cellulaire

- **Inhibiteurs de la neuraminidase: 2**
 - *Zanamivir (Relenza*) → voie nasale*
 - *Oseltamivir (Tamiflu*) → voie orale*
action préventive et curative sur l'infection grippale (type **A ou B).**

Action des inhibiteurs de neuraminidase




Monitoring du TRT

- Suivi de l'efficacité du TRT:
 - mesure de la charge virale
 - infections chroniques: HIV, hépatites B et C
 - infection à CMV chez les greffés
- Détection de résistance:
 - tests phénotypiques ou
 - tests génotypiques en recherchant des mutations de résistance par séquençage



V. limite de La chimiothérapie antivirale:

- Son interférence avec le métabolisme cellulaire d'où sa **toxicité**.
 - toxicité médullaire: azidothymidine, ganciclovir, ribavirine,
 - toxicité rénale: foscarnet
 - toxicité neuropsychique: Interféron, Amantadine, Vidarabine
 - Troubles du métabolisme: inhibiteurs des protéases

- 
- Son **incapacité à éradiquer l'infection virale latente** (agit sur le virus en réplication active)
 - La **variabilité génétique** des virus, source d'émergence de mutants résistants aux antiviraux → associations d'antiviraux
 - **Le coût**