

# La chimiothérapie antivirale





Les antiviraux inhibent la multiplication virale  
dans les cellules infectées →

**VIROSTATIQUES** *et non virucides*

Cibles d'action :

molécules virales essentielles à la multiplication

Limites de la chimiothérapie antivirale

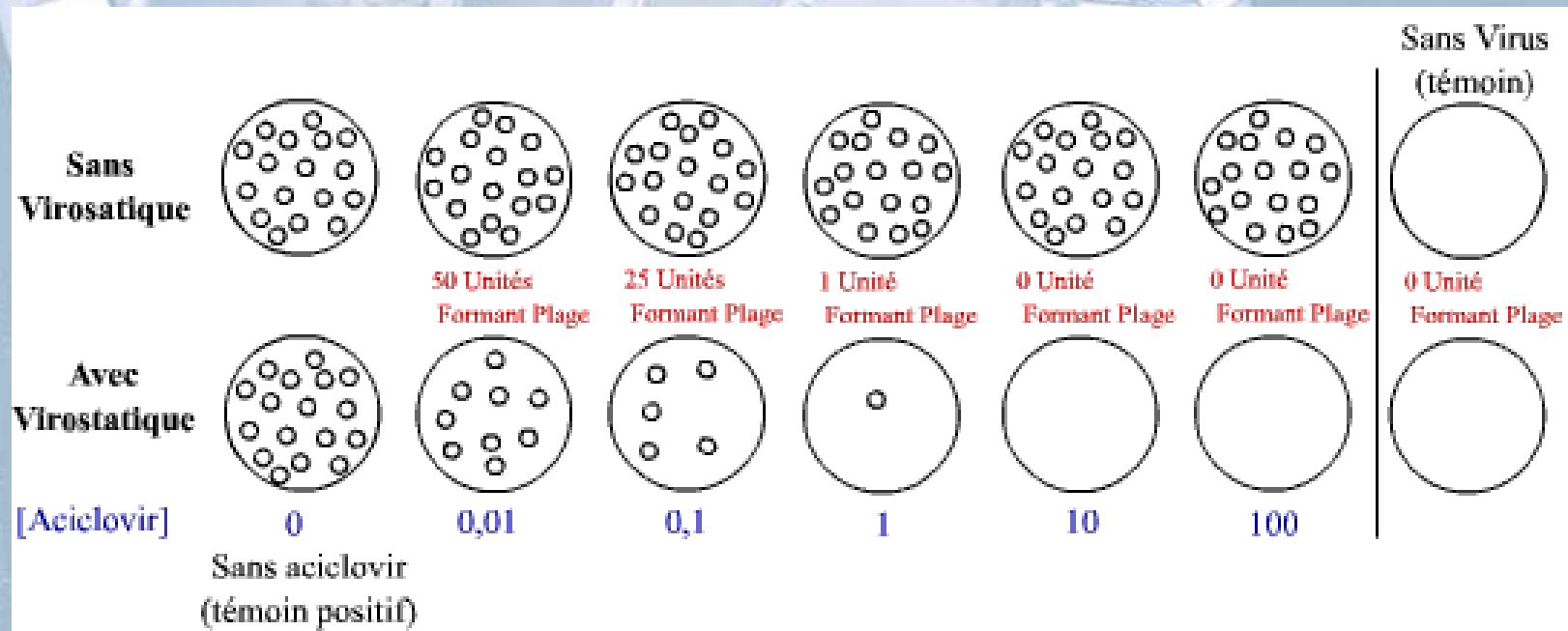
=

Intrication des synthèses virales et cellulaires

Problèmes de spécificité et donc de toxicité

# Activité antivirale

- CI 50 ou CI 90:
  - *in vitro*
  - sur un système cellulaire
  - avec un inoculum viral





- 
- CC50: Concentration Cytotoxique
  - IT: Index Thérapeutique
    - Rapport CI50/CC50
    - + faible - toxique
    - IT aciclovir Zovirax® sur HSV = 1/1000

## 1- Attachement

# CIBLES D'ACTION DES ANTIVIRAUX

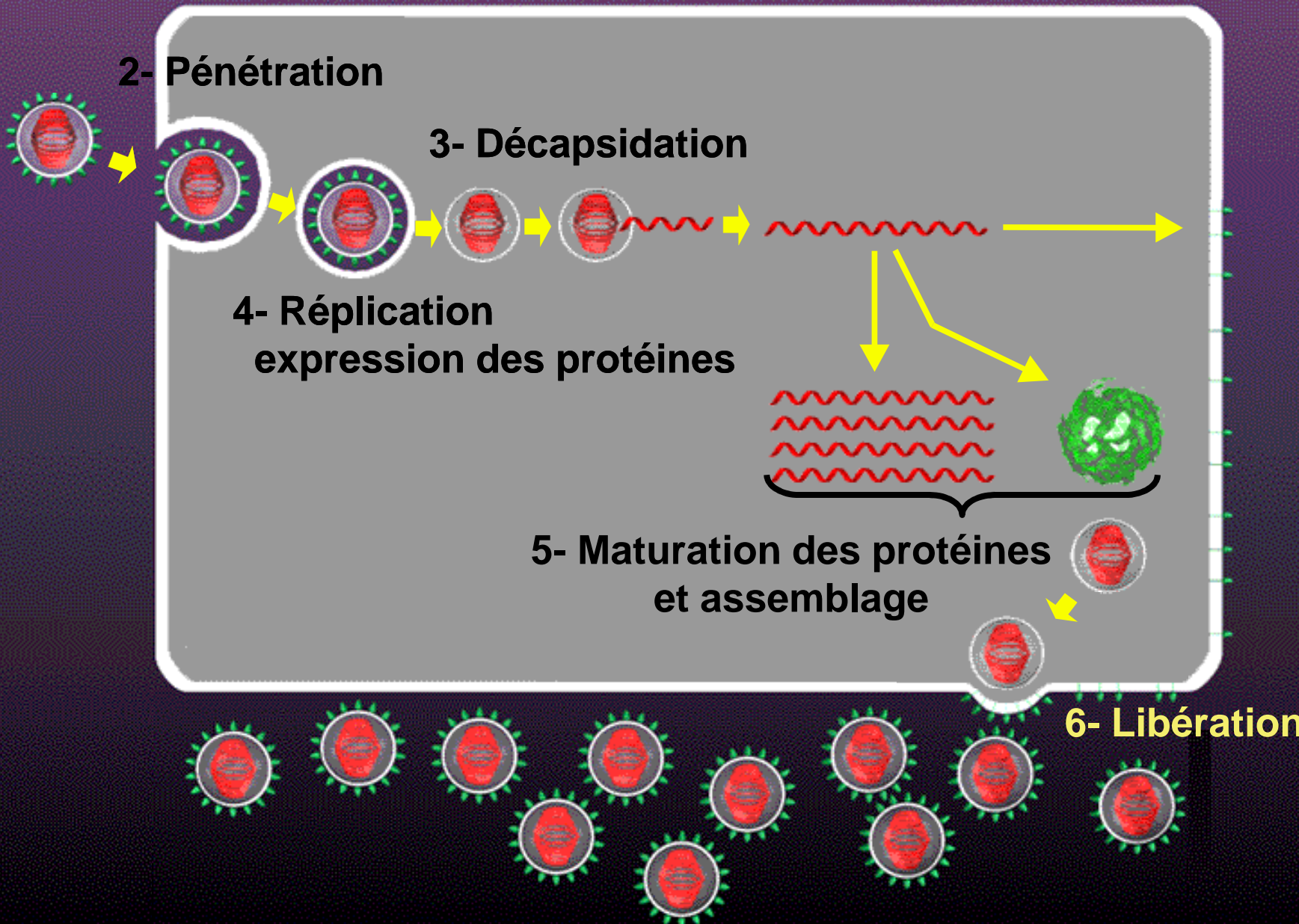
## 2- Pénétration

## 3- Décapsidation

## 4- Réplication expression des protéines

## 5- Maturation des protéines et assemblage

## 6- Libération





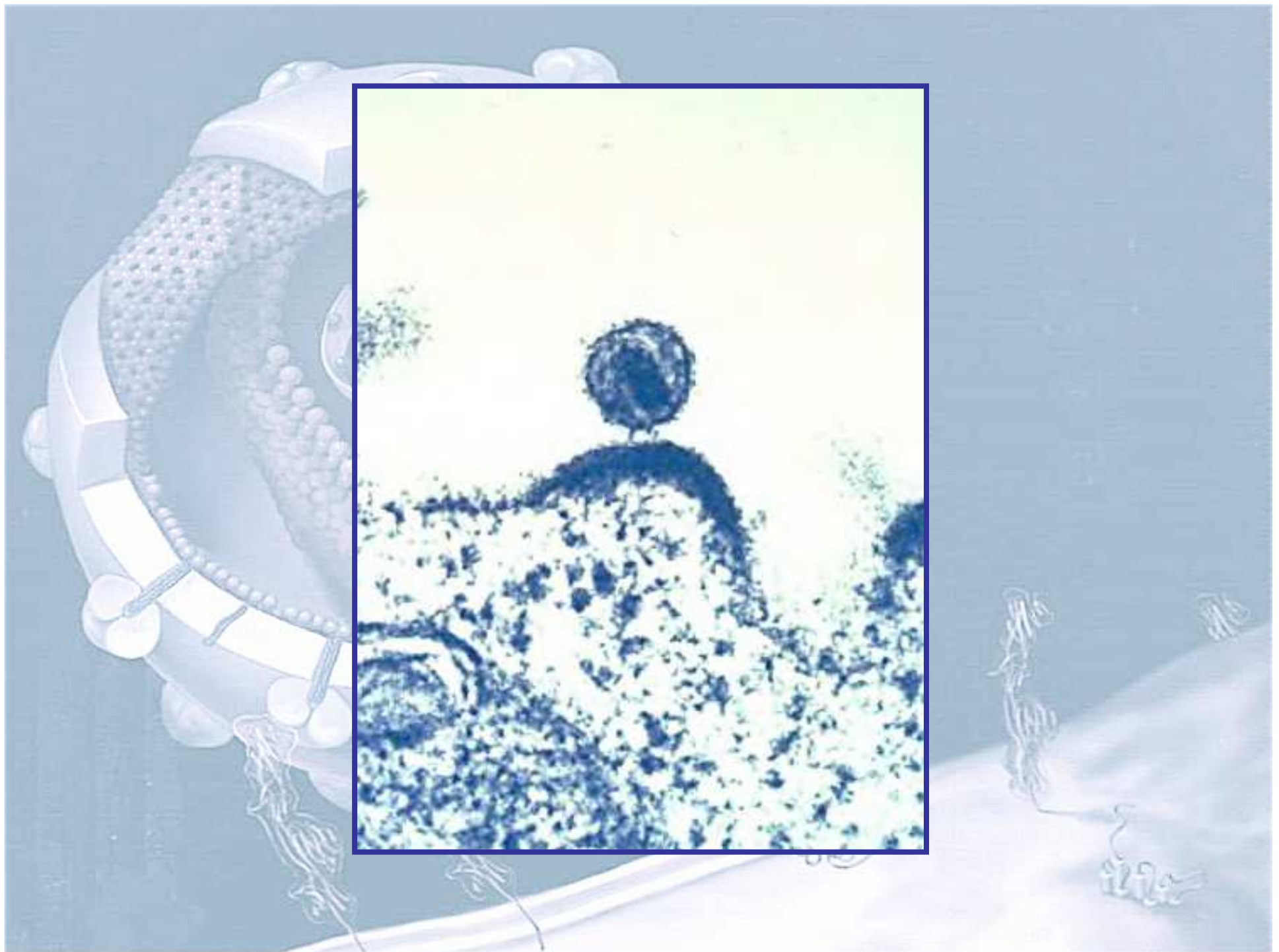
# I-Inhibition de l'attachement

Analogues des structures d'attachement des virus  
Saturation des récepteurs cellulaires

*Inhibiteurs CCR5  
(Cf cours HIV)*

*Maraviroc CELCENTRI®*





## **II- Inhibiteur de la pénétration du Virus**

### **II-1 Blocage de l'acidification de la vacuole d'endocytose**

Amantadine = Mantadix ®

### **II-2 Inhibition de la fusion**

**Enfuvirtide ou T20 = FUSEON ®**

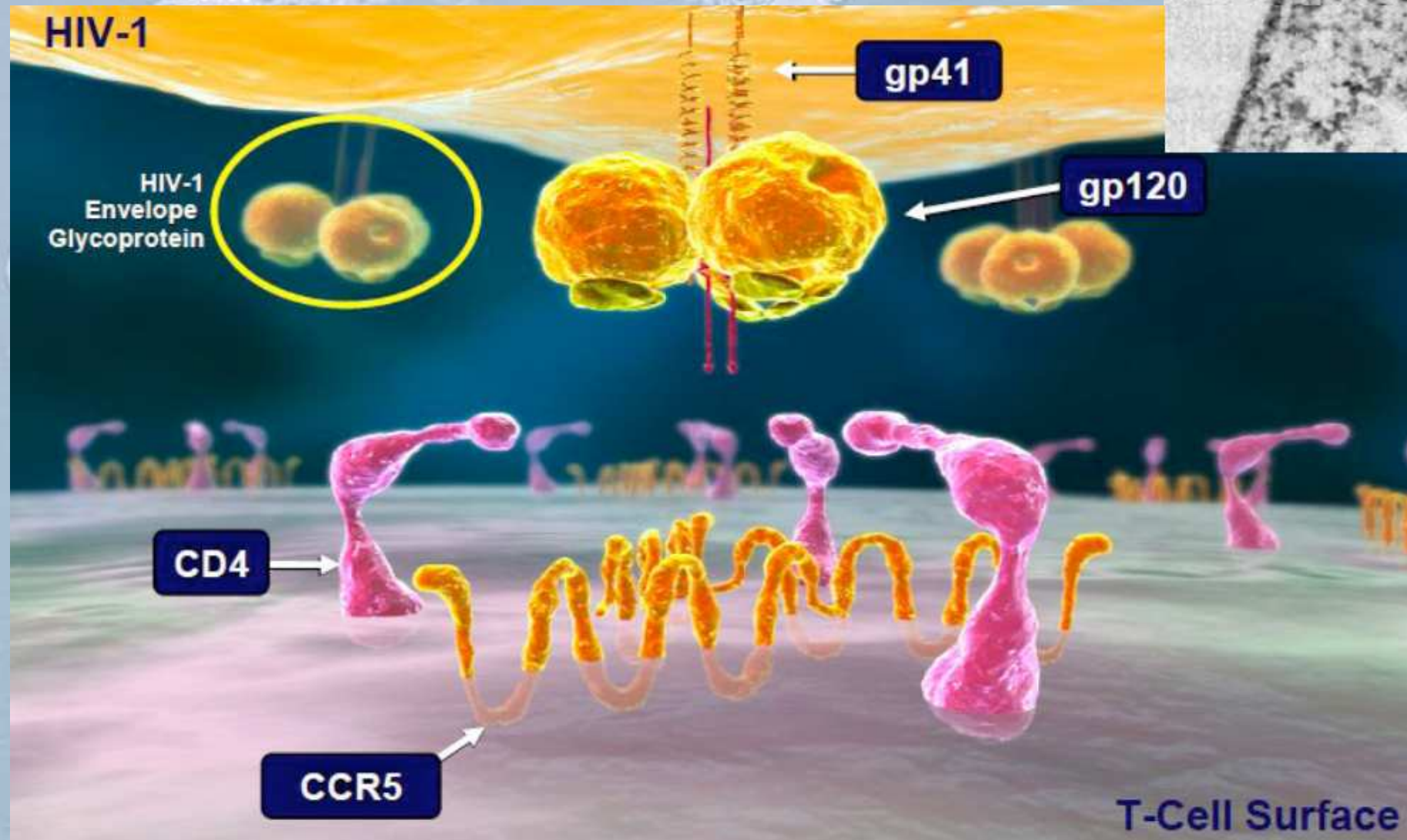
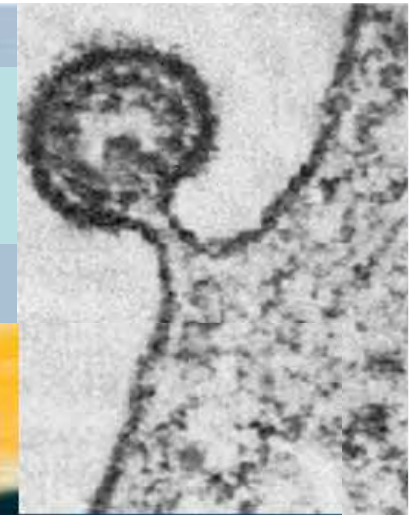
1er Inhibiteur de fusion du VIH sur les cellules cibles CD4+

Peptide synthétique (36 AA) homologue de la région HR2 de la GP41

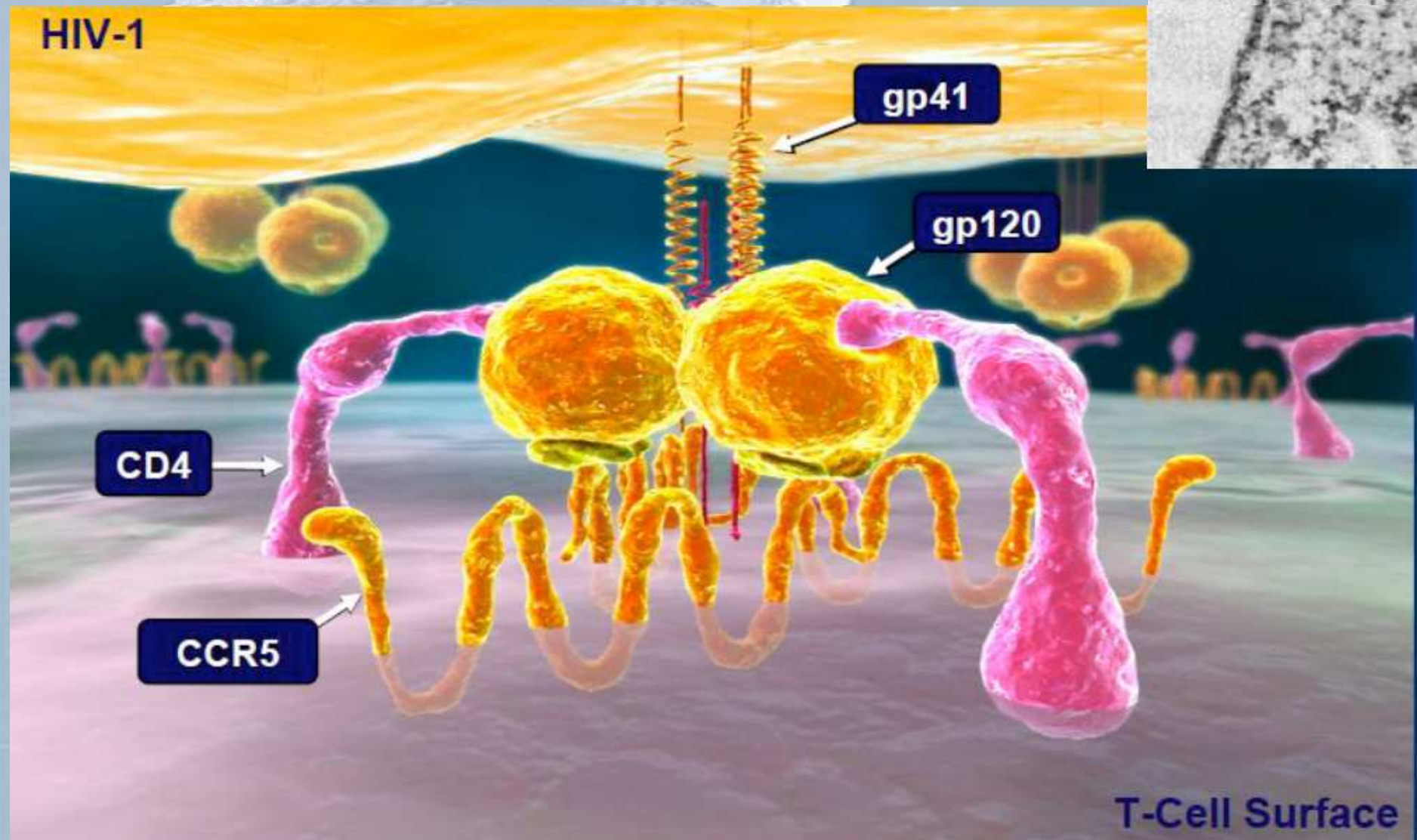
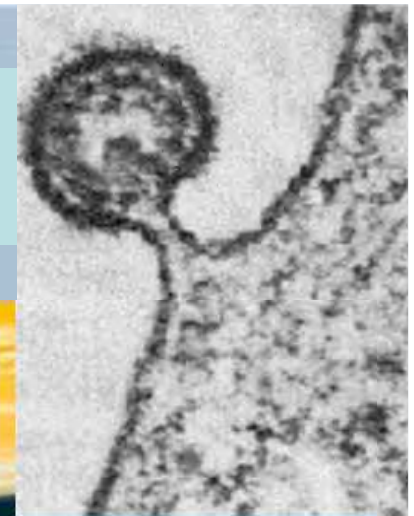
(Cf cours VIH)



## La fusion VIH / cellule cible



## La fusion VIH / cellule cible





### III- Inhibiteurs de la décapsidation (en développement)

FIXATION SUR LES PROTÉINES DE CAPSIDE



VERROUILLAGE DE LA CAPSIDE

PLÉCONARIL (dicétone) :

Actif sur rhinovirus et entérovirus  
***Essai clinique phase II***



## IV-Inhibiteurs de la réplication et de la transcription

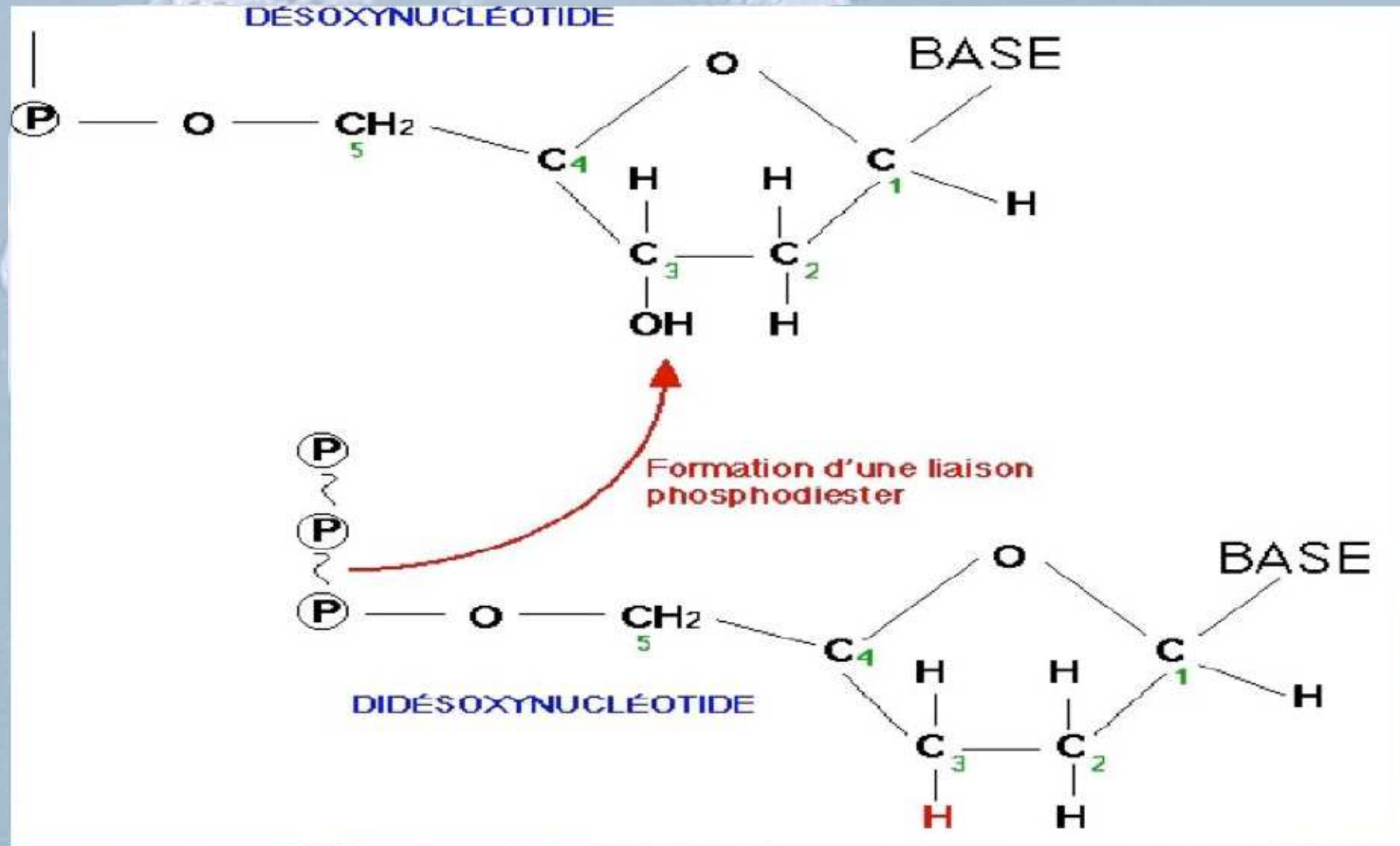
### IV-1 Inhibiteurs nucléosidiques des polymérases virales

Nucléosides **artificiels** analogues structuraux des nucléosides naturels

Modifications chimiques:

- de la base purique ou pyrimidique = halogénéation
- du désoxyribose = dérivé didéoxy ou sucre non cyclique

# Compétiteur des nucléosides naturels





« Promédicaments »: actifs après phosphorylation  
*in vivo* par des kinases virales ou cellulaires :

La première phosphorylation conditionne la toxicité  
(Voir exemple aciclovir)



***Mécanisme d'action :***

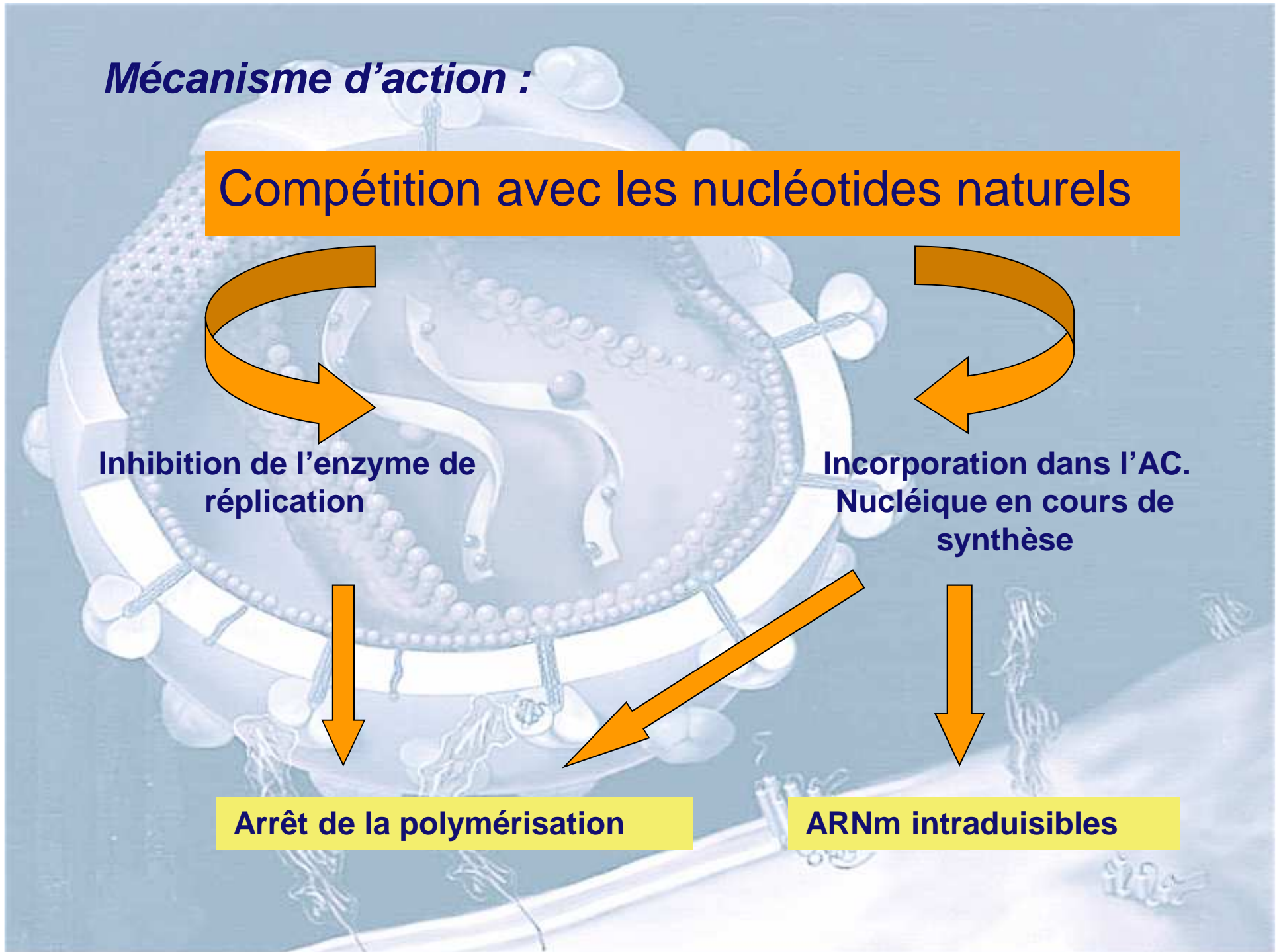
**Compétition avec les nucléotides naturels**

**Inhibition de l'enzyme de  
réplication**

**Incorporation dans l'AC.  
Nucléique en cours de  
synthèse**

**Arrêt de la polymérisation**

**ARNm intraduisibles**



## **Mécanisme d'action (suite) :**

Actifs si la polymérase virale est suffisamment différente des polymérases cellulaires

- Actifs sur les *Herpesviridae* par inhibition de la **ADN pol. ADN dép**
- Actifs sur le HIV par inhibition de la **reverse transcriptase**
- Actifs sur certains virus à ARN (**HCV, VRS, virus des fièvres hémorragiques**) par inhibition de **l'ARN pol. ARN dép.**



# ANALOGUES NUCLÉOSIDIQUES ACTIFS SUR LES HERPESVIRIDAE

Analogues	DCI (spécialité)	Mécanisme d'action	Indications
GUANOSINE	Acycloguanosine <b>Aciclovir</b> (ZOVIRAX®)	Cible : <b>ADNpol.ADNdep.</b>  1ère phosphorylation par <b>kinase virale</b>  <b>Faible toxicité</b>	<b>Herpès labial et génital</b> (traitement local ou général) <b>Méningoencéphalite herpétique, zona ophtalmique, VZV chez ID</b> (voie IV)  (Valaciclovir: zona, prévention des douleurs post-zostériennes)
	L-valine-Acycloguanosine <b>Valaciclovir</b> (ZELITREX®)		
ADÉNINE	<b>Famciclovir</b> (FAMVIR®)	Cible : <b>ADNpol.ADNdep.</b>	<b>Zona, prévention des douleurs post-zostériennes</b>
CYTIDINE	<del>Dihydroxypropoxyguan ine</del> <b>Ganciclovir</b> (CYMEVAN®)	Cible : <b>ADNpol.ADNdep.</b>  <b>Toxicité moyenne</b>	<b>Infections à cytomégalovirus (CMV)</b>
	<b>Cidofovir</b> (VISTIDE®)	Cible : <b>ADNpol.ADNdep.</b>  1ère phosphorylation par <b>kinase cellulaire</b> <b>Forte toxicité</b>	<b>Rétinites et infections graves à CMV</b>  Si résistance au ganciclovir



**ANALOGUES NUCLÉOSIDIQUES ACTIFS SUR LES HERPESVIRIDAE**  
(usage local uniquement)

<b>Analogues</b>	<b>DCI (spécialité)</b>	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Indications</b>
<b>URIDINE</b>	<b>Idoxuridine (IDUVIRAN®)</b>	Cible : <b>ADNpol.ADNdép.</b>  1ère phosphorylation par <b>kinase cellulaire</b>	<b>Traitement local de l'herpès oculaire (kérato-conjonctivites)</b>  <b>Collyres</b>
	<b>Trifluridine (VIROPHTA®)</b>	<b>Très Forte toxicité Usage local uniquement</b>	
<b>CYTIDINE</b>	<b>Ibacinabine (CUTERPES®)</b>		<b>Traitement local de l'herpès cutané, labial et génital</b>  <b>Pommade</b>

## ANALOGUES NUCLÉOSIDIQUES ACTIFS SUR LE VIH

Analogues	DCI (spécialité)	Mécanisme d'action	Indications
THYMIDINE	3'-azido-2'-désoxythymidine <b>AZT</b>  <b>Zidovudine (RETROVIR®)</b>	<b>Inhibiteurs compétitifs spécifiques de la transcriptase inverse</b>	Premier anti-VIH actif  <b>En association:</b> Traitement du SIDA  <b>En monothérapie et/ou association:</b> prévention de la transmission materno-foetale
	Dehydrodioxithymidine <b>D4T</b>  <b>Stavidine (ZERIT®)</b>	<b>Analogues didéoxy</b>  <b>Phosphorylation par kinases cellulaires</b>	<b>En association:</b> Traitement du SIDA
INOSINE	2'-3'-didéoxyinosine <b>ddI</b>  <b>Didanosine (VIDEX®)</b>	<b>Toxicité moyenne à forte</b>	<b>En association:</b> Traitement du SIDA

## ANALOGUES NUCLÉOSIDIQUES ACTIFS SUR LE VIH (suite)

Analogues	DCI (spécialité)	Mécanisme d'action	Indications
<b>CYTIDINE</b>	2'-3'-didéoxycytidine ddC  <b>Zalcitabine (HIVID®)</b>	<b>Inhibiteurs compétitifs spécifiques de la transcriptase inverse</b>  <b>Analogues didéoxy</b>  <b>Phosphorylation par kinase cellulaire</b>	<b>En association:</b> Traitement du SIDA
	2'-3'-didéoxy 3' thiacytidine 3TC  <b>Lamivudine (EPIVIR®)</b>		<b>En association:</b> Traitement du SIDA  Zidovudine + Lamivudine=( <b>COMBIVIR</b> ) Zidovudine + Abacavir + Lamivudine=( <b>TRISIVIR</b> ) <b>Autre indication:</b> hépatite B chronique
<b>GUANOSINE</b>	<b>Abacavir (ZIAGEN®)</b>	<b>Toxicité moyenne à forte</b>	<b>En association:</b> Traitement du SIDA

**ADENINE**

**TENOFOVIR disoproxil = VIREAD® et ATRIPLA®**  
**Traitement du SIDA en association**  
**Echec des autres**



## AUTRES ANTIVIRAUX ANALOGUES NUCLÉOSIDIQUES

Analogues	DCI (spécialité)	Mécanisme d'action	Indications
ADÉNOSINE	Vidarabine (VIRA-MP®)	Inhibiteur l'ADN pol. ADN dép.	Hépatite B chronique (+/- herpes génital récurrent)
	Ribavirine (VIRAZOLE®)	Inhibiteur l'ARN pol. ARN dép.  phosphorylé par kinase cellulaire = Forte toxicité	Hépatite C en association avec l'interféron  Hépatite B chronique  En aérosol : infections à VRS  Large spectre : Parainfluenzavirus, virus des fièvres hémorragiques

+ Adéfovir dipidoxil = HEPSERA ® : Hépatite B chronique

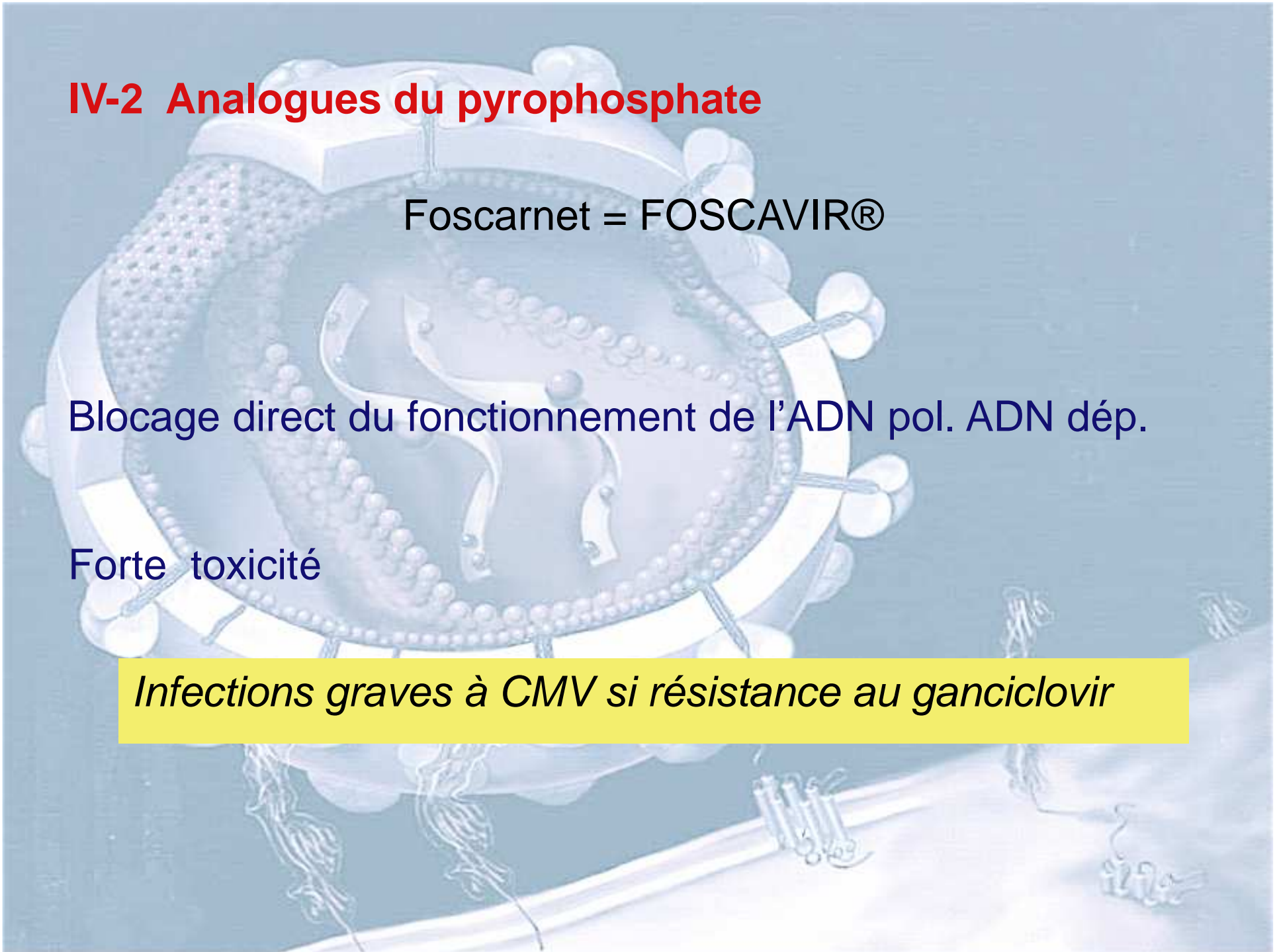
## IV-2 Analogues du pyrophosphate

Foscarnet = FOSCAVIR®

Blocage direct du fonctionnement de l'ADN pol. ADN dép.

Forte toxicité

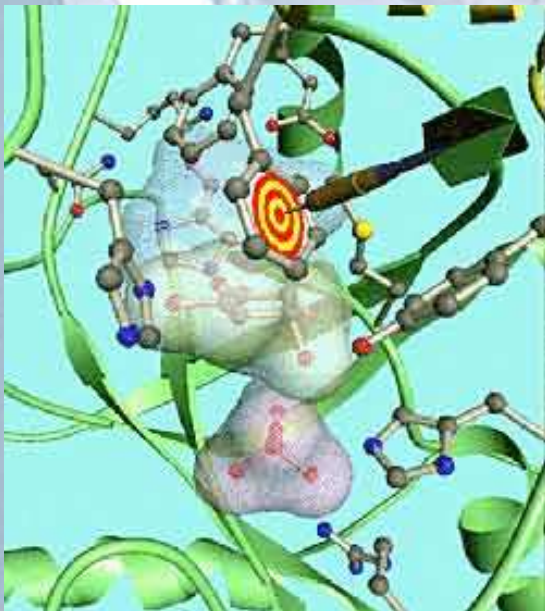
*Infections graves à CMV si résistance au ganciclovir*



## IV-3 Inhibiteurs non nucléosidiques

Ce sont des inhibiteurs **non compétitifs** de la transcriptase inverse du HIV

Plus de 30 molécules de structures chimiques diverses efficaces *in vitro*.





**En thérapeutique (AMM) : INNRT**

**Nevirapine (VIRAMUNE®)**

**Efavirenz (SUSTIVA®)**

**Etravirine (INTELENCE®)**

**Rilpivirine (EDURANT®)**

**(Delavirdine (RESCRIPTOR®) )**

**En association avec un analogue nucléosidique ou une antiprotéase (trithérapie ou quadrithérapie) dans le traitement HAART.**

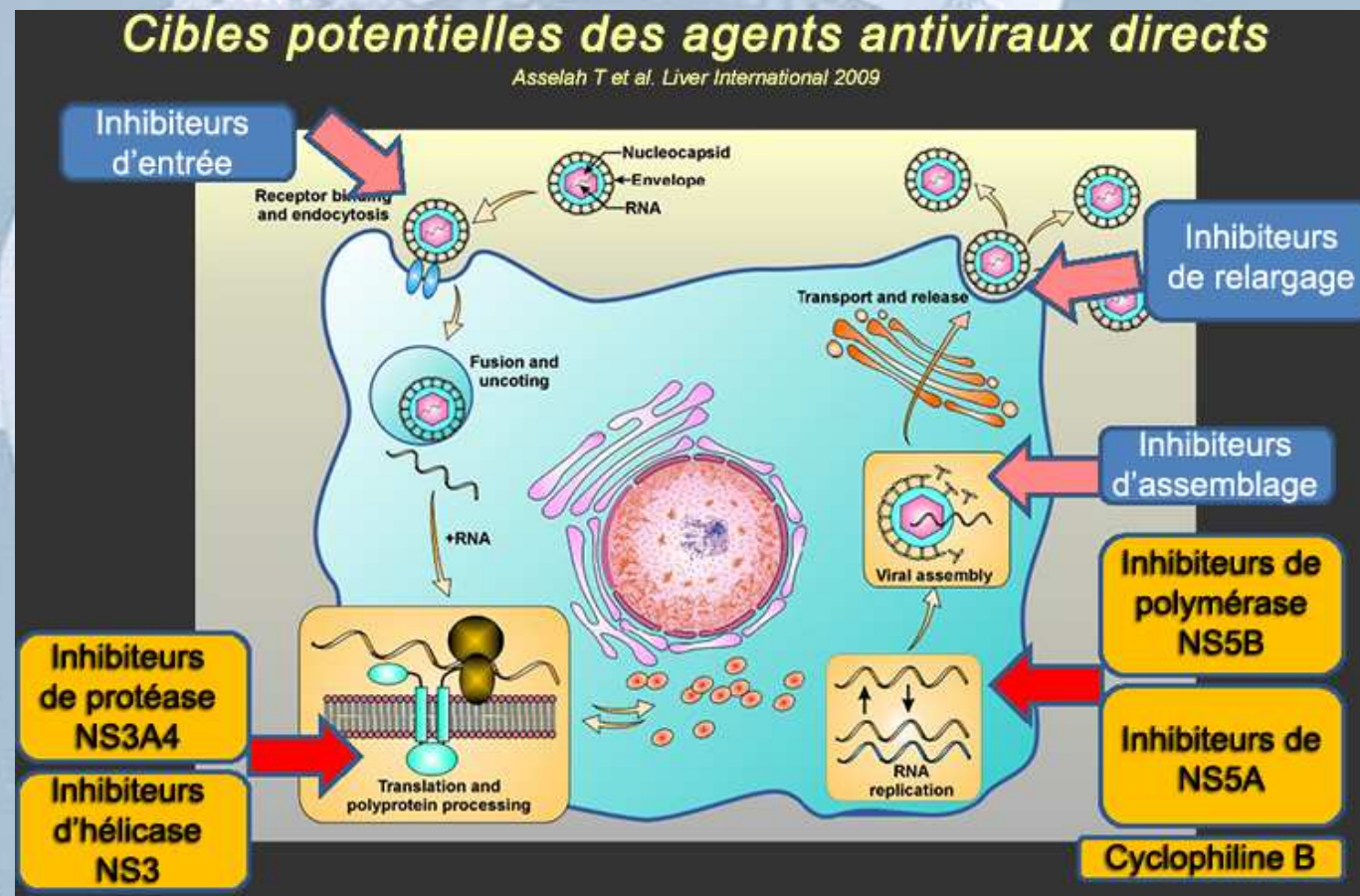
**Nombreuses molécules dans les « pipe line »**

**Problème majeur: émergence rapide de résistances**

**Association dans *ATRIPLA*®**

**2 INRT (ténofovir et FTC) et Efavirenz**

## IV-3 Inhibiteurs non nucléosidiques et nucléosidiques du VHC



Sofosbuvir  
*Solvadi*®

(Télaprévir/Bocéprévir)

Trade Name	DCI	DAA Molecular Target	HCV genotype	Combination	Comment	Pharma
?	-Elbasvir -Grazoprévir	-Non nucleoside NS5A inhibitor - NS3/4A protease inhibitor	Tous ????	+/- Ribavirine	2017....	Merk
?	-Beclabuvir -Asunaprévir	-Non nucleoside NS5B inhibitor -NS3/4A protease inhibitor	HCV genotype 1	+ daclatasvir	2016....	BMS
EXVIERA	-Dasabuvir	-Non nucleoside NS5B inhibitor	HCV genotype 1	+/- Ribavirine	VIEKIRA PAK (Dec 2014) = EXVIERA + VIEKIRAX	AbbVie
VIEKIRAX	-Ombistavir -Paritaprevir -Ritonavir	-NS5A inhibitor -NS3/4A protease inhibitor -CYP3A inhibitor	HCV genotype 1	+/- Ribavirine		Abbvie
HARVONI	-Ledipasvir -Sofosbuvir	-NS5A inhibitor -Nucleotide analog NS5B inhibitor	HCV genotype 1	1st INT free regimen		Gilead
SOVALDI	-Sofosbuvir	-Nucleotide analog NS5B inhibitor	HCV genotype 1 & 4 HCV genotype 2 & 3	PEG INF +Ribavirine Ribavirine alone 24W 1st INT free regimen		Gilead
OLYSIO	-Simeprevir	-NS3/4A protease inhibitor	HCV genotype 1	PEG INF + Ribavirine Sofosbuvir (Nov 2014)		Janssen
DAKLINZA	-Daclatasvir	-NS5A inhibitor	HCV génotype 1,2 &3	Sofosbuvir	Europe approved	BMS
VICTRELIS	-Boceprevir	-Protease inhibitor	HCV genotype 1	PEG INF + Ribavirine		Merk
INCIVEK	-Telaprevir	-Protease inhibitor	HCV genotype 1	PEG INF + Ribavirine	Commercialisation arrêtée	Vertex
PEGASYS	-Interferon Pegylés	-Indirect acting	Pan génotype	Ribavirine et DAA		Roche
REBETOL	-Ribavirine	-Indirect acting	Pan génotype	PEG-Inf et DAA		Schering



## IV-4 Inhibiteurs de l'intégrase du HIV (INI)

*Raltégravir*

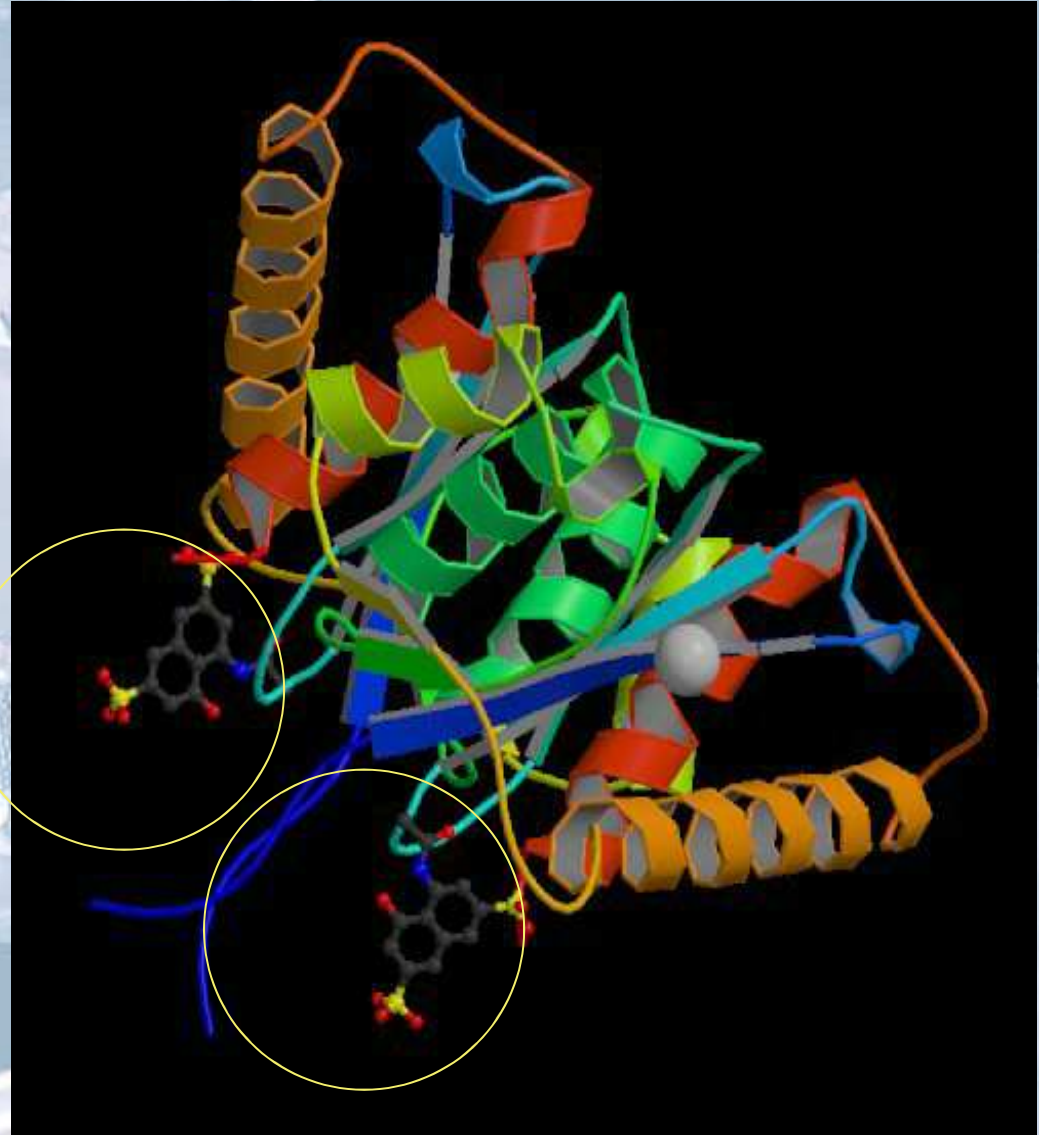
**ISENTRESS®**

1er inhibiteur de  
Intégrase du  
VIH AMM en  
2008

Efficacité remarquable

Bonne tolérance

Depuis *Dolutégravir*



## V- Inhibiteurs de la maturation des virions

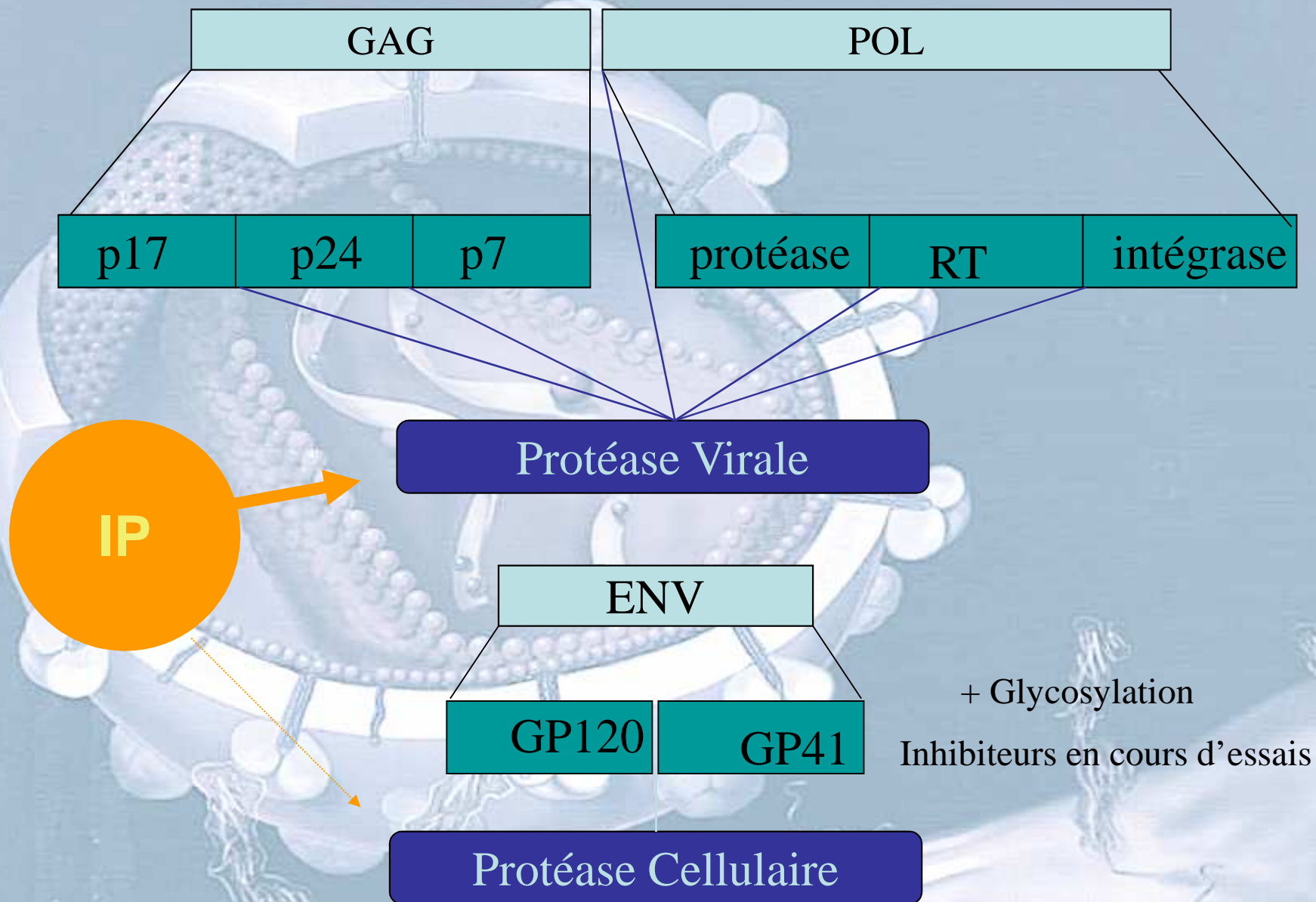
- Inhibiteurs des protéases du HIV
- Inhibiteurs des protéases du HCV

Pseudo-peptides analogues structuraux des sites de clivage de la protéase virale



**Inhibition compétitive du site de clivage de la protéase**







- IP en clinique en 2016 (+nombreux en phase II et III)

## HIV

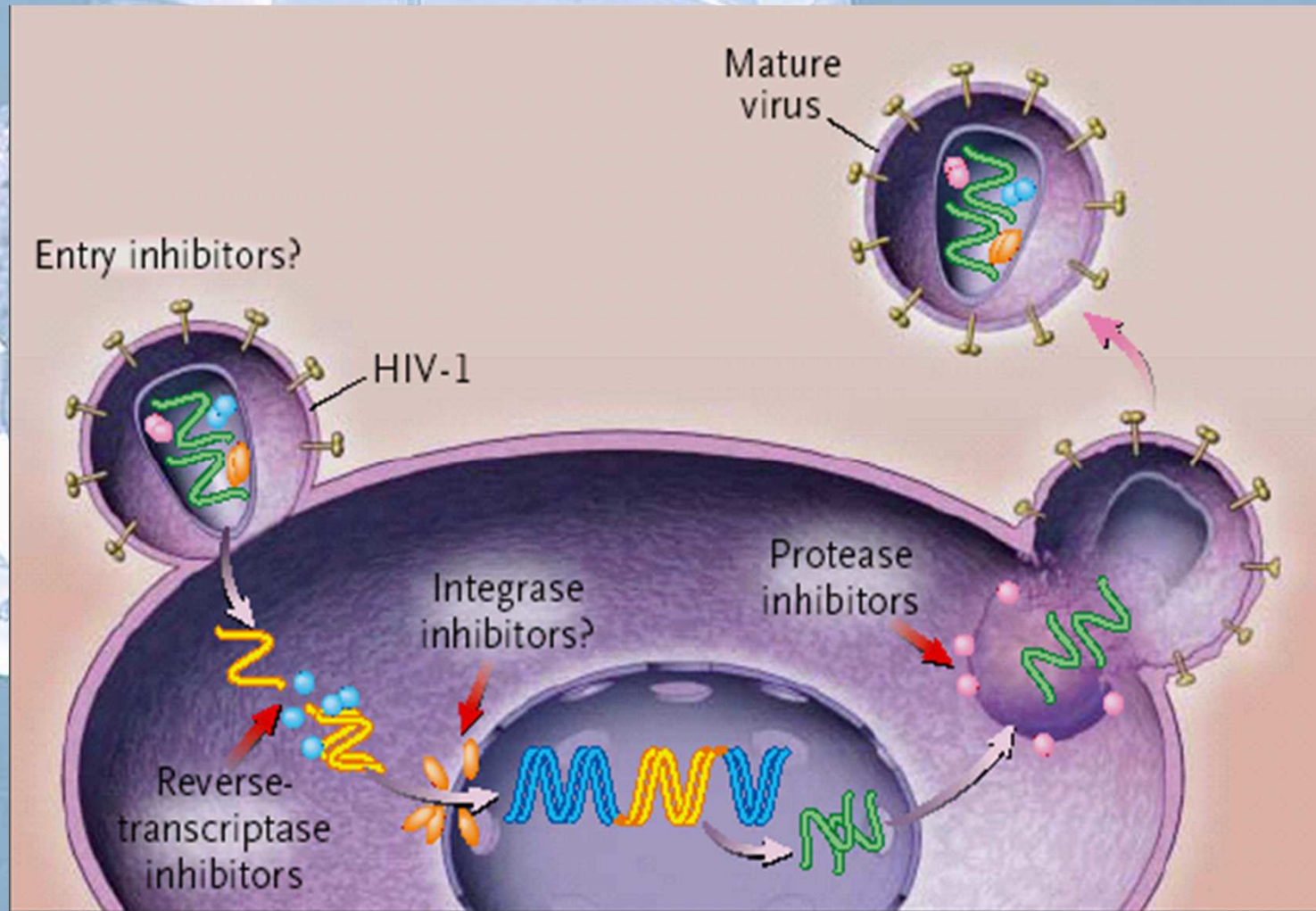
- Indinavir : CRIXIVAN®
- Saquinavir : INVIRASE® & FORTOVASE®
- Ritonavir : NORVIR®
- Nelfinavir : VIRACEPT®
- Amprénavir : AGENERASE®
- Lopinavir + ritonavir : KALETRA®
- Atazanavir REYATAZ®
- Tipranavir APTIVUS®
- Darunavir PREZISTA®

## HCV

- Bocéprévir
- Télaprévir
- Asunaprévir
- Paritaprévir

- Résistance croisée entre les IP
- Toujours en association avec NRTI (et/ou NNRTI)
- Toujours « Boostées » avec ritonavir
- Nombreux effets secondaires et interactions médicamenteuses  
*inhibition du cytochrome P450 et métabolisme hépatique*
- Observance rigoureuse, rôle du pharmacien +++

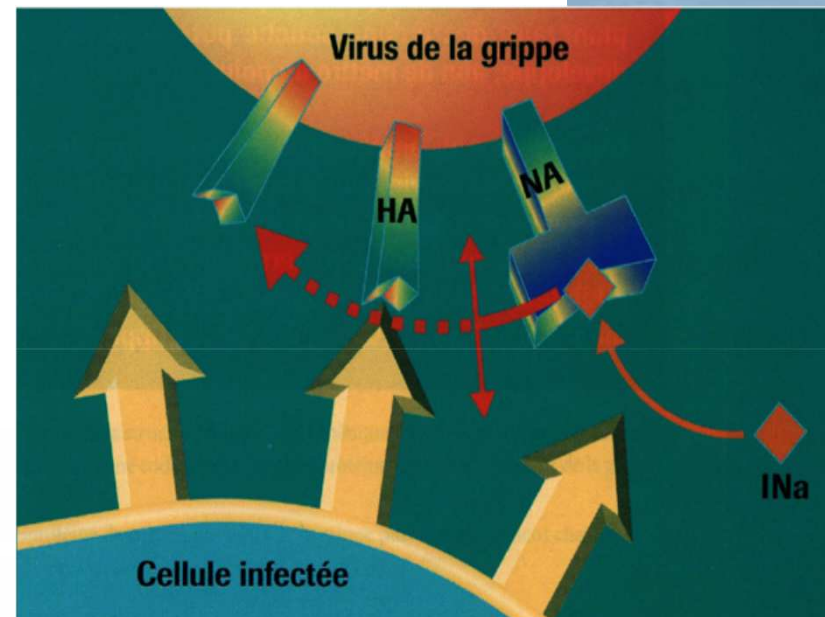
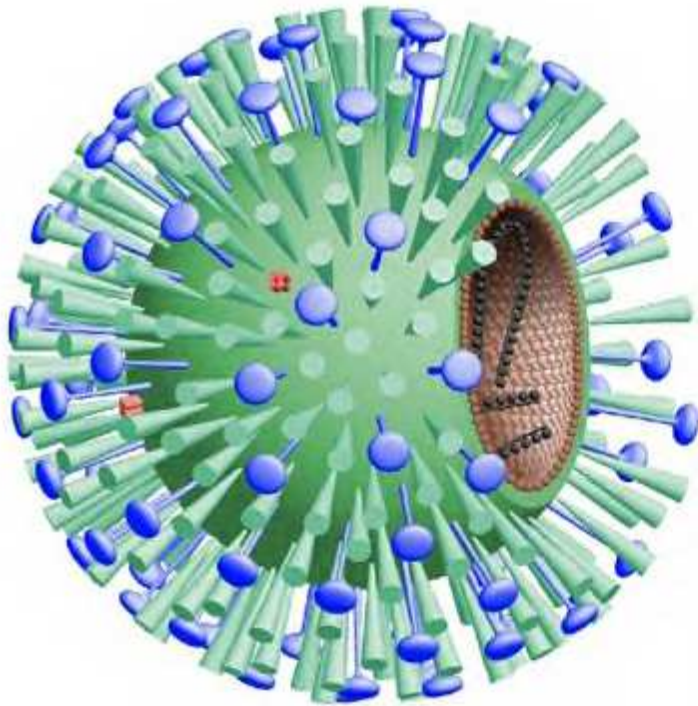
# Cibles des HAART (Highly Active Antiretroviral therapy)



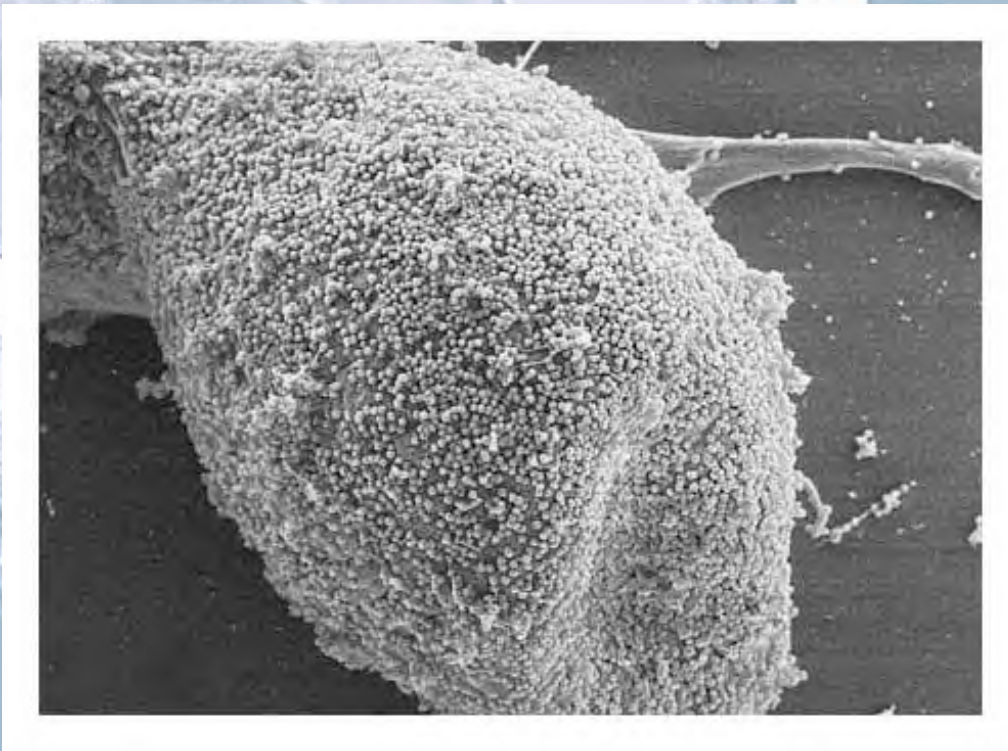
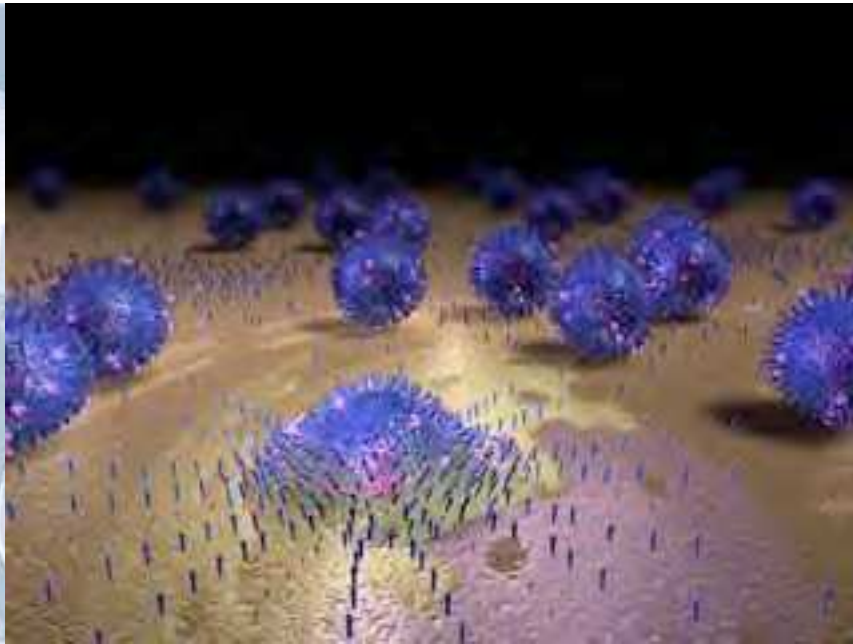


## VI- Inhibiteurs de la libération des virions

- Inhibiteurs de la neuraminidase des influenza virus
- Zanamivir = RELENZA®
- Oseltamivir = TAMIFLU®







## VII- Limites de la chimiothérapie antivirale

### A- Persistance virale

Les infections latentes échappent aux ATV

### B- Cytotoxicité

exception = remarquable tolérance de l'aciclovir

### C- Résistance

Exemple HIV:

Mutation sur RT et Protéase

Tests phénotypiques et Génotypiques

Association antirétroviraux (2 INRT + 1IP; 2INRT + 1INNRT)

Exemple CMV

Mutation thymidine kinase et DNA polymérase

### D- Notions de PK très importantes

Toxicité et résistance