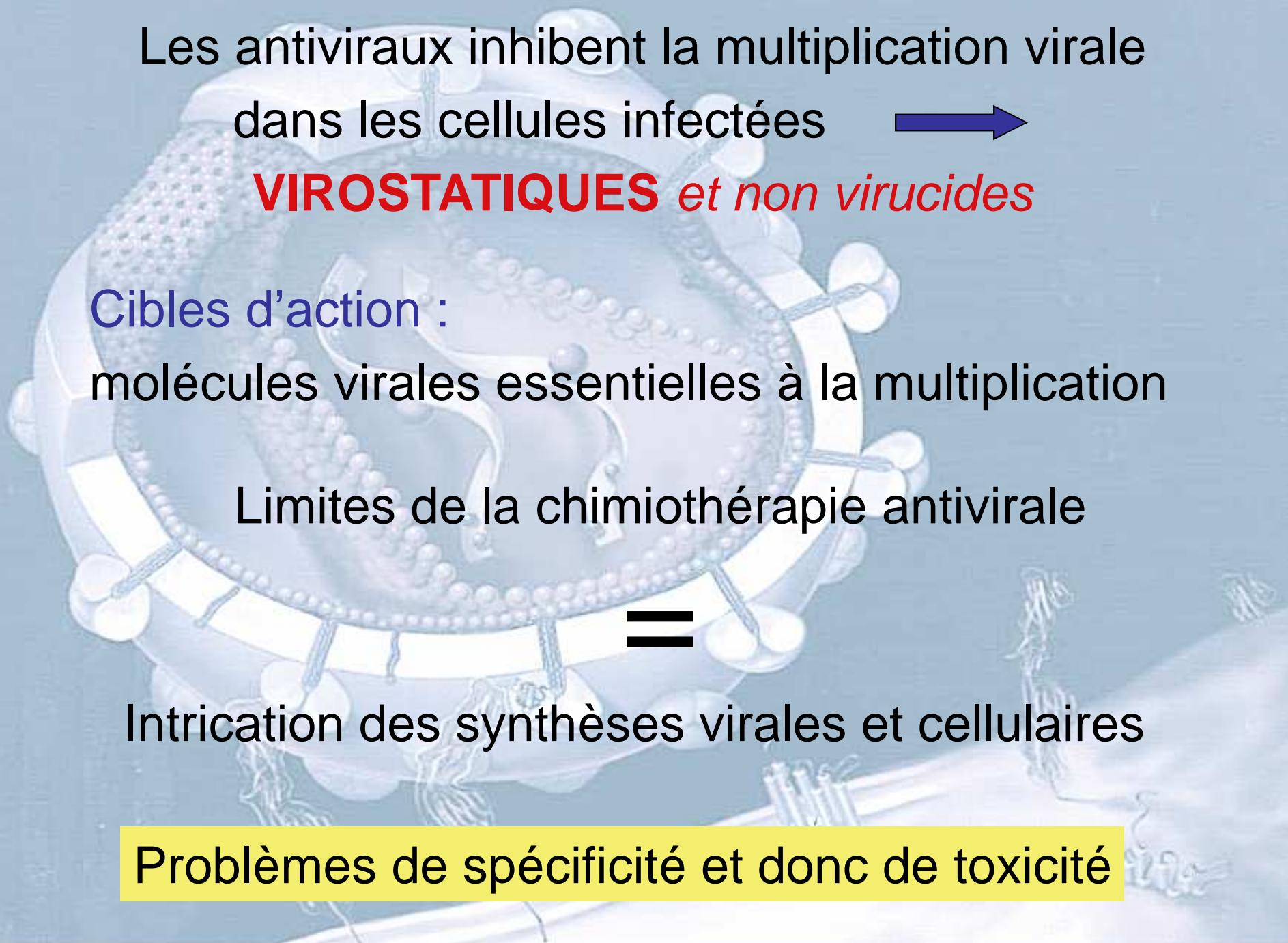


La chimiothérapie antivirale



Les antiviraux inhibent la multiplication virale
dans les cellules infectées ➔
VIROSTATIQUES et *non virucides*

A grayscale electron micrograph showing a cross-section of a cell. Inside, several viral particles with distinct capsids and internal structures are visible, some appearing to be budding from or associated with membranes.

Cibles d'action :
molécules virales essentielles à la multiplication

Limites de la chimiothérapie antivirale



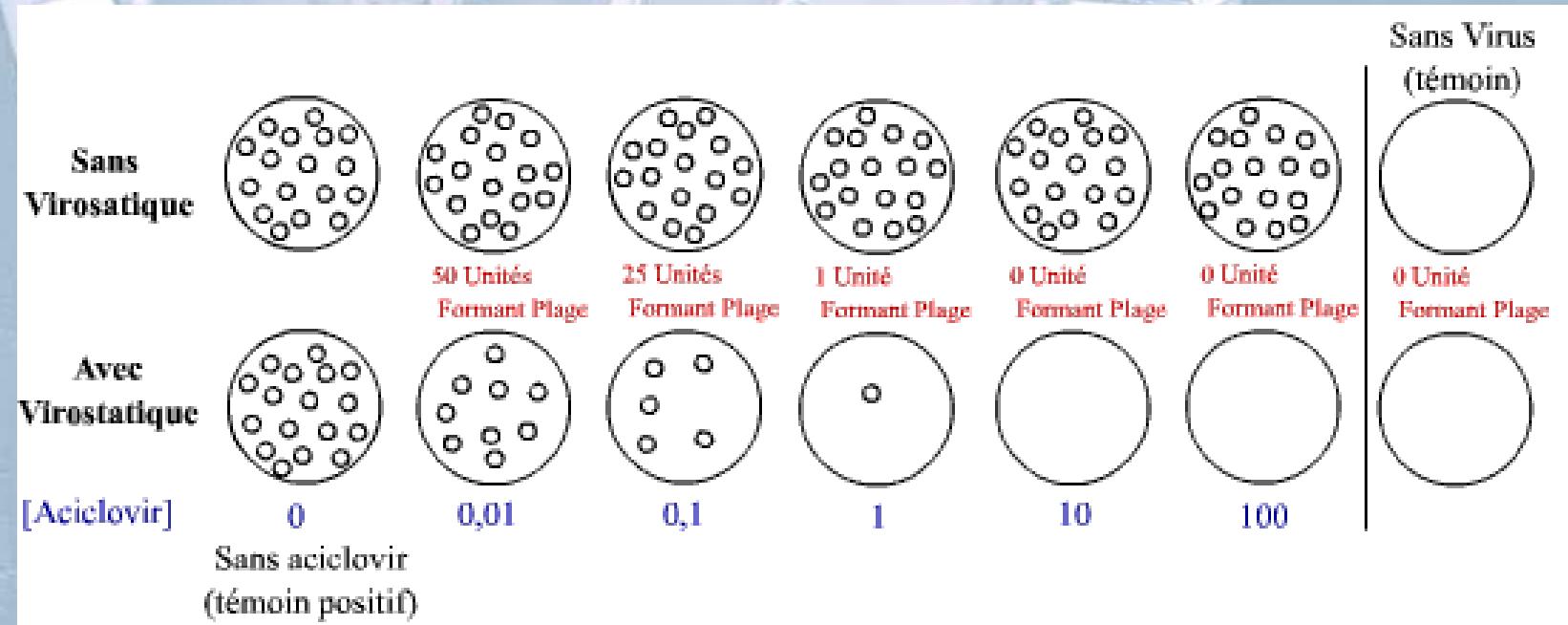
Intrication des synthèses virales et cellulaires

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

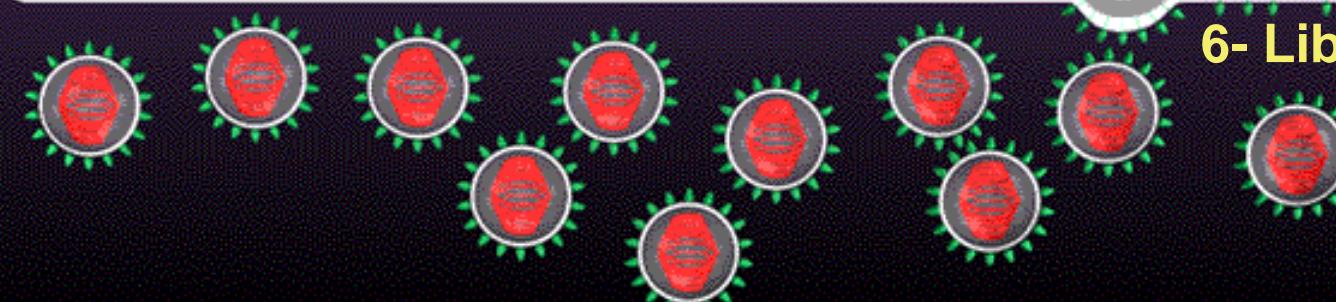
2- Pénétration

3- Décapsidation

4- Réplication expression des protéines

5- Maturation des protéines et assemblage

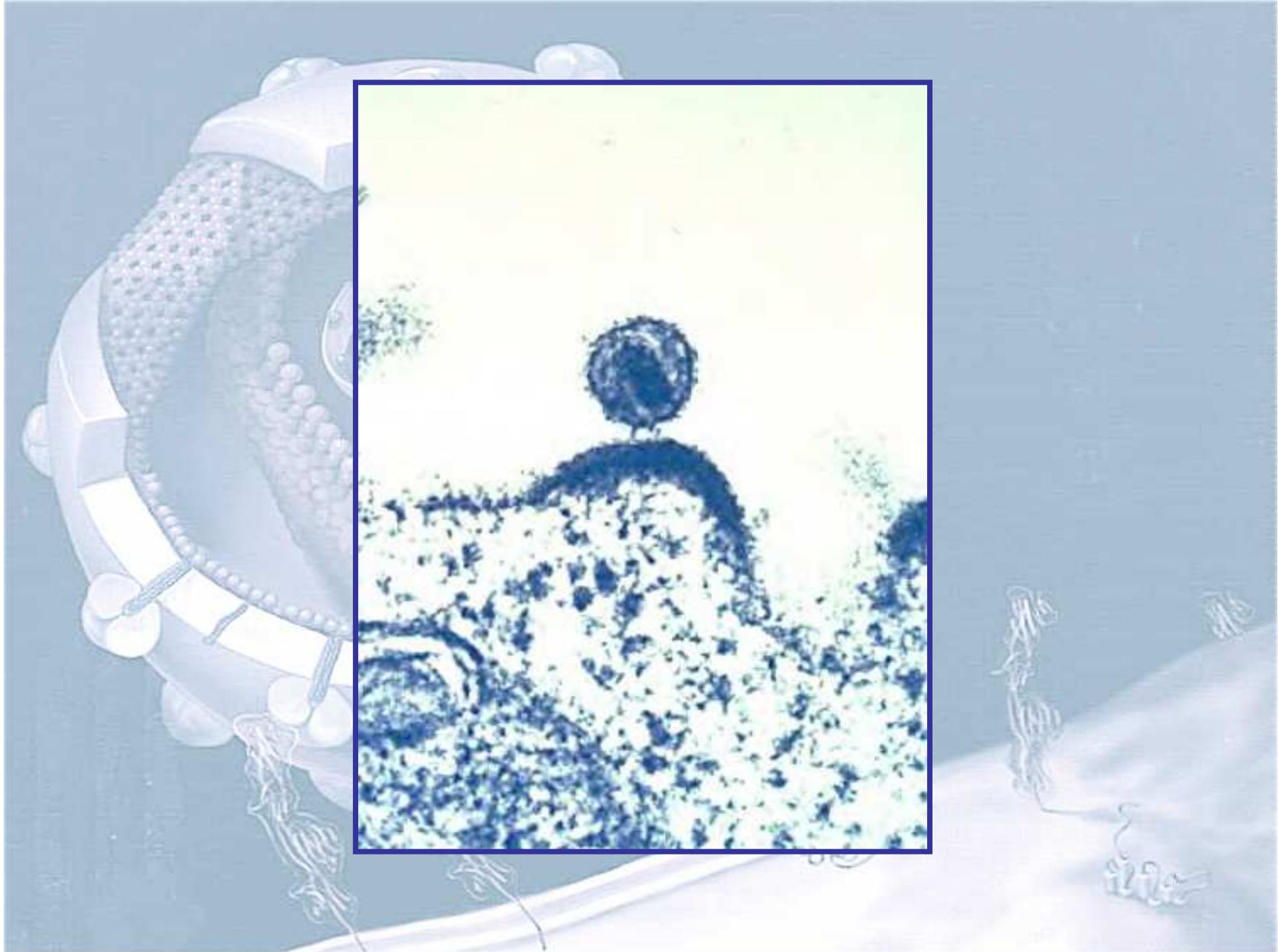
6- Libération



I-Inhibition de l'attachement

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





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

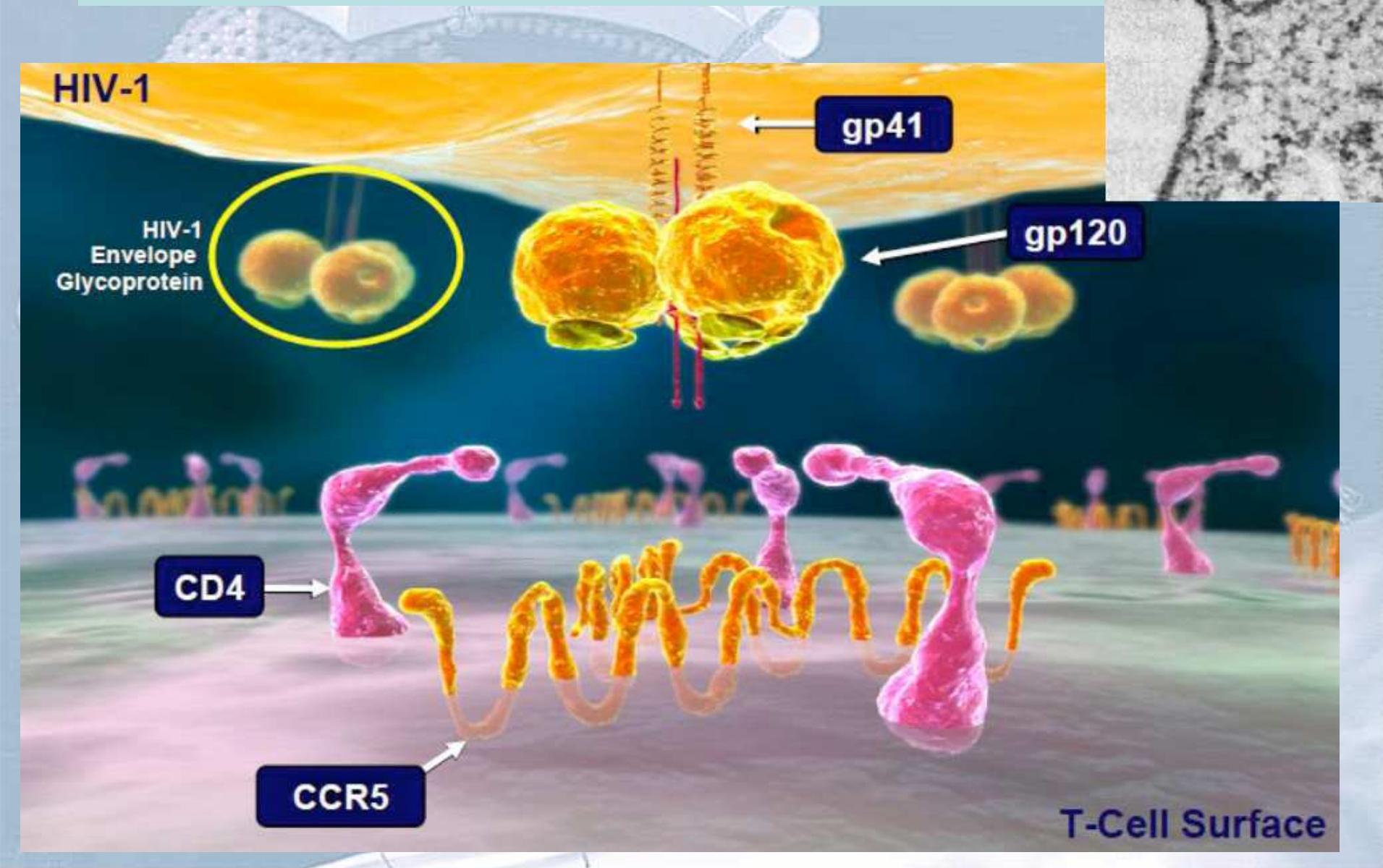
Enfuvirtide ou T20 = FUSEON ®

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

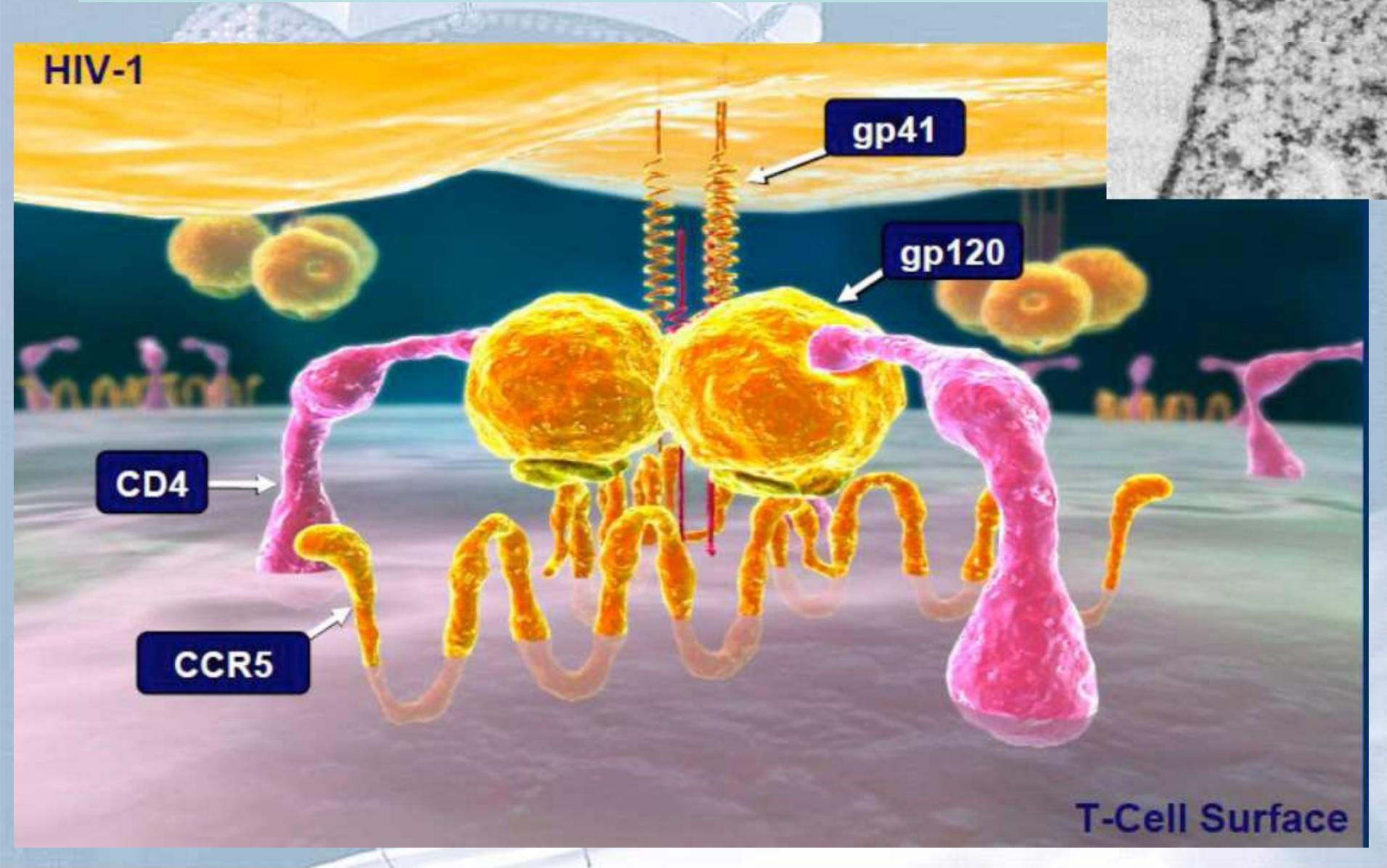
Peptide synthétique (36 AA) homologue de la région HR2 de la GP41

(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

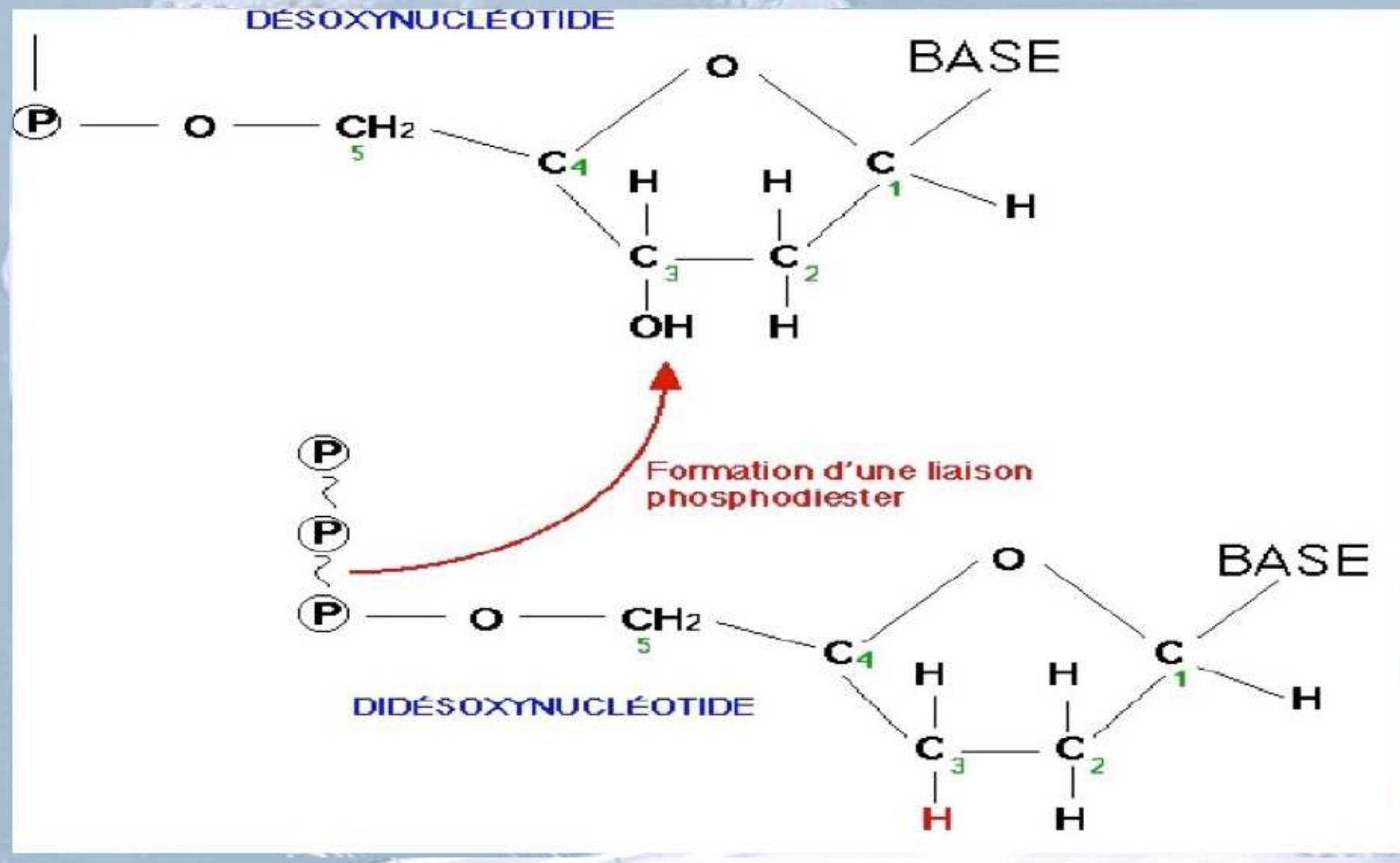
IV-1 Inhibiteurs nucléosidiques des polymérases virales

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 :

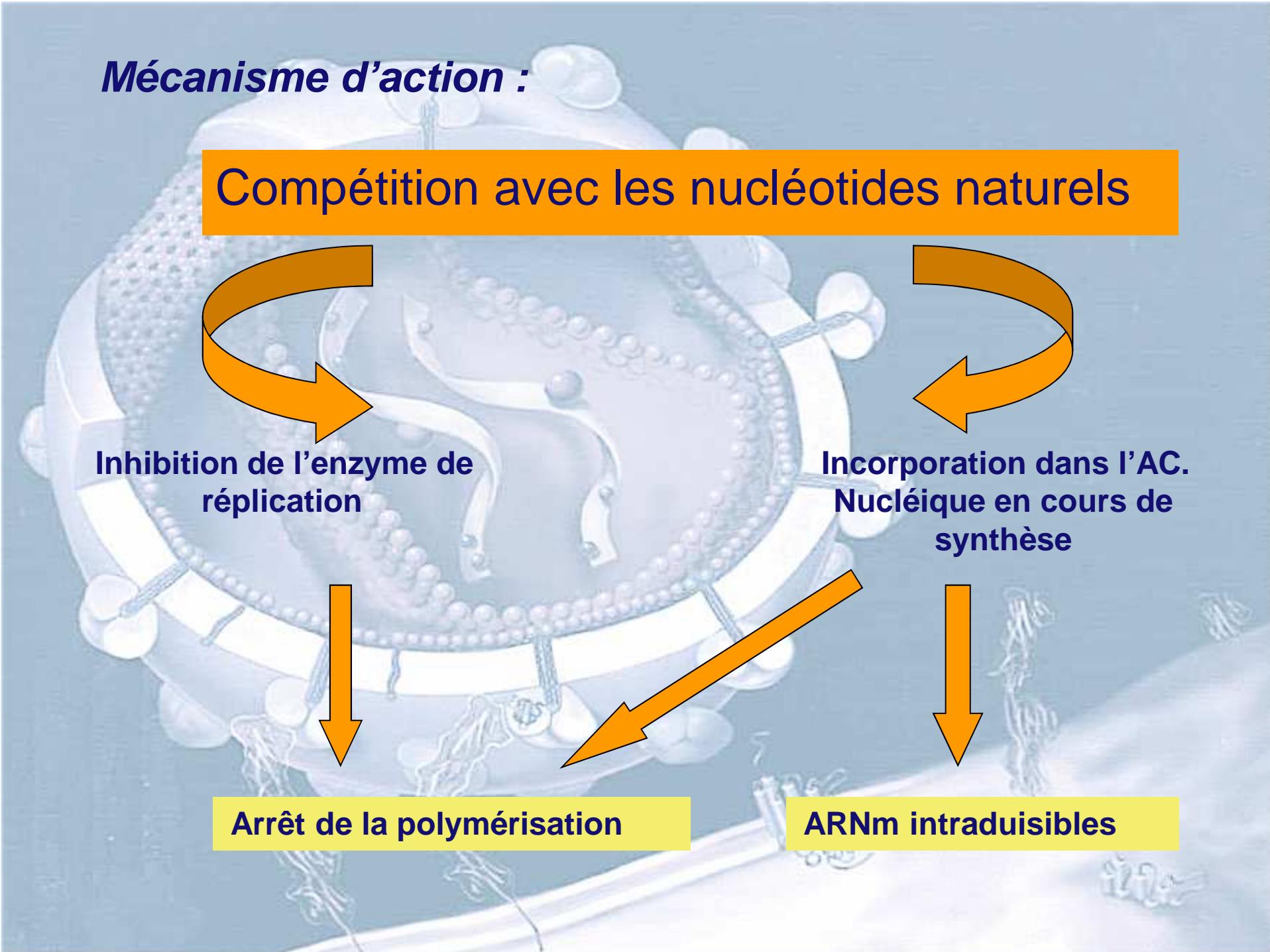
Compétition avec les nucléotides naturels

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 Aciclovir (ZOVIRAX®) L-valine-Acycloguanosine Valaciclovir (ZELITREX®)	Cible : ADNpol.ADNd ép. 1ère phosphorylation par kinase virale Faible toxicité	Herpès labial et génital (traitement local ou général) Méningoencéphalite herpétique, zona ophtalmique, VZV chez ID (voie IV) (Valaciclovir: zona, prévention des douleurs post-zostériennes)
ADÉNINE	Famciclovir (FAMVIR®)	Cible : ADNpol.ADNd ép.	Zona, prévention des douleurs post-zostériennes
CYTIDINE	Dihydroxypropoxyguanine Ganciclovir (CYMEVAN®)	Cible : ADNpol.ADNd ép. Toxicité moyenne	Infections à cytomégavirus (CMV)
	Cidofovir (VISTIDE®)	Cible : ADNpol.ADNd ép. 1ère phosphorylation par kinase cellulaire Forte toxicité	Rétinites et infections graves à CMV Si résistance au ganciclovir



ANALOGUES NUCLÉOSIDIQUES ACTIFS SUR LES HERPESVIRIDAE
 (usage local uniquement)

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

ANALOGUES NUCLÉOSIDIQUES ACTIFS SUR LE VIH

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

ANALOGUES NUCLÉOSIDIQUES ACTIFS SUR LE VIH (suite)

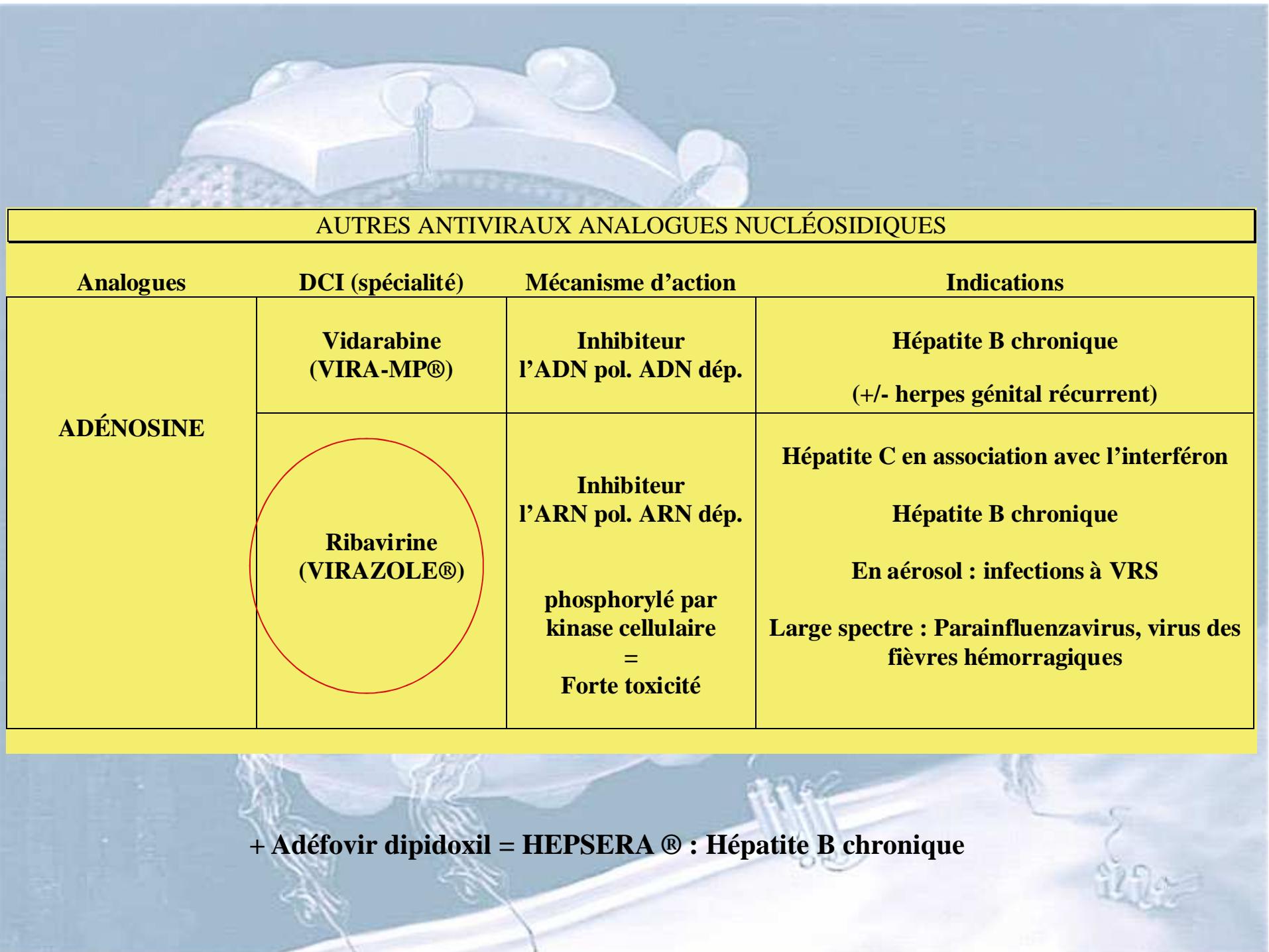
Analogues	DCI (spécialité)	Mécanisme d'action	Indications
CYTIDINE	2'-3'-didéoxycytidine ddC Zalcitabine (HIVID®)	Inhibiteurs compétitifs spécifiques de la transcriptase inverse	En association: Traitement du SIDA
	2'-3'-didéoxy 3'- thiacytidine 3TC Lamivudine (EPIVIR®)	Analogues didéoxy Phosphorylation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

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

+ Adéfovire dipidoxil = HEPSERA ® : Hépatite B chronique

IV-2 Analogues du pyrophosphate

Foscarnet = FOSCAVIR®

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

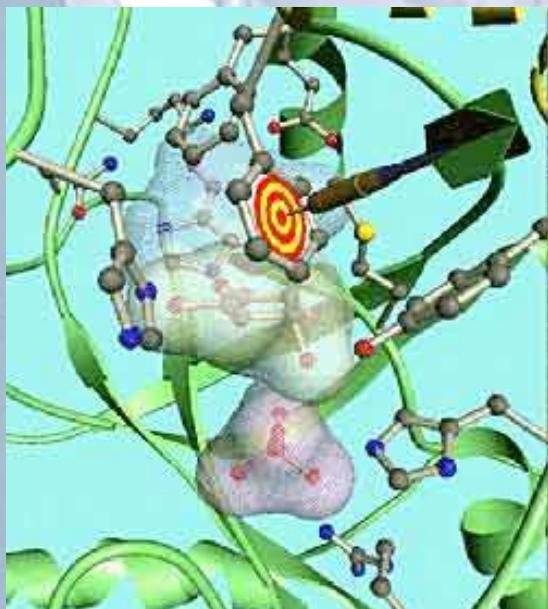
Forte toxicité

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.

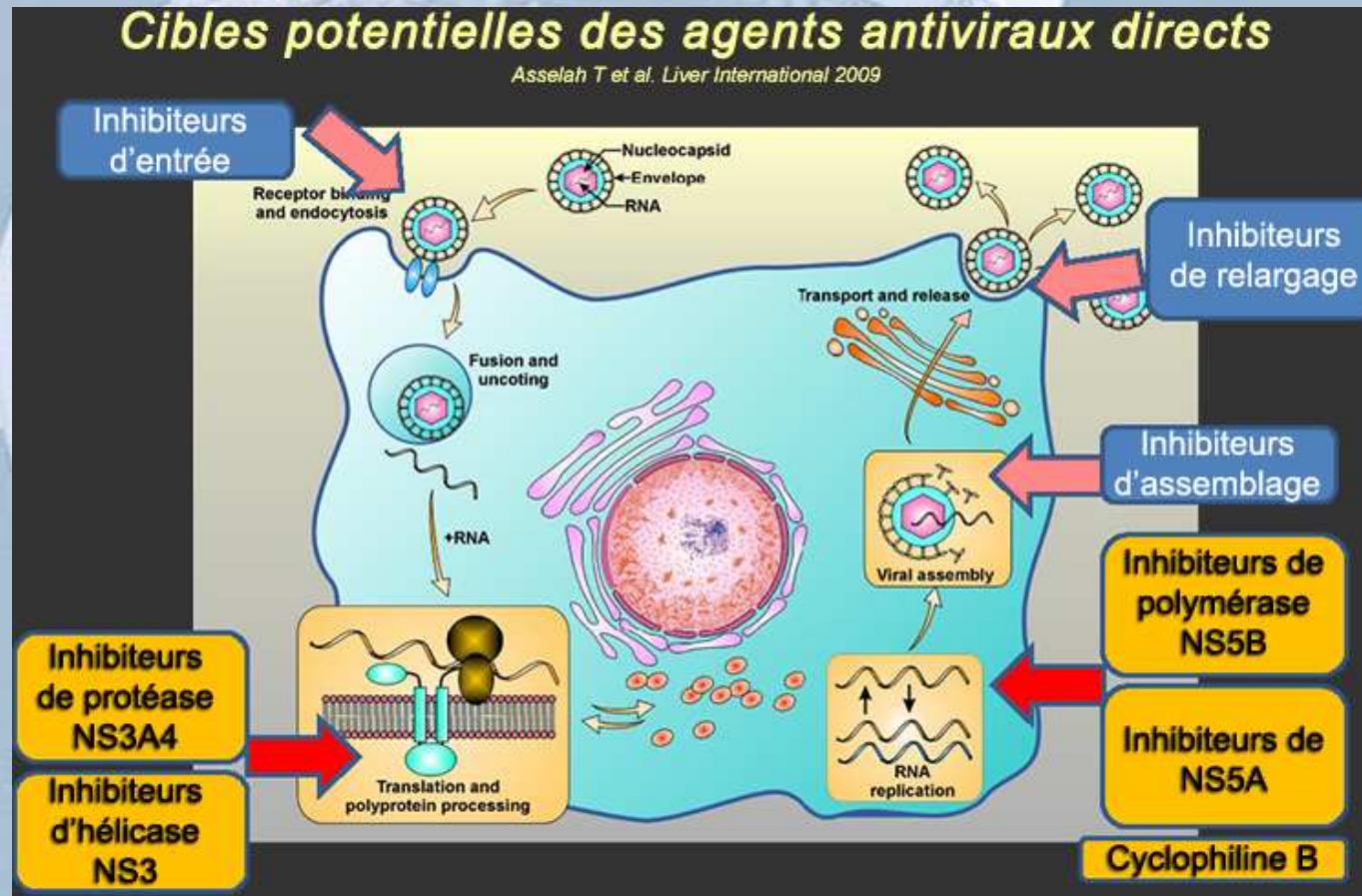
Nombreuses molécules dans les « pipe line »

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)

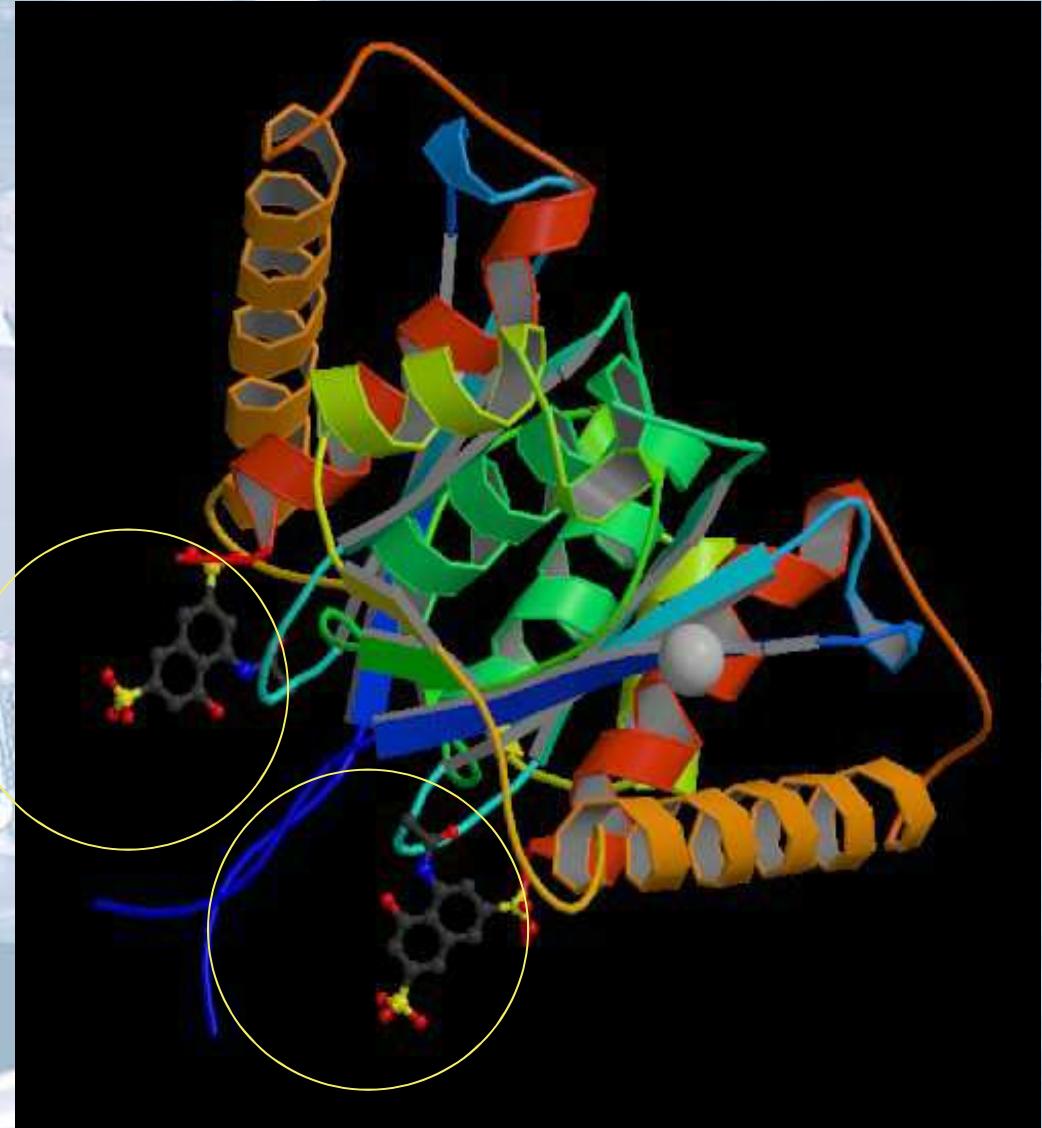
Raltégravir
ISENTRESS®

1er inhibiteur de
Intégrase du
VIH AMM en
2008

Efficacité remarquable

Bonne tolérance

Depuis Dolutégravir



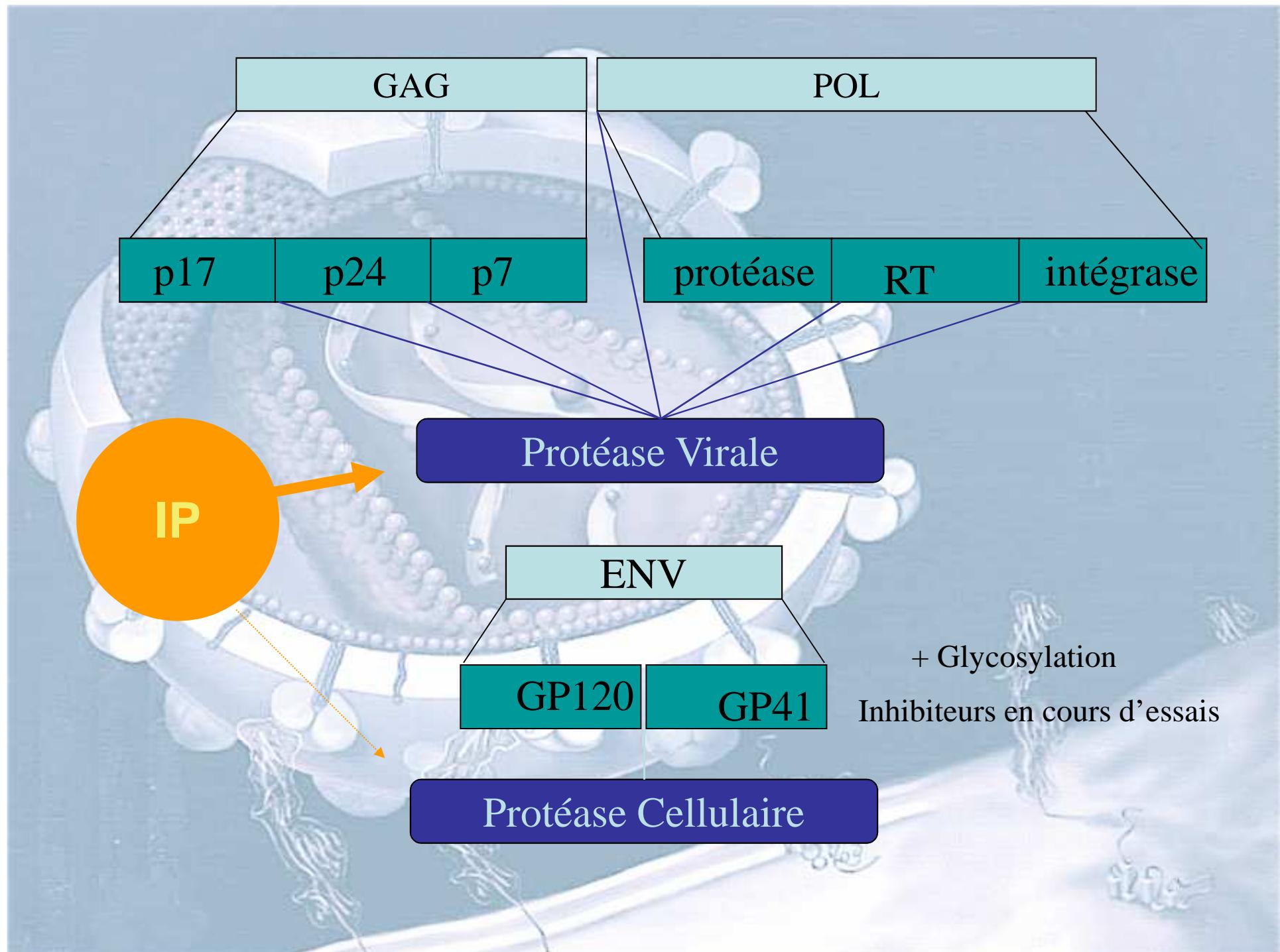
V- Inhibiteurs de la maturation des virions

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

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



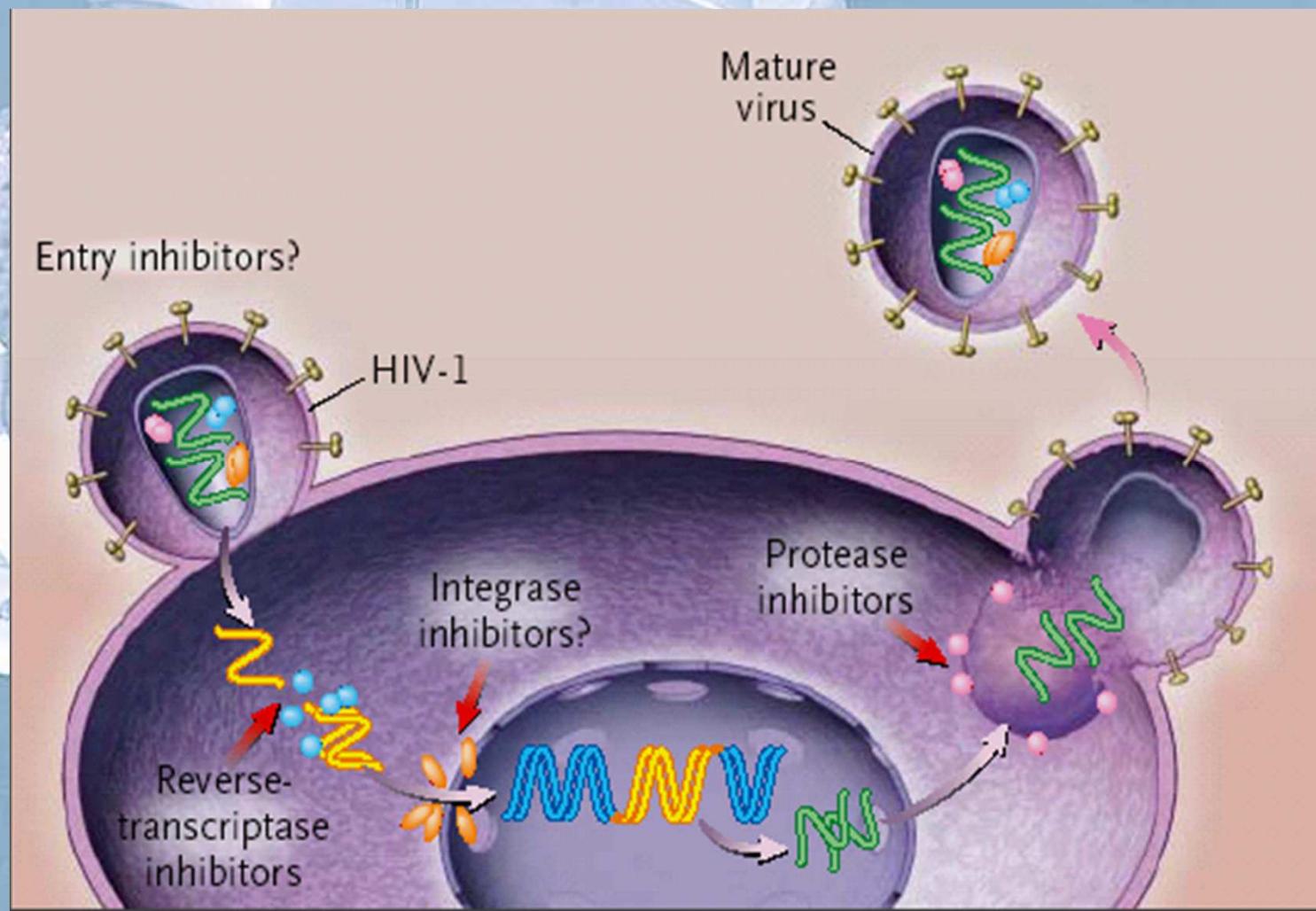
Inhibition compétitive du site de clivage de la protéase



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

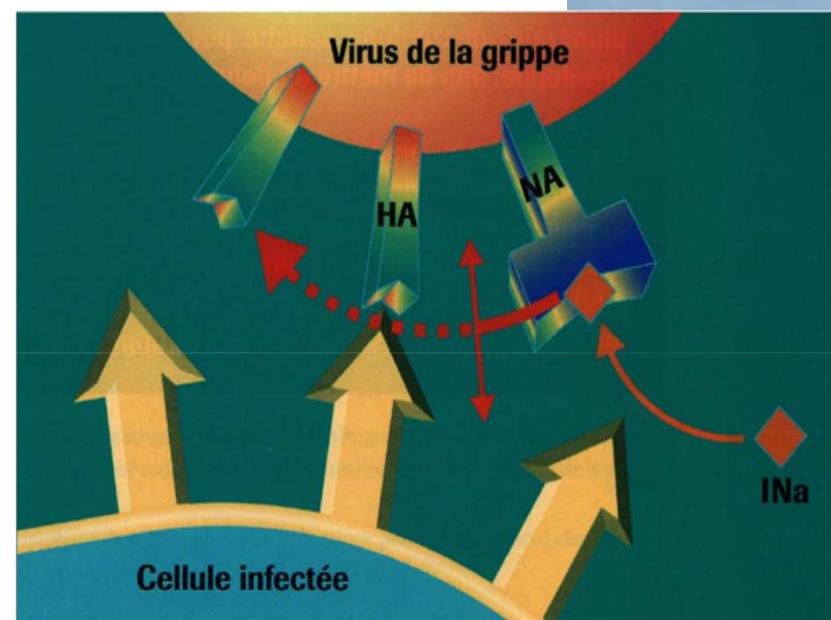
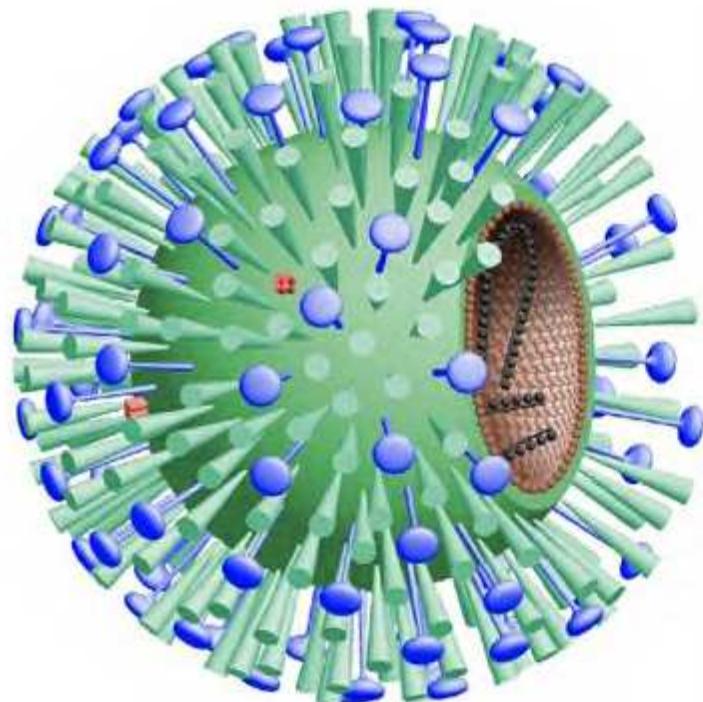
<p>HIV</p> <ul style="list-style-type: none">• Indinavir : CRIXIVAN®• Saquinavir : INVIRASE ® & FORTOVASE ®• Ritonavir : NORVIR®• Nelfinavir : VIRACEPT ®• Amprénavir : AGENERASE®• Lopinavir + ritonavir : KALETRA ®• Atazanavir REYATAZ ®• Tipranavir APTIVUS®• Darunavir PREZISTA ® <p>• Résistance croisée entre les IP</p> <p>• Toujours en association avec NRTI (et/ou NNRTI)</p> <p>• Toujours « Boostées » avec ritonavir</p> <p>• Nombreux effets secondaires et interactions médicamenteuses <i>inhibition du cytochrome P450 et métabolisme hépatique</i></p> <p>• Observance rigoureuse, rôle du pharmacien +++</p>	<p>HCV</p> <ul style="list-style-type: none">• Bocéprévir• Télaprévir• Asunaprévir• Paritaprévir
--	---

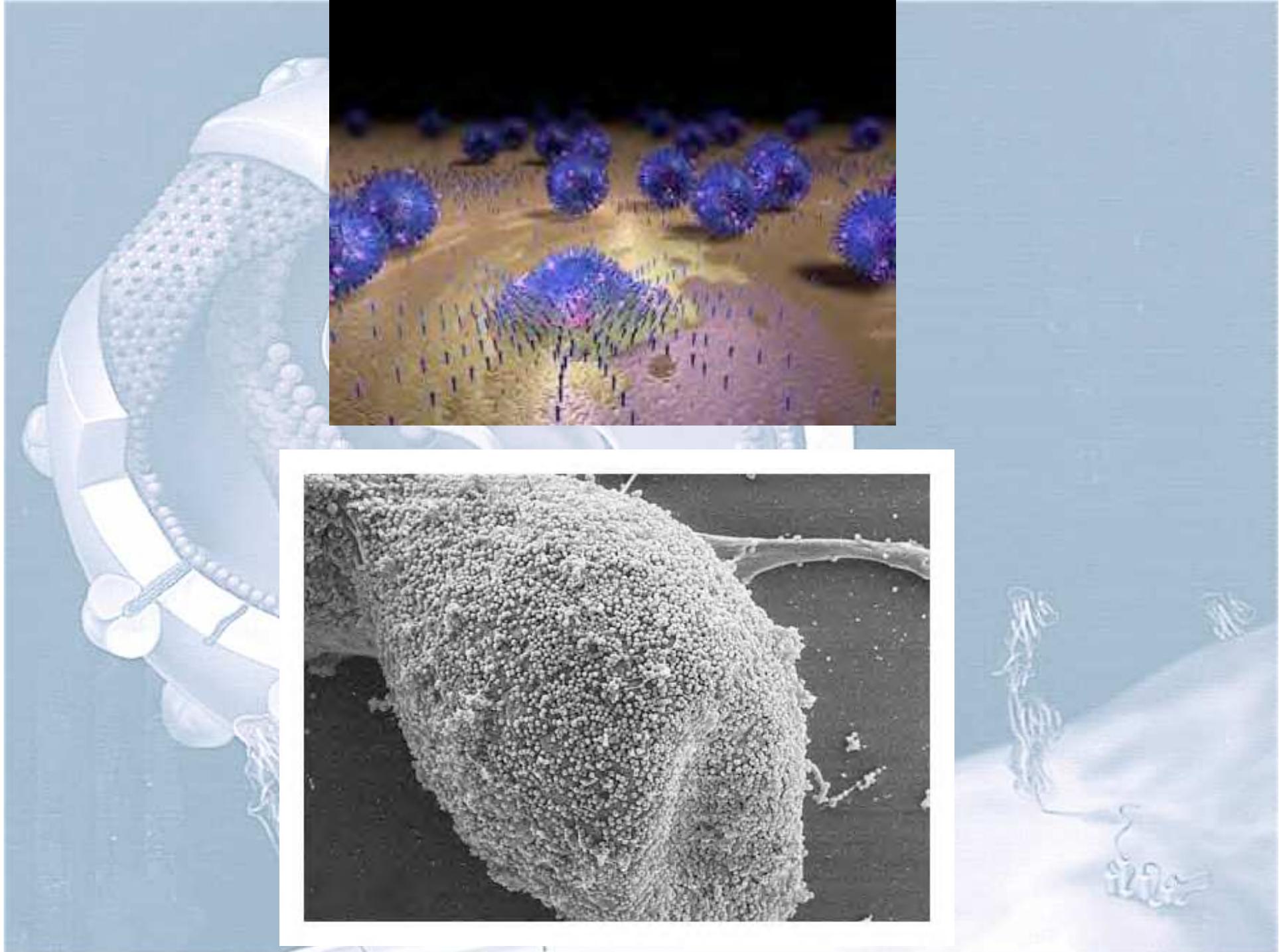
Cibles des HAART (Highly Active Antiretroviral therapy)



VI- Inhibiteurs de la libération des virions

- Inhibiteurs de la neuraminidase des influenzaivirus
- 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