

Chimiothérapie antivirale

Introduction :

Le nombre de médicaments antiviraux est resté faible jusqu'en 1977, date de la découverte de l'Aciclovir par Gertrude Elion qui a reçu le prix nobel. Deux raisons l'explique : la difficulté de manier les virus ; la bénignité de la majorité des infections virales et la prévention réussie des principales d'entre-elles.

Les virus étant dépourvus de toute autonomie, leur réplication se fait entièrement par la cellule infectée, ainsi, les premières molécules à activité antivirale in vitro vinrent des recherches sur les anticancéreux.

Il est à noter que depuis l'épidémie du SIDA, le nombre des antiviraux a augmenté ces dernières années.

Les principales infections virales disposant d'un traitement antiviral : virus grippal, HBV, HCV, HIV, CMV, HSV, VZV.

Objectifs de la chimiothérapie antivirale :

- Idéalement virucide
- En phase aiguë : réduction de la gravité et de la durée des symptômes. En phase aigue de réactivation : retour à l'état de latence. En phase chronique : amélioration clinique voire guérison.
- Diminution de la contagiosité et entre autres réduction de la transmission materno-fœtale
- La prévention dans certains cas particuliers.

Limites de la chimiothérapie antivirale :

- Agissent sur les virus en réplication active et non sur les virus persistants ;
- Toxicité sur les acides nucléiques cellulaires (puisque la plupart sont des analogues de nucleosides)
- Ils sont virostatiques
- Ils suscitent la sélection de mutants

Modes d'action des antiviraux :

Le développement de la chimiothérapie antivirale vient d'une meilleure connaissance du cycle de multiplication virale. Etapes du cycle = cibles des agents antiviraux.

Rappel sur les étapes de réplication :

- 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 : synthèse des protéines virales
- 5) Assemblage et maturation des nouveaux virions
- 6) Libération des virions néoformés.

➤ **Les inhibiteurs de pénétration :**

But : saturation des récepteurs viraux à la surface cellulaire

✚ **Inhibiteurs de fusion : ENFUVIRTIDE ou FUZEON**

Polypeptide, reproduit une partie de la glycoprotéine gp41 présente sur l'enveloppe du VIH et intervenant au moment de la fusion avec la membrane cytoplasmique de la cellule attaquée.

Indication : VIH-1

✚ **Antagonistes de CCR5 : MARAVIROC**

Inhibiteur allostérique du récepteur CCR5

Puissante activité antivirale in vitro et in vivo sur les virus CCR5 tropiques, y compris ceux multi-résistants aux autres classes d'ARV, mais pas sur les virus CXCR4 ou de tropisme double/mixte

Indication : antirétroviral, s'adresse aux patients prétraités infectés par VIH-1 de tropisme R5 présentant des résistances autres classes et en associations.

➤ **Inhibiteurs de décapsulation : AMANTADINE. Et son dérivé la RIMANTADINE**

Amines de synthèse ayant pour cible spécifique la protéine M2 (rôle de canal ionique) du virus grippal A, empêchant ainsi de façon irréversible, l'acidification de l'intérieur des virions et donc la décapsulation.

Indication : traitement préventif de la grippe A surtout lors d'épidémies dans les milieux institutionnalisés et l'immunodéprimé qui répond peu au vaccin. Effets neurologiques limitent l'utilisation. (pas d'action sur le B).

➤ **Inhibiteurs de réplication :**

✚ **Analogues nucléosidiques (Analogues de substrat de l'enzyme)**

Perturbent la réplication par deux mécanismes : inhibition compétitive et terminaison de chaîne

- **Par substitution de sucre**

• **Les antiherpétiques :**

ACYCLOVIR :

1^{ère} substance antivirale quasiment dépourvue de cytototoxicité. Pour être active, elle doit être mono (tyrosine-kinase virale) puis di et triphosphorylée (enzymes cellulaires).

Inhibition de l'ADN polymérase virale (encombrement du site actif de l'enzyme), donc blocage de la chaîne de réplication.

Valaciclovir : prodrogue de l'aciclovir, meilleure biodisponibilité et spectre d'activité.

Indications :

- Traitement préventif et curatif de l'herpès labial et génital
- Kératites superficielles
- Infections graves à HSV-1 et HSV-2 : encéphalite, herpès néonatal, herpès cutanéomuqueux extensif de l'immunodéprimé, du transplanté de moelle, du sidéen.
- Infections graves à VZV à type d'encéphalite, pneumopathie de l'immunodéprimé

GANCICLOVIR :

Analogue structural de la desoxyguanosine. Bloque la réplication de l'ADN viral. Doit être triphosphorylé.

Indications :

Traitement des infections disséminées à cytomégalovirus (CMV) au cours du SIDA, et plus particulièrement rétinienes, digestives (colites, oesophagites), pulmonaires et encéphaliques.

En transplantation :

- Traitement des atteintes viscérales suivantes chez les greffés de moelle osseuse et les transplantés d'organes : pneumonies, colites et autres atteintes du tube digestif, rétinites.

- Traitement prophylactique après greffe d'organe à risque accru d'infection symptomatique à CMV en raison d'un traitement immunosuppresseur lourd, si le receveur est pré-immunisé vis-à-vis du CMV (présence d'anticorps anti-CMV dans le sérum avant la greffe) particulièrement en transplantation cardiaque.

- **Inhibiteurs nucléosidiques de la rétrotranscriptase :**

Ce sont surtout des antirétroviraux. Dénommés « nucléoside reverse transcriptase inhibitors, ou NRTI » très utilisés en association. Leur liste est longue, on cite :

AZIDOTHYIMIDINE : (AZT)

C'est un **2'3' didésoxynucléoside** dont la forme triphosphate (AZT-TP), obtenue *in vivo* par l'action de kinases cellulaires, interagit avec l'ADN polymérase virale, c'est à dire avec la transcriptase inverse ou rétrotranscriptase (TI ou RT). Il en résulte, ou bien une inhibition de cette enzyme, ou bien une incorporation de l'AZT avec arrêt de chaîne au niveau de l'ADN viral naissant. Cela tient au fait que l'AZT, en tant que didésoxynucléoside, **manque de radical 3'OH** pour accrocher de nouveaux nucléotides.

DIDANOSINE : (ddl)

Lors de la réplication des acides nucléiques viraux, l'incorporation de 2', 3'- didéoxyinosine (dérivé triphosphaté) empêche l'élongation de la chaîne et, de cette façon, inhibe la réplication virale.

De plus, la ddATP inhibe la transcriptase inverse du VIH par compétition avec la dATP pour la fixation sur le site actif de l'enzyme, empêchant la synthèse de l'ADN proviral.

STAVUDINE : (D4T)

Analogue de la thymidine, phosphorylée par les kinases cellulaires en stavudine triphosphate qui inhibe la transcriptase réverse du VIH par compétition avec le substrat naturel, la thymidine triphosphate. Elle inhibe également la synthèse de l'ADN viral en induisant une terminaison de la chaîne d'ADN par manque du groupement 3'-hydroxyl, nécessaire à l'élongation de l'ADN

LAMIVUDINE : (3CT)

La lamivudine est un analogue nucléosidique.

Mode d'action : arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN (acide désoxyribonucléique) au niveau de la transcriptase inverse du VIH

La lamivudine triphosphate se comporte comme substrat de la polymérase du virus de l'hépatite B (VHB). L'incorporation de lamivudine-TP dans le génome du VHB bloque la formation de l'ADN et sa réplication ultérieure.

- Par substitution de base :

RIBAVIRINE : analogue de ribonucleoside, la base dérive de la guanine mais le sucre reste le ribose. Doit être triphosphorylée pour agir.

Interfère avec des éléments précoces de la transcription virale tels que l'acquisition de la coiffe ou l'élongation des ARN messagers viraux.

Indications :

- VRS : aérosols
- Hépatite C : associée à l'interféron
- Virus des fièvres hémorragiques : virus Lassa, fièvre hémorragique avec syndrome rénal.

Toxique pour les GR.

🚩 Analogues nucléotidiques :

Dont le désoxyribose est remplacé par une chaîne oxycarbonée avec un phosphate. Spectre large.

ADEFOVIR

Converti par les enzymes hôtes en adéfovir diphosphate qui inhibe les polymérases virales par compétition directe de liaison avec le substrat naturel (désoxyadénosine triphosphate) et, après incorporation dans l'ADN viral, il provoque la terminaison de la chaîne d'ADN.

Indication : VIH et hépatite B

TENOFOVIR

Inhibiteur de la transcriptase inverse et d'une polymérase du virus de l'hépatite B.

ENTECAVIR

Mécanisme d'action : analogue nucléosidique de la guanosine ayant une activité sur la polymérase du VHB, et phosphorylé en forme triphosphate active. Par compétition avec le substrat naturel, la désoxyguanosine tri-phosphate, l'entecavir tri-phosphate inhibe les 3 fonctions de la polymérase virale : (1) amorce des polymérases du VHB, (2) transcription inverse du brin négatif d'ADN à partir de l'ARN messager pré-génomique, et (3) synthèse du brin positif d'ADN du VHB.

Indication : hépatite B chronique

CIDOFOVIR :

Le cidofovir empêche la réplication du CMV par inhibition sélective de la synthèse de l'ADN viral. Des données biochimiques confirment l'inhibition sélective de l'ADN-polymérase des virus Herpès de type 1 et de type 2 et du CMV humain par le diphosphate de cidofovir, métabolite intracellulaire actif du cidofovir.

✚ Inhibiteurs non nucléosidiques de la rétrotranscriptase :

Antirétroviraux ou NNRTI. Ces molécules agissent de manière non compétitive, se lient directement à des acides aminés hydrophobes proche du site catalytique de la rétro transcriptase sans transformation préalable. N'agissent que sur VIH-1.

Du fait de la sélection de résistance, toujours associés aux NRTI ou Antii-protease

NEVIRAPINE et EFAVIRENZ .ETRAVIRINE

Dernières molécules : **RILPIVIRINE et LERSIVIRINE.**

✚ Inhibiteurs de pyrophosphate : FOSCARNET

Acide phosphonoformique ; analogue de pyrophosphate, il inhibe l'ADN polymérase sans phosphorylation préalable. Il forme un complexe avec l'ADN polymérase au site de fixation du pyrophosphate empêchant ainsi la séparation entre pyrophosphate et nucléoside triphosphate et inhibant l'extension.

Indications : par voie IV, CMV, HSV et VZV devenus résistants à l'Acyclovir chez les patients immunodéprimés.

Toxicité rénale et hypocalcémie.

N.B/ Inhibiteur de l'intégrase :

RALTEGRAVIR et ELVITEGRAVIR.

L'intégrase du VIH se fixe dans le cytoplasme aux extrémités de l'ADN, l'ensemble passe dans le noyau et se circularise avant de s'intégrer dans l'ADN cellulaire.

Ils bloquent cette intégration. Actifs sur VIH-1 et VIH-2 et toujours en association

➤ Inhibiteurs de la maturation : inhibiteurs de protéase

La protéase du HIV a pour rôle de cliver les précurseurs protéiques pour générer des protéines actives.

Ces inhibiteurs sont des peptidomimétiques de synthèse qui se logent dans le site actif de l'enzyme et bloquent son activité.

SAQUINAVIR RITONAVIR INDINAVIR LOPINAVIR ATAZANAVIR

Le dernier **DARUNAVIR** a une affinité pour la protéase du VIH-1 plus élevée que celle de tous les autres IP.

➤ **Inhibiteurs de la libération :**

ZANAMIVIR OSELTAMIVIR

La neuraminidase agit au stade de la libération des virions et son inhibition entraîne donc une agrégation des particules virales qui ne peuvent plus infecter les cellules voisines.

Traitement préventif et curatif de l'infection grippale A et B.

Les interférons :

Protéine cellulaire inductible appartenant aux cytokines

Il existe 3 types

- Interféron alpha
- Interféron bêta
- Interféron gamma

Ce sont des modulateurs de la réponse immunitaire de l'hôte vis-à-vis de l'infection virale par : production de protéines à action anti-virale (protéine kinase, endonucléase...)