

Chapitre 6:les antiviraux

Definition des virus

Agents infectieux qui doivent obligatoirement devenir intracellulaires pour se reproduire. Formés d'un ou plusieurs brins d'ac. nucléique linéaire ou hélicoïdal constitués soit d'ADN soit un d'ARN

- ADN = adénovirus
- ARN = rétrovirus

Definition d'un antiviral

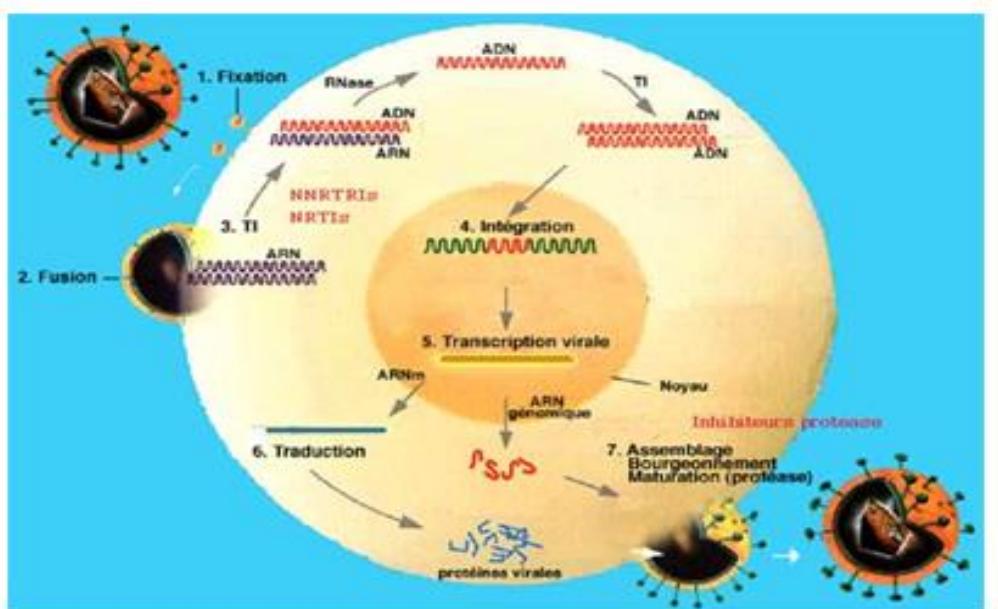
Un antiviral désigne une **molécule** perturbant le cycle de réplication d'un ou de plusieurs **virus**, permettant ainsi de ralentir mais rarement d'arrêter une **infection** virale. C'est avec les **vaccins** et la **prévention**, les seules méthodes connues permettant de lutter contre les infections d'origines virales. Ils sont virostatiques et pas virucides.

Ces molécules possèdent des limites :

- toxicité cellulaire (interférence avec le métabolisme cellulaire normale)
- Inefficacité sur les virus latents comme VIH
- Acquisition des résistances dues aux variabilités génétiques (mutations)

La stratégie thérapeutique de lutte contre l'infection virale est liée à sa nature: aigue (poliovirus responsables de la **poliomyélite**), latente (herpès simplex virus), chronique (HIV, HCV Le *virus* de l'hépatite).

Multiplication virale



- cibles des Antiviraux

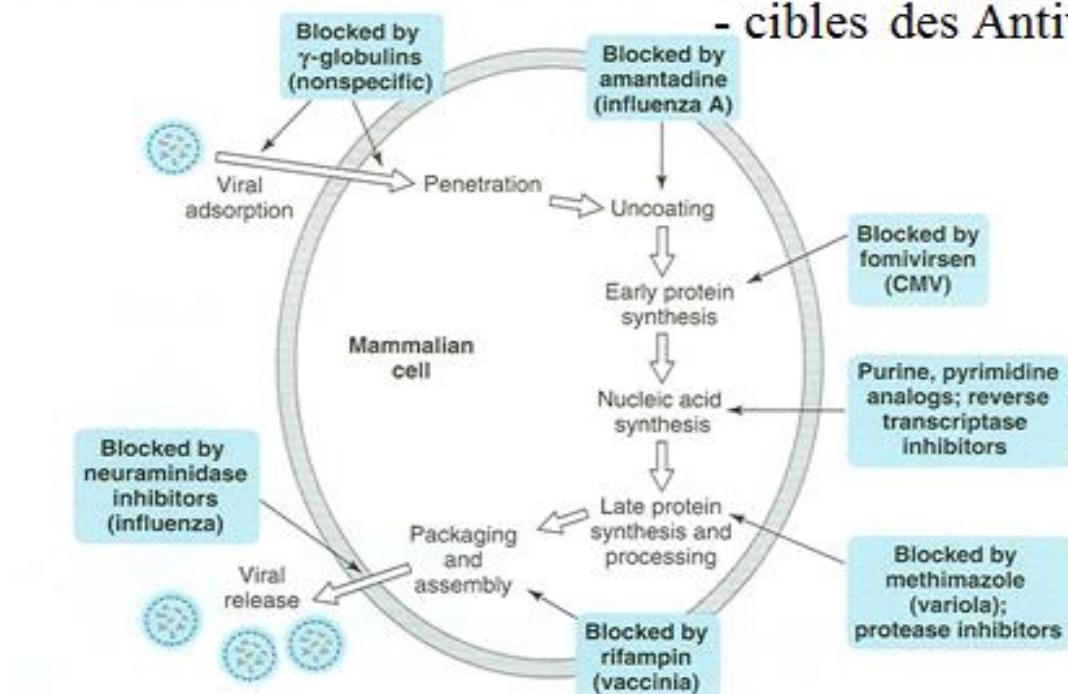


Figure 49-1. The major sites of drug action on viral replication.

427

17

- Cibles des Antiviraux

Les étapes du cycle de multiplication des virus sont ciblées par les antiviraux:

1) Inhibition de la fixation virus/cellule cible	Amantadine (grippe) Maraviroc (VIH)
2) Inhibition de la fusion des membranes	Enfuvirtide (VIH) Palivizumab (VRS) Le virus respiratoire syncytial
3) Inhibition de la synthèse des acides nucléiques (avant intégration)	INTI (VIH, VHC, VHB) INNTI (VIH, CMV cytomégalovirus)
4) Inhibition de l'intégration du génome viral au génome de la cellule hôte	Inhibiteurs de l'intégrase : Raltegravir, Eltégravir (VIH)
5) Inhibition de synthèse des protéines	Inhibiteurs de protéase (VIH, VHC)
6) Inhibition de la libération des virions	Inhibiteur de la neuraminidase (grippe)

A la surface de la cellule cible: Récepteurs cellulaires

glycoprotéines ; protéines ; oligosaccharides

HIV Lymphocyte T , Macrophage CD4 (CCR5 ou CXCR4)

EBV Lymphocyte B CD21 (récepteur du complément)

Le virus d'Epstein-Barr

Influenza virus Epithelium respiratoire Acides sialiques

21

1. INHIBITEURS DE FIXATION

• Attachment :

C'est l'interaction entre le virus et la cellule hôte permettant la fixation du virus à la surface cellulaire. Elle fait intervenir des molécules à la surface des deux contingents.

A la surface des virus :

protéines de la capsidé (virus nus)

glycoprotéines de l'enveloppe (virus enveloppés)

20

1. INHIBITEURS DE FIXATION

Inhibiteurs non spécifiques de fixation (interaction électrostatique) PRO 2000 (cellulose sulfate)

Virus enveloppés

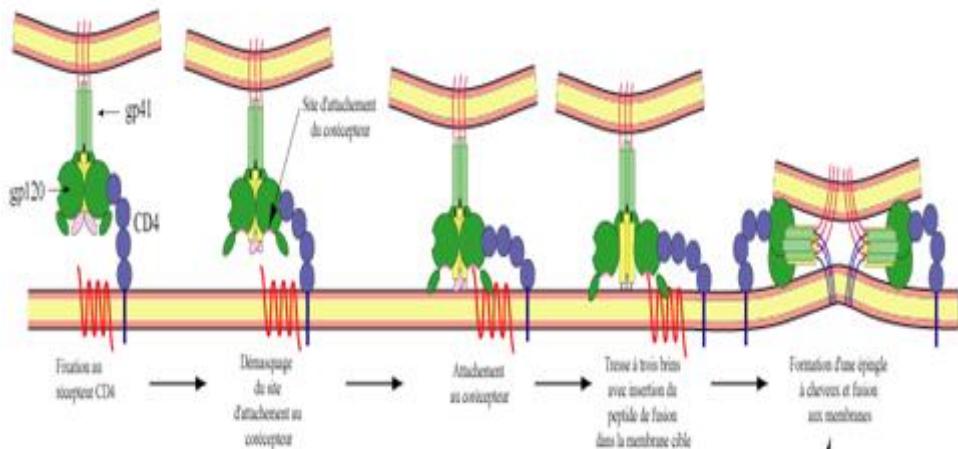
Antagonistes de récepteurs: Analogues de récepteurs

Anti-CD4:CD4 soluble, PRO542((immunoadhésinesCD4--IgG2

L'inhibiteur allostérique du CCR5 est **le maraviroc**.

22

06 Fig 9



23

2. Pénétration

Cette étape nécessite l'énergie et dépend de la température et du pH.

Le virus utilise différents mécanismes pour franchir la membrane plasmique

Influenza virus , adenovirus	Endocytose mediée par récepteur
Poliovirus	Translocation directe à travers la membrane plasmique
Paramyxovirus, Herpes virus, HIV	Fusion entre enveloppe virale et membrane plasmique

24

Exemples Enfuvirtide T20, T1249, Sifuvirtide

3. Décapsidation

✓ **Indirects:** inhibition de la décapsidation par augmentation du Ph de la vacuole d'endocytose

ex: Actifs sur le virus de la grippe A

amantadine et rimantadine

• **Directs:** Inhibition de la décapsidation par stabilisation de la capsid par fixation directe sur les protéines de la capsid

ex: Entérovirus, Rhinovirus

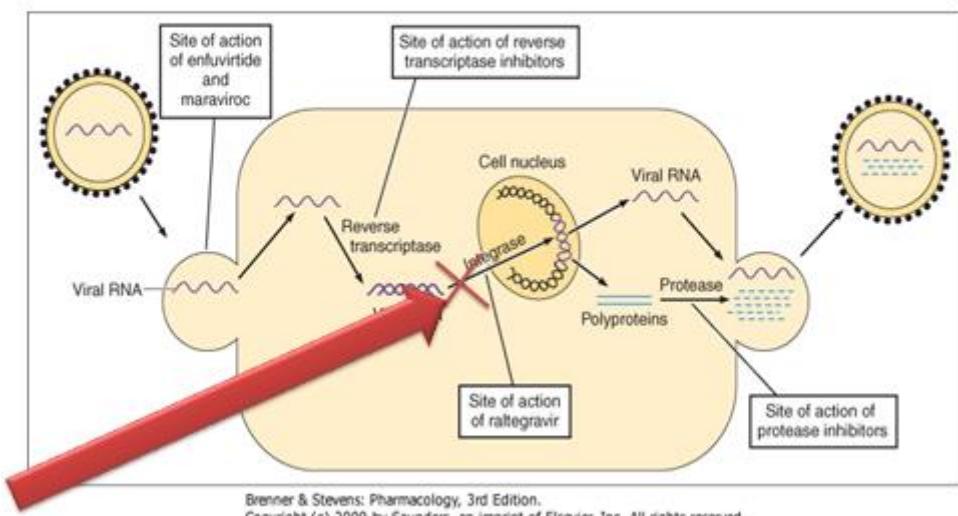
Arildone , Chalcone

29

4. Réplication

➤ Inhibiteurs d'intégrase

Inhibition de l'intégration de génome viral(ex: HIV)



31

Inhibition de l'intégration de génome viral
Actifs sur VIH

Raltegravir

Elvitegravir

INHIBITEURS DE REPLICATION

On distingue aussi:

➤ Les inhibiteurs des ADN polymérases virales

Zidovudine (AZT), Ganciclovir(GCV), Aciclovir(ACV)

➤ Les inhibiteurs des ARN polymérases virales

Guanidine:actif sur Entérovirus, sélection rapide de mutants résistants

Ribavirine:actif sur VHC et virus grippal

33

➤ Les inhibiteurs des ARNm viraux

Ribavirine:agit sur la maturation des ARNm viraux, inhibition de l'activité transcriptase

Interféron alpha :dégradation des ARNm viraux, inhibition de la traduction actif sur VHC, VHB

34

INHIBITEURS D'ASSEMBLAGE

ex: Interférons

INHIBITEURS DE MATURATION

ex:Ce sont des inhibiteurs des protéases virales, actifs sur le VIH

Elle possède un *rôle* central dans le cycle *viral*, en réalisant le clivage protéolytique de différents précurseurs peptidiques. Cette action permet la production à la fois de protéines structurelles et fonctionnelles, nécessaire et indispensable à la formation de nouveaux virus

Saquinavir , Ritonavir , Indinavir , Nelfinavir , Amprénavir , Tipranavir , Lopinavir

35

Libération du virus

Ce sont les inhibiteurs de la neuraminidase des virus (**Tamiflu** par exemple).

Ils inhibent la libération des virus dans le milieu extérieur. Ils ont utilisés à titre préventif et curatif.

Ex: Zanamivir, Oseltamivir