

La Chimiothérapie Antivirale, cibles et modes d'action

Les différentes étapes de la multiplication virale sont les cibles potentielles pour les antiviraux.

Les antiviraux peuvent être classés selon leurs cibles, de l'attachement aux étapes finales de la multiplication virale

La plus part de ceux qui sont actuellement disponibles agissent sur la phase de:

- Transcription inverse
- Réplication virale
- Assemblage des virus
- Libération des virus

La classification des molécules antivirales selon leur mode d'action

Attachement:

Il s'agit des récepteurs ou des corécepteurs spécifiques pour l'attachement du virus:

Récepteurs:

- Oligopeptide T (riche en thréonine) qui reproduit la séquence d'attachement de la Gp120 sur le CD4
- CD4 tronquée: (par recombinaison génétique) reproduisant la séquence d'attachement du récepteur de CD4 des lyT CD4+ à la Gp 120 du VIH (molécule soluble)

Les essais in vivo de ces molécules leurres ont montré leur faible affinité pour leurs substrats.

Les corécepteurs:

Le principe est l'inhibition des Corécepteurs CCR5, CXCR4, mais leur origine naturelle pose le problème des effets secondaires, en revanche l'intérêt de cette voie demeure important chez les personnes ayant un CCR5 défectueux par délétion à l'état homozygote sont résistants à l'infection au VIH à tropisme macrophagique.

Fusion – pénétration:

Les inhibiteurs de la fusion: récemment apparus:

- T20 = pentafuside
- T1249

Ces molécules bloquent la fusion de l'enveloppe virale sur la membrane cellulaire qui se fait grâce à la Gp 41

La T20 a une activité antivirale in vitro qui semble être confirmée in vivo par des essais en cours

La décapsidation:

- Amantadine
- Rimantadine

Traitement préventif de la grippe A inactif sur la grippe B

Ces molécules agissent sur la pompe à protons de la protéine M2 des virus de la grippe A en empêchant l'acidification à l'intérieur et la décapsidation et la libération du génome

- Chalcone à traitement des infections à Rhinovirus
- Arildone à traitement des infections à Picornavirus

Ils se fixent sur la capsidie qu'ils stabilisent à l'excès (doses élevées) et empêchent la décapsidation

Inconvénients:

Emergence rapide des mutants résistants à ces molécules

Les nouveaux virus de la grippe (aviaire H₅N₁, porcine H₁N₁) sont résistants

Réplication:

En fonction des familles de virus, la synthèse des Acides nucléiques viraux nécessite des enzymes présentes uniquement dans les cellules infectées et codées par le génome viral:

- ADN polymérase
- Réverse transcriptase

* * Les analogues nucléosidiques: caractères et modes d'action:

Caractères:

Ils se distinguent des nucléosides naturels par modification de leur sucre ou la base purique ou pyrimidique

Comme les nucléosides, ils doivent être phosphorylés pour être activés, ils sont donc triphosphorylés pour exercer leur activité antivirale sur l'ADN polymérase

Ces phosphorylations sont assurées par des enzymes:

- Cellulaire (kinases)
- Virales (thymidine kinase) chez HSV et VZV, phosphotransférase du CMV

C'est la première phosphorylation qui est assurée par les enzymes virales, sans laquelle l'antiviral reste inactif

Mode d'action:

Il se fait de diverses façons souvent additives:

- Compétition avec le substrat naturel de l'enzyme
- Encombrement stérique du site actif de l'enzyme
- Incorporation de l'antiviral dans la chaîne d'ADN en voie de formation à blocage

- Blocage de l'élongation par incapacité de fixer un autre nucléoside sur l'analogue artificiel

Les Molécules à activité antivirale

Anti HSV, VZV, CMV:

- Acycloguanosine
- DHPG (dihydroxy propoxy méthyl guanine) pour CMV
- Trifluorothymidine HSV, VZV

Nouvelles:

- Penciclovir
- Famciclovir

Anti HIV:

- Zidovudine (AZT)
- Didanosine (ddI)

Anti HBV, HIV (RT):

- Lamivudine

Anti HBV (RT)

- Entecavir

Dérivés de phosphates:

- Foscarnet

Analogues non nucléosidiques:

Ils agissent non pas sur le substrat comme le font NRTI, mais en bloquant de manière allostérique un site de liaison différent appelé site de liaison des NNRTI ou « poche »

Ils inhibent très spécifiquement la reverse transcriptase du VIH1 mais pas celle du VIH2 et du VIH 0

- Nevirapine
- Delavirdine
- Efavirenz

ARN messagers:

- Ribaverine= analogue de la guanosine

** Etapes finales de la multiplication:

La protéase:

Anti VIH et une aspartyl protéase, elle est essentielle à la production de virus infectieux puisqu'elle clive le précurseur polypeptidique gag – pol et individualise dans pol les protéases, intégrase, et RT

Des peptides synthétiques (anti protéases):

Mimant le site de clivage de l'enzyme et l'inhiber sans agir sur les protéases cellulaires

Les inhibiteurs des protéases très spécifiquement la protéase du VIH1, VIH2 avec index thérapeutique élevé:

- Indinavir
- Ritonavir
- Saquinavir
- Nelfinavir

Inhibiteurs de la libération:

Inhibition de l'activité des Neuraminidases des virus influenzae A, B (grippe)

La neuraminidase intervient à la fin du cycle pour cliver les résidus d'acide sialique qui sont des récepteurs aux virus

Ainsi elle libère les virions néoformés après le bourgeonnement

Les inhibiteurs de la neuraminidase empêchent le détachement

des virions néoformés en restant attachés aux récepteurs (acide sialique)

- Zanamivir
- Oseltamivir

Action préventive et curative sur la grippe A, B

La sélection de mutants résistants paraît rare à ces molécules contrairement à l'amantadine et la Rimantadine

Les obstacles de la chimiothérapie antivirale:

- Cytotoxicité: interférence avec le métabolisme cellulaire
- Latence: incapacité des antiviraux à éradiquer l'infection latente qui échappe même aux défenses immunitaires
- Résistance: Emergence de souches résistantes par mutation