

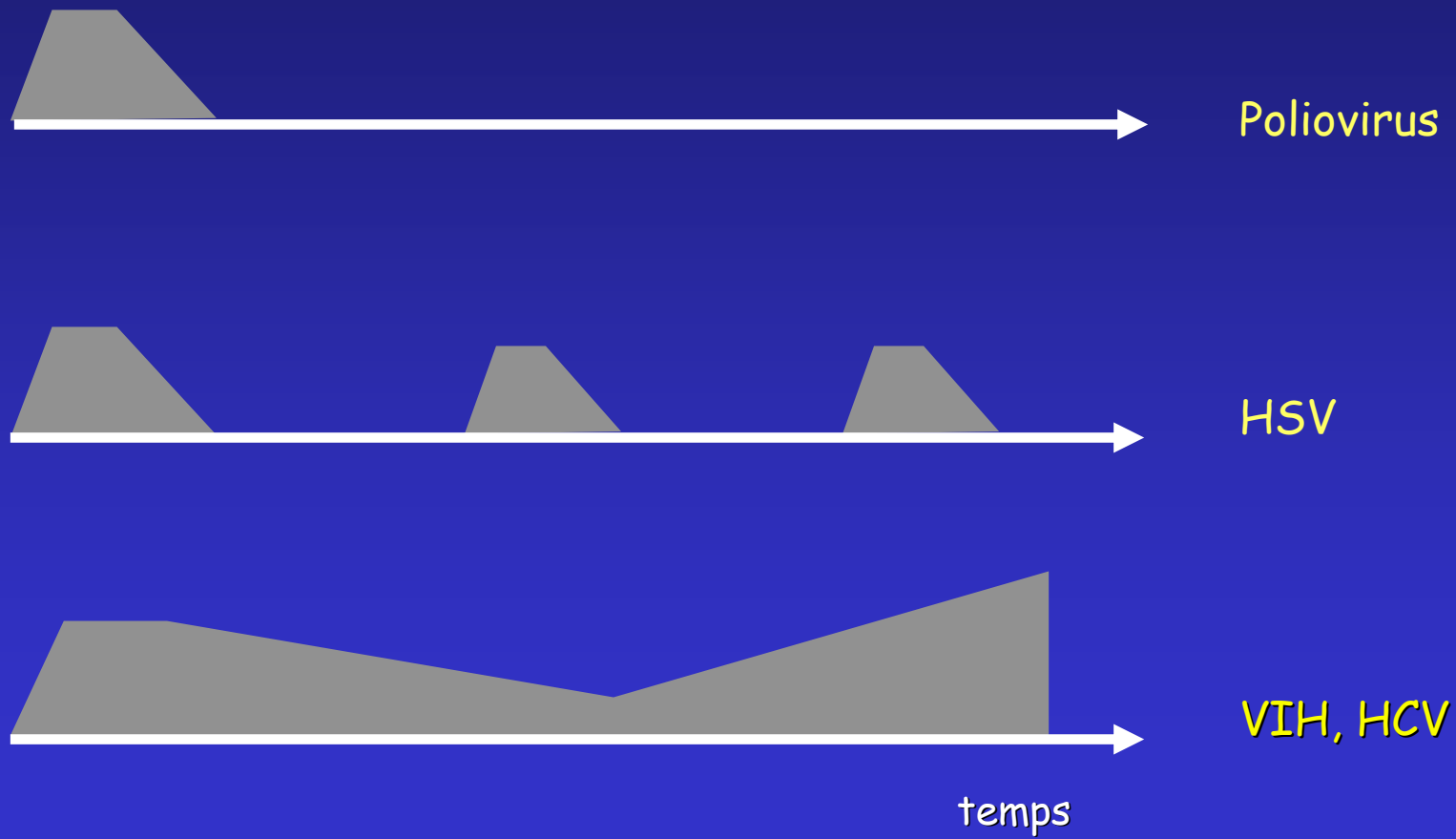
# Antiviraux

## Modes d'action et résistance

Pr Didier INGRAND

Laboratoire de Microbiologie et d'Immunologie biologique  
Hôpital Antoine BECLERE  
Clamart

# Pathogénicité virale

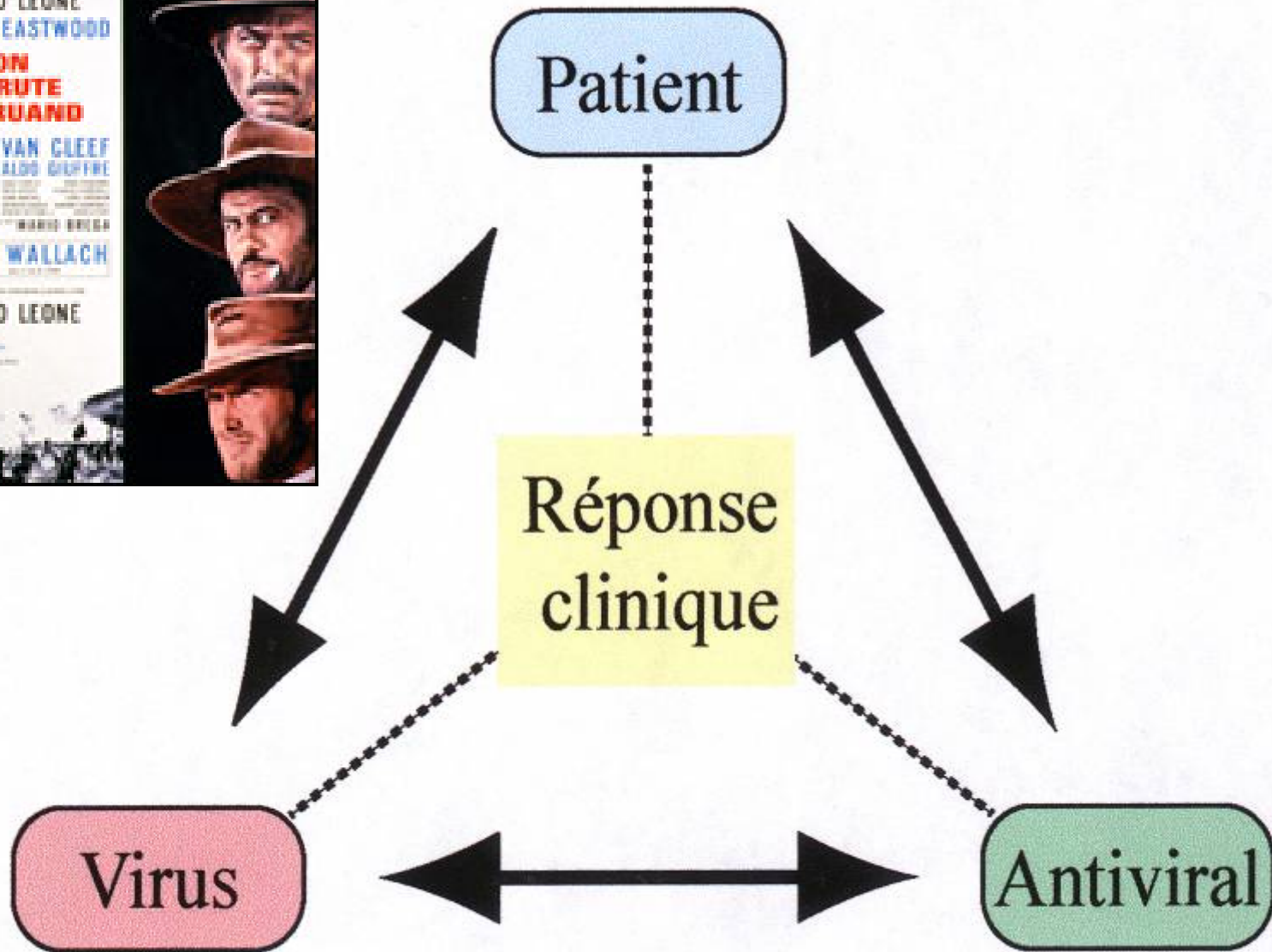


Les antiviraux actuels sont

**VIROSTATIQUES**

# Les 3 acteurs de la chimiothérapie antivirale

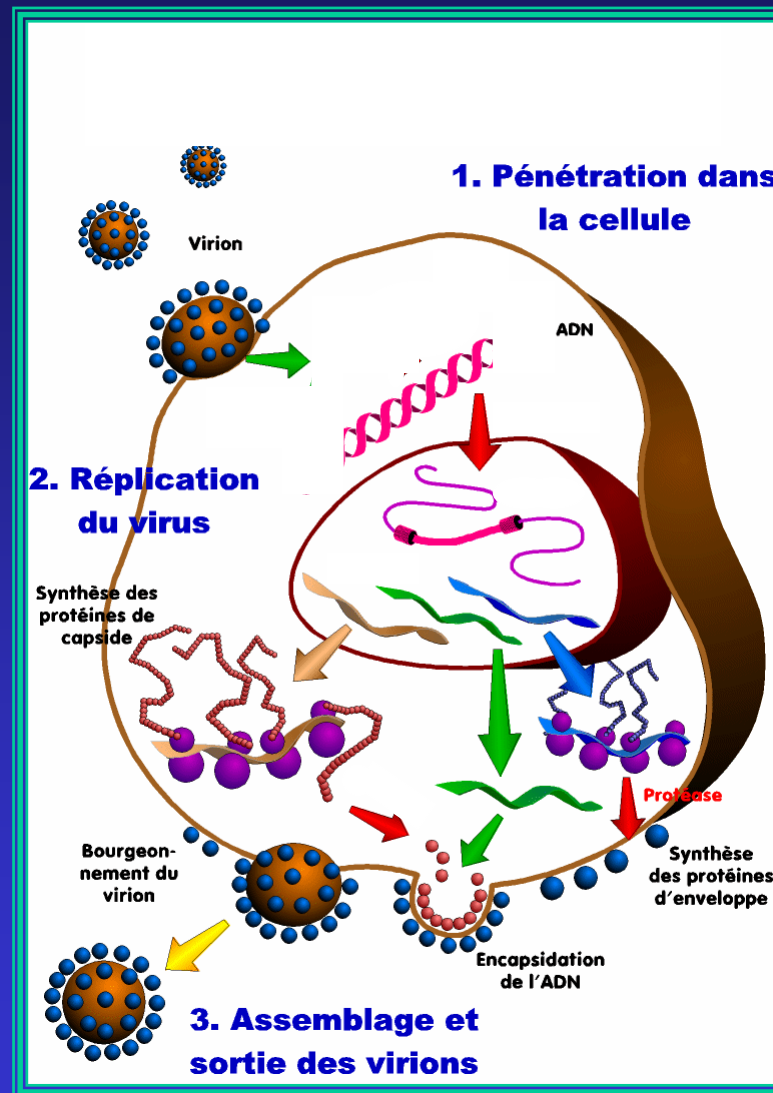
- Le virus
- La cellule
- L'antiviral



$$\text{INDEX THERAPEUTIQUE} = \frac{\text{ACTIVITE CYTOTOXIQUE}}{\text{ACTIVITE ANTIVIRALE}}$$

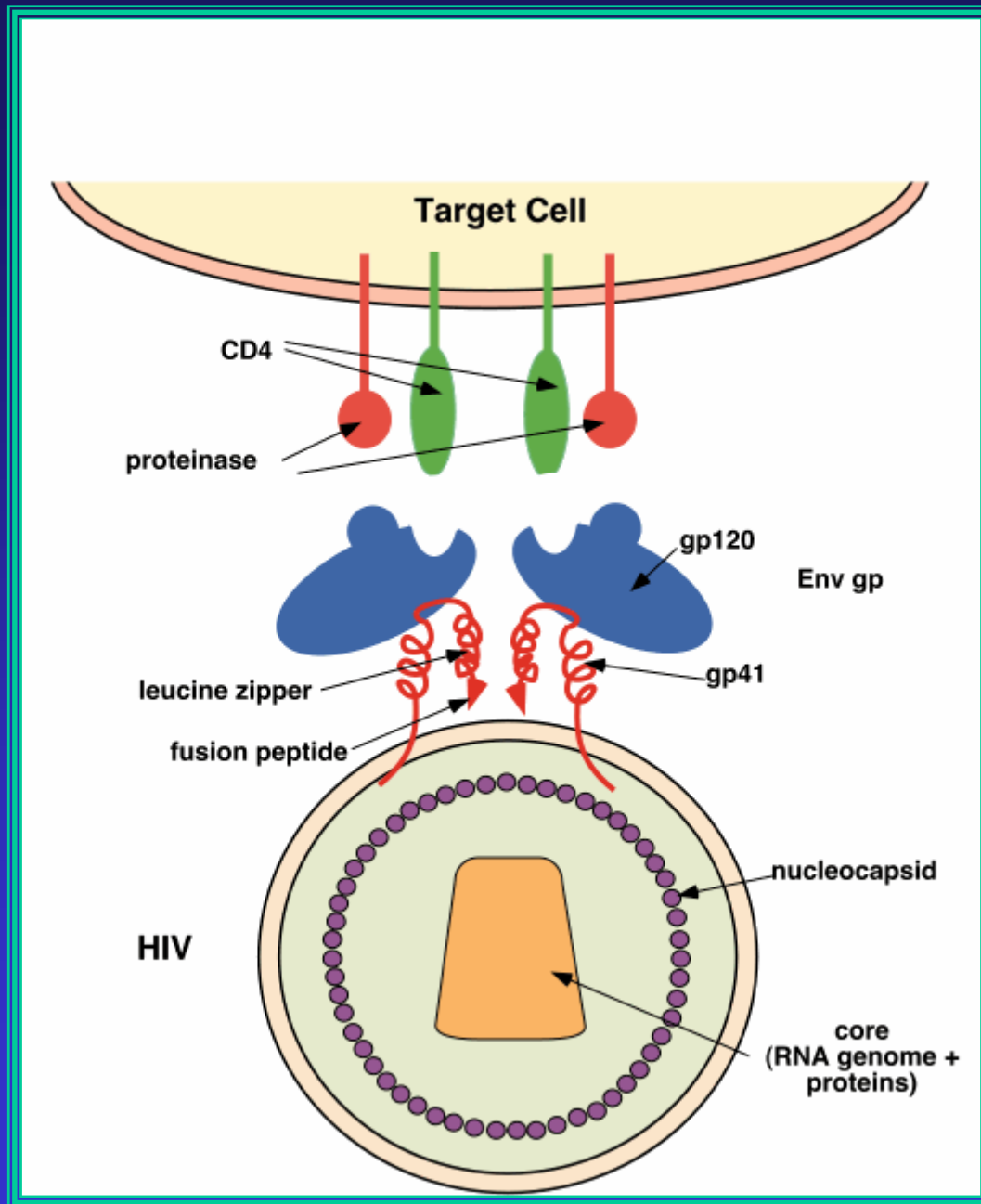
ACICLOVIR : 3 000

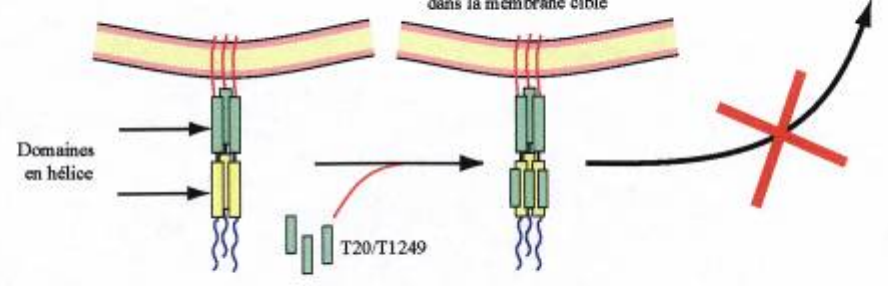
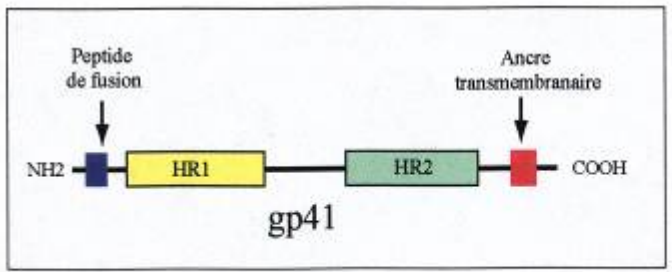
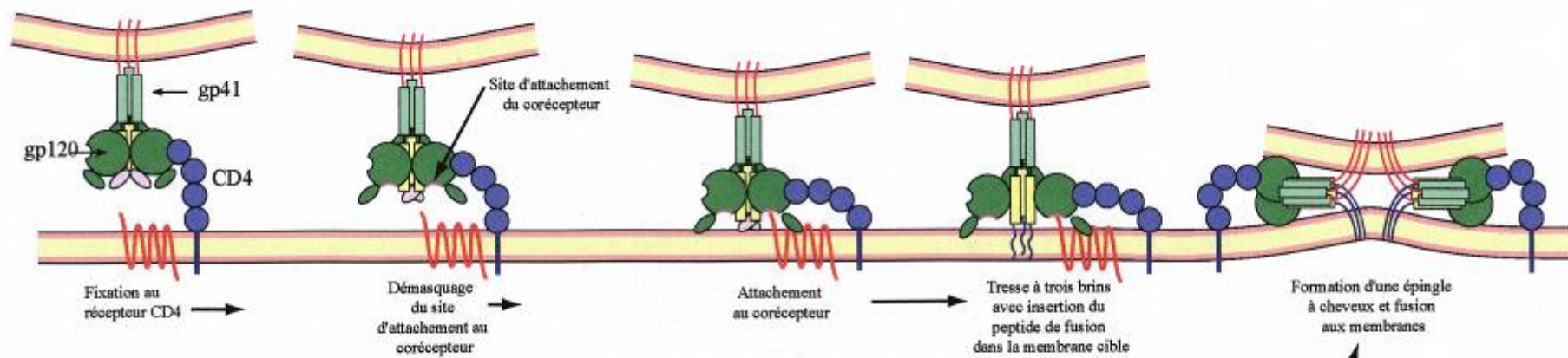
TRIFLURIDINE : 1 à 100



# Les voies de la chimiothérapie antivirale

- Sur les virus extracellulaires
  - Butyl hydroxy toluène
  - AL721
- Sur l'attachement
  - Analogues de structure d'attachement du virus
    - Inhibiteurs de DC-SIGN
  - Inhibiteurs du récepteur ou des corécepteurs membranaires du virus
- Sur la pénétration
  - Amantadine et rimantadine : virus de la grippe A
  - Inhibiteur de fusion : T20 et VIH



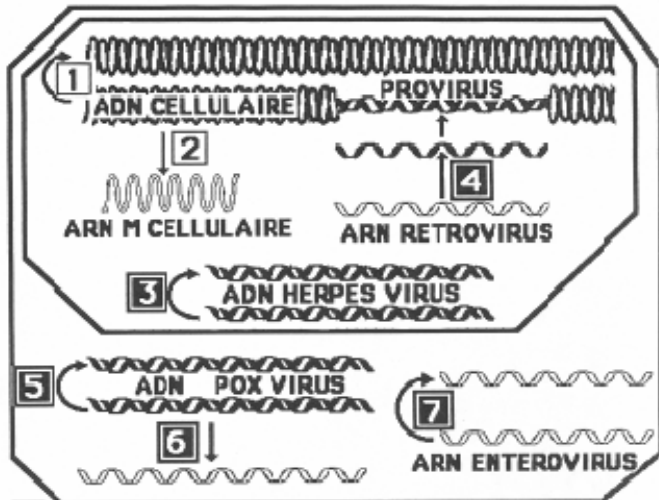


## Les voies de la chimiothérapie antivirale (2)

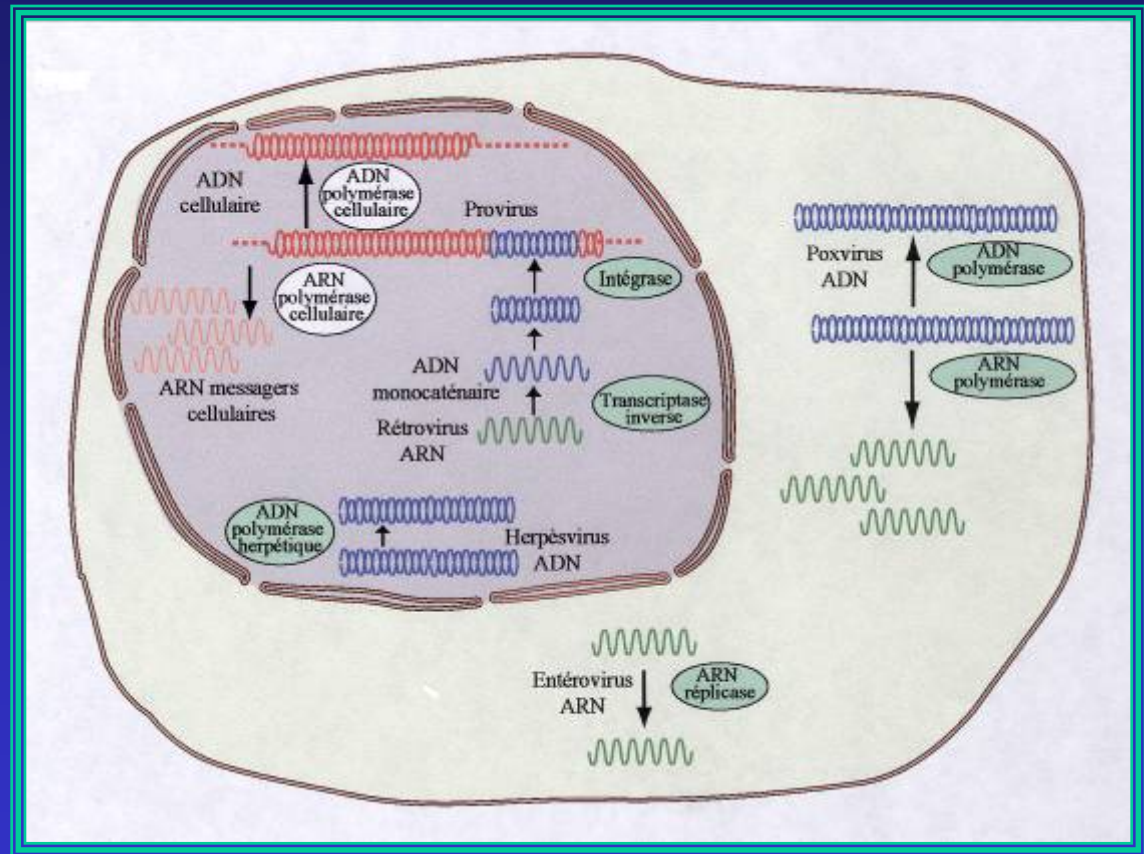
- Sur la décapsidation
  - Pléconaril : rhinovirus



## ENZYMES VIRO-INDUITES

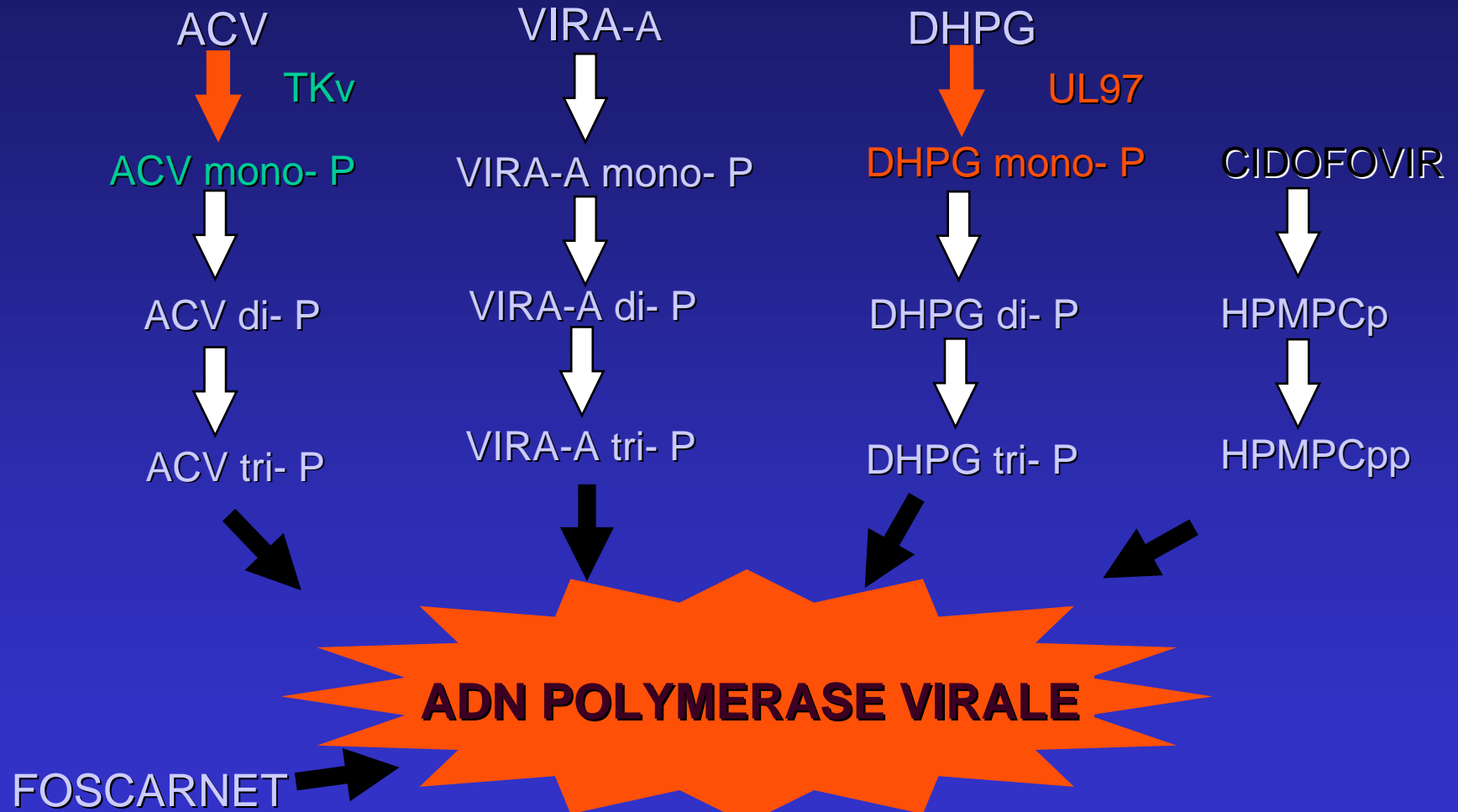


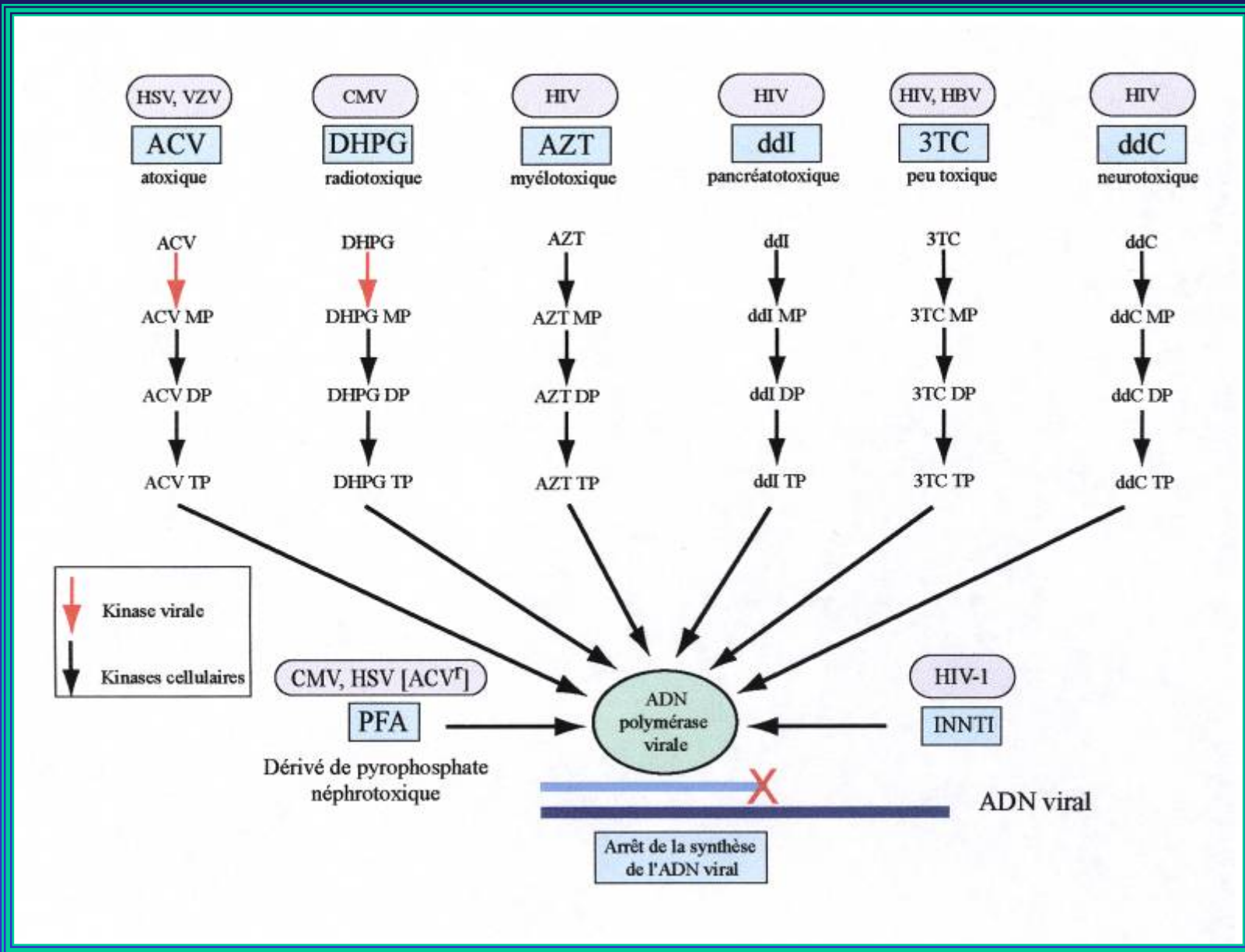
- |  |   |
|--|---|
| <b>1</b> ADN-POLYMERASE CELLULAIRE: ADN-DEPENDANTE ET NUCLEAIRE  | <b>4</b> INVERSE: TRANSCRIPTASE ADN-POL. ARN-DEP. |
| <b>2</b> ARN-POLYMERASE CELLULAIRE: ADN-DEPENDANTE ET NUCLEAIRE  | <b>5</b> ADN-POL. T.K. CYTO                       |
| <b>3</b> ADN-POLYMERASE ET THYMIDINE-KINASE HERPETIQUES: FONT UN ADN TRES DIFFERENT DE L'ADN CELLULAIRE. | <b>6</b> ARN-POL. PLASM.                          |
| <b>7</b> ARN-REPLICASE: ARN-POL. ARN-DEP.  |   |

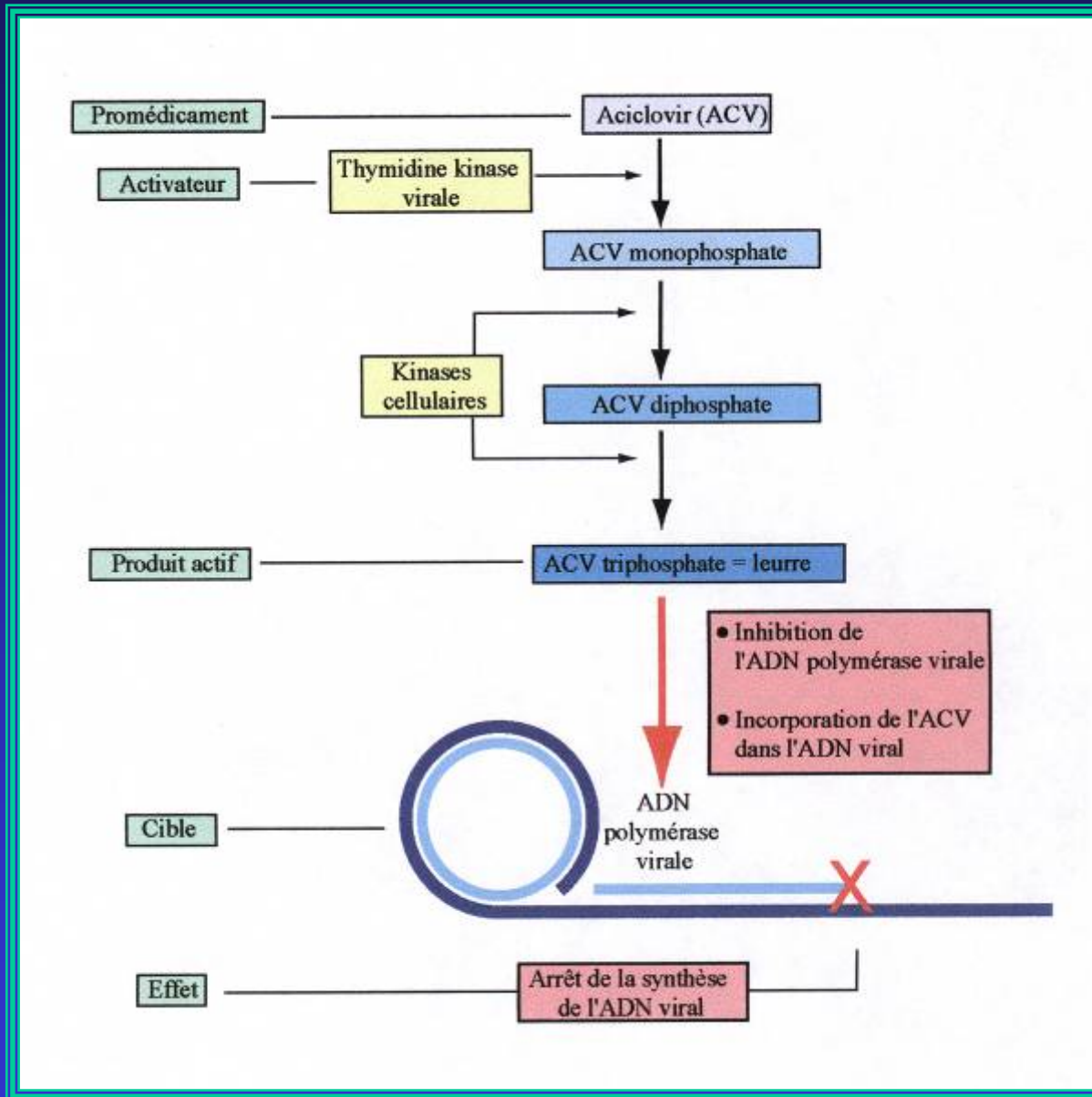


## Les voies de la chimiothérapie antivirale (2)

- Sur la décapsidation
  - Pléconaril : rhinovirus
  
- Sur la réplication : inhibiteurs des ADN polymérases
  - Analogues nucléosidiques
  - Analogues nucléotidiques
  - Analogues non nucléosidiques
  - Dérivés de pyrophosphate







# Anti-herpétiques

HSV

vidarabine  
aciclovir  
famciclovir- penciclovir  
valaciclovir  
sorivudine

VZV

CMV

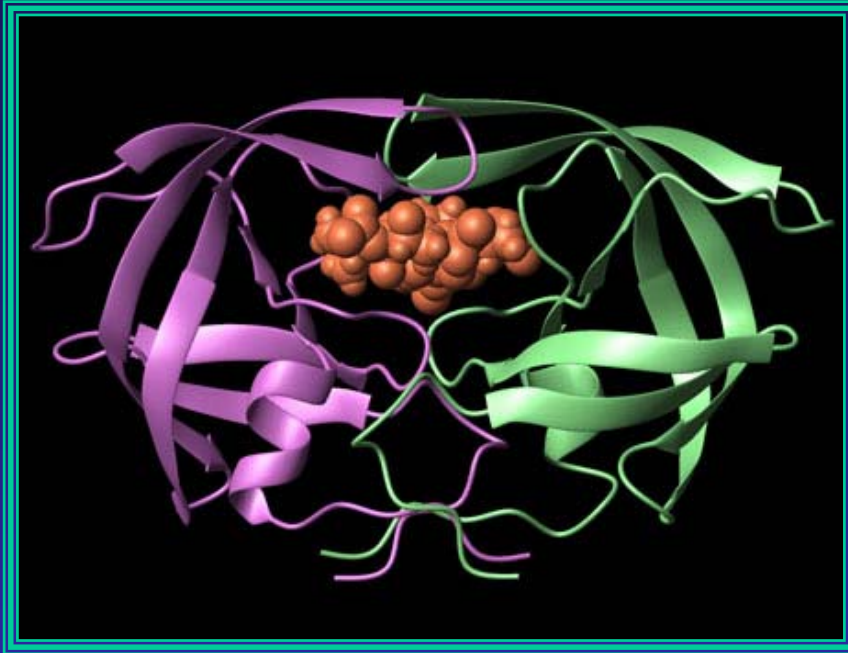
ganciclovir  
foscarnet  
cidofovir

## Les voies de la chimiothérapie antivirale (2)

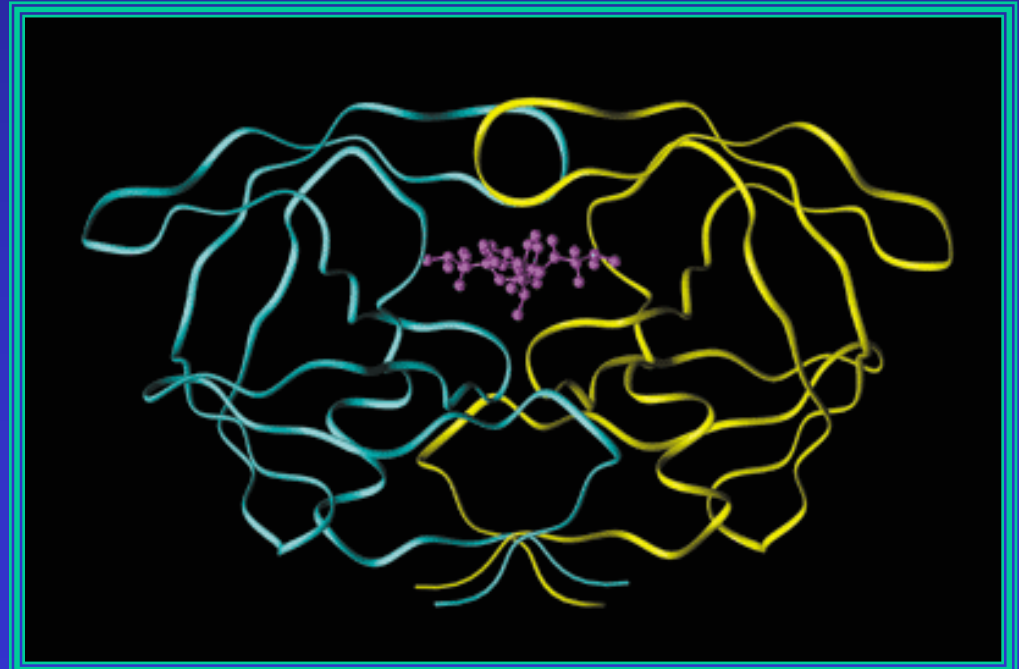
- Sur la décapsidation
  - Pléconaril : rhinovirus
- Sur la réplication : inhibiteurs des ADN polymérases
  - Analogues nucléosidiques
  - Analogues nucléotidiques
  - Analogues non nucléosidiques
  - Dérivés de pyrophosphate
- Sur la maturation-libération
  - Antineuraminidase : virus de la grippe A et B
  - Antiprotéases du VIH

Antineuraminidase [virus de la grippe A et B]  
oseltamivir (Tamiflu®)  
zanamivir (Relenza®)





Saquinavir  
Ritonavir  
Indinavir  
Etc.



## Autres protéines virales

**Ribonucléotide réductase**  
**Complexe hélicase-primase**

**Intégrase**  
**Anti-maturation (bevirimat ?)**

**ADN polymérase**

## Protéines cellulaires

**Kinases cyclines**  
**dépendantes**

**SAMDC**

**Topoisomérases II**

# Autres approches

Microbicides

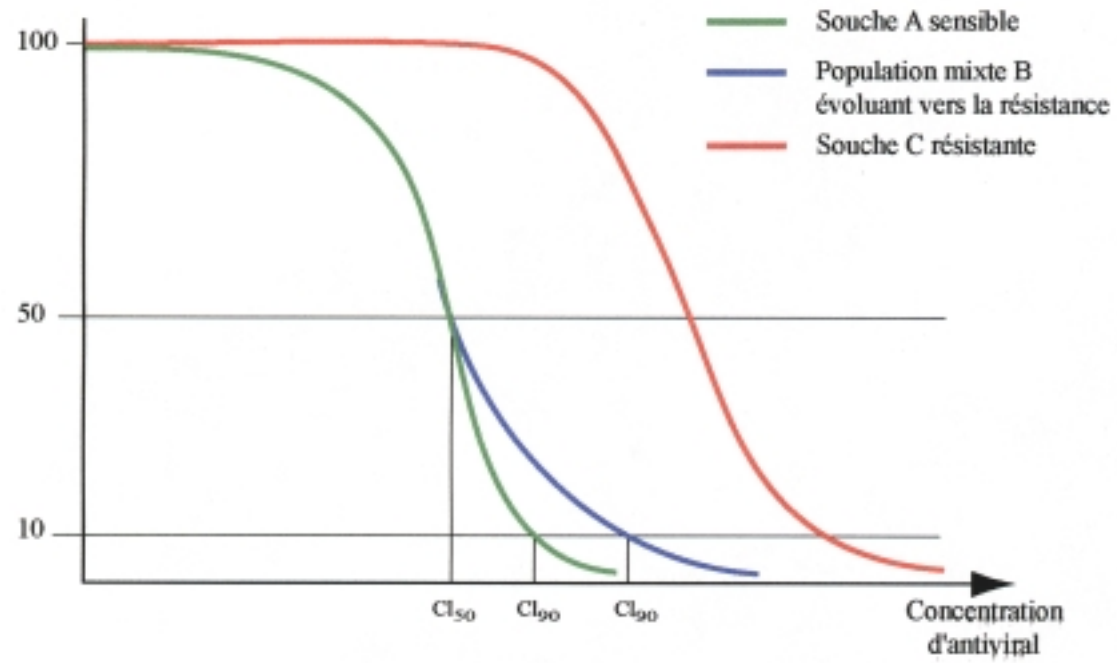
Oligonucléotides  
antisens  
Si RNA

# Sensibilité (résistance) à un antiviral

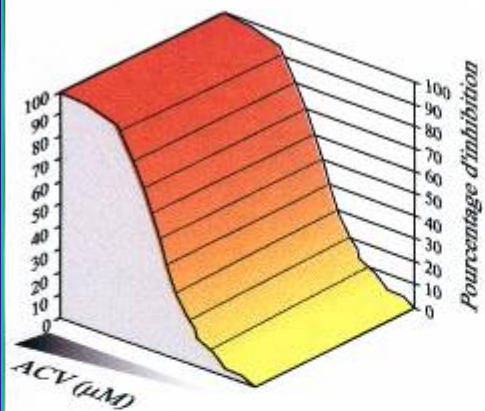
## Phénotype

- mesure de la  $CI_{50}$   
i.e. :  $ACV^R$ ,  $AZT^R$ ...
- activité enzymatique  
i.e. : TK-,  
DNA pol<sup>a</sup>

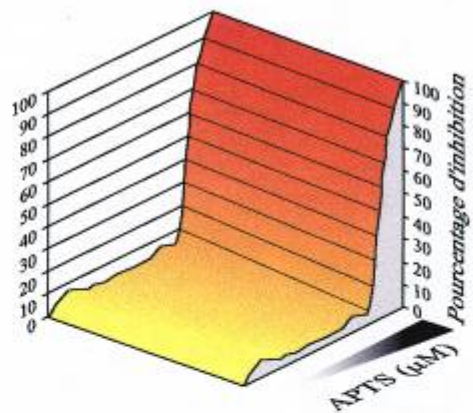
Production virale  
Nbre de plages (en %)



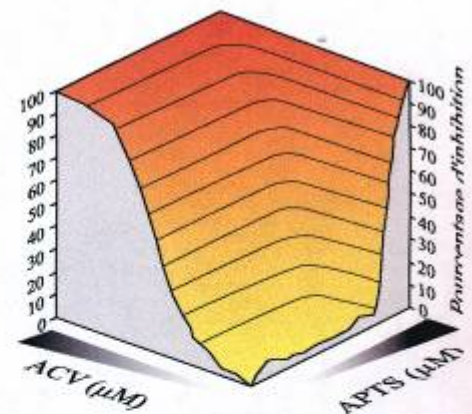
A. Monothérapie ACV



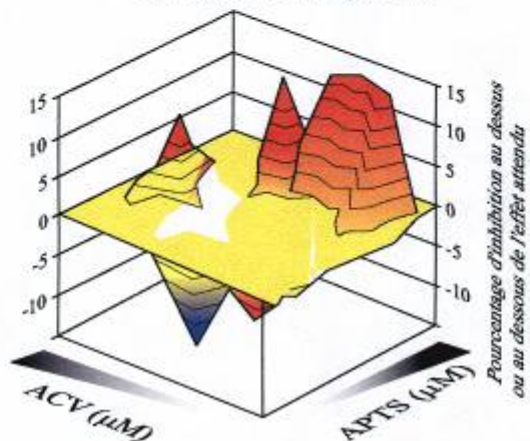
B. Monothérapie APTS



C. Bithérapie ACV + APTS



D. Représentation des couples de concentrations synergiques et antagonistes



# Résistance à un antiviral : définition

## Phénotype

- mesure de la  $CI_{50}$   
i.e. :  $ACV^R$ ,  $AZT^R$ ...
- activité enzymatique  
i.e. : TK-,  
DNA pol<sup>a</sup>

## HERPESVIRUS RESISTANTS : **PATHOGENICITE**

### Fonction des modifications génomiques

- ◇ ADN pol<sup>a</sup> = souche sauvage
- ◇ TK - << Tk<sup>a</sup> < souche sauvage

### Fonction des critères d'évaluation

- ◇ Dose létale 50%
- ◇ Induction de la latence et/ou de la réactivation

# Sensibilité (résistance) à un antiviral

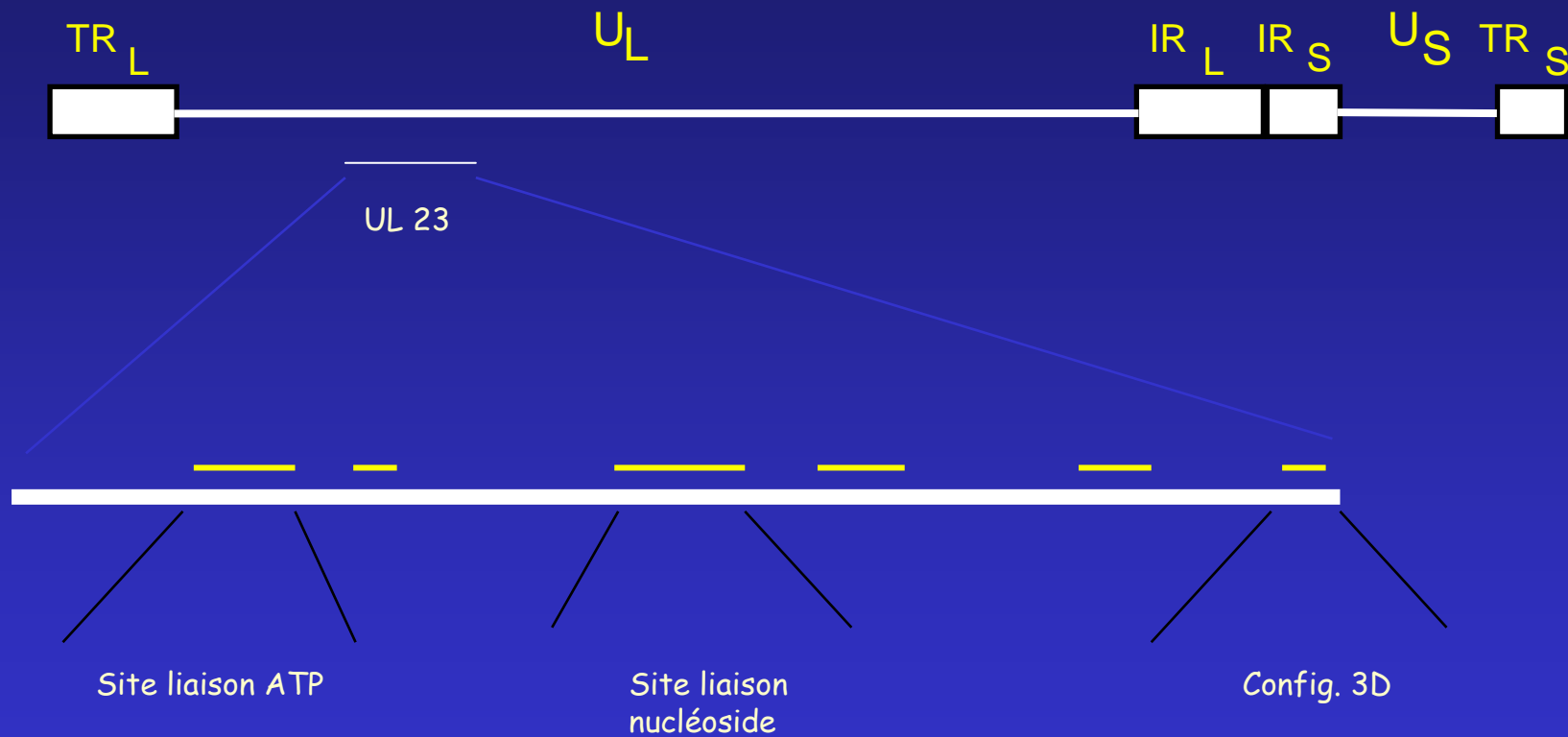
## Phénotype

- mesure de la  $CI_{50}$   
i.e. :  $ACV^R$ ,  $AZT^R$ ...
- activité enzymatique  
i.e. : TK-,  
DNA pol<sup>a</sup>

## Génotype

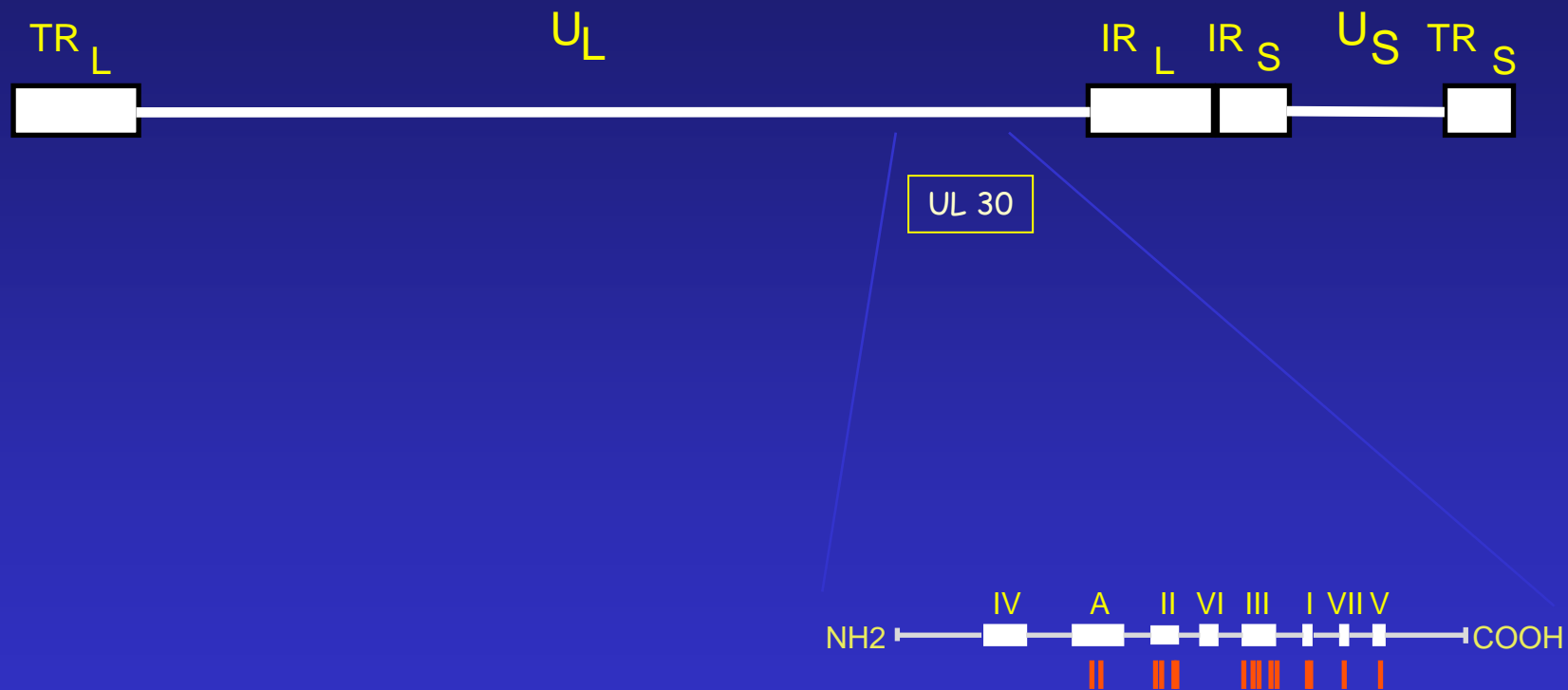
- mutations  
délétions...

# Herpes simplex virus : résistance génotypique

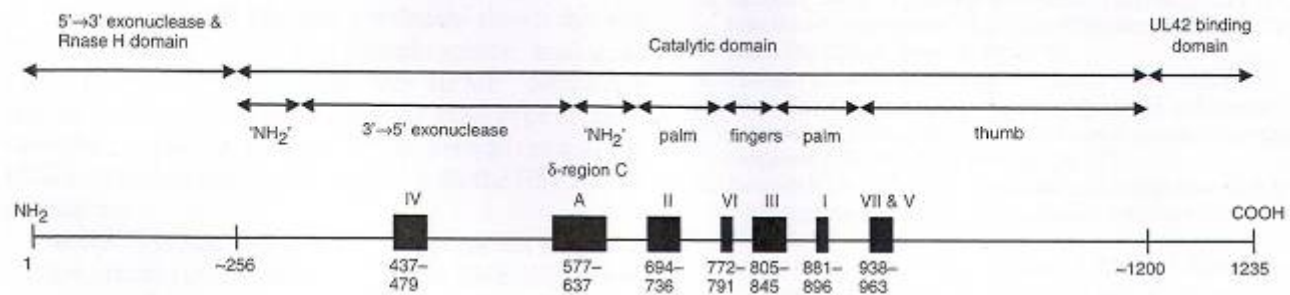


TKv : 376 AA      1128 bp  
3 centres actifs

# Herpes simplex virus : résistance génotypique



ADN polymérase : 1235 AA      3705 bp  
8 régions conservées



Mutations known to confer resistance to ACV and/or PFA

E597D    Y696H    P797T    R842S    V892S    N961K  
 A605V    R700G    V813M    G841S    F891C    Y941H  
 A719V    N815S    F891Y  
 S724N    T821M

Mutations conferring resistance to PFA and the PME derivatives

A719V    L802F    R959H    D1070N  
 S724N

Mutations detected in the HSV-1 283112 clone 3

H386Y

A542S

N815S

**Merci pour votre attention**