



# **Antirétroviraux : Classification, Mécanisme d'action**

**Dr L. Ammari**

**Service de maladies infectieuses, Hôpital La Rabta**

**Tunis le 09 Janvier 2013**

- ❑ Transformation de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en maladie chronique depuis l'utilisation des multithérapies antirétrovirales.
- ❑ Les progrès dans le domaine du traitement antirétroviral (ARV) ⇒ amélioration de la prise en charge des patients, de leur qualité et leur espérance de vie.
- ❑ Les antirétroviraux : molécules virostatiques inhibant la réplication virale à différentes étapes du cycle du VIH.
- ❑ **Les limites du traitement ARV:** l'éradication du virus est impossible et le bénéfice virologique est transitoire ( apparition de souches virales mutantes résistantes)

- ❑ **Traitement antirétroviral** : Association de 3 ou plus de molécules
  
- ❑ **Les antirétroviraux** : molécules virostatiques inhibant la réplication virale à différentes étapes du cycle du VIH.
  
- ❑ **Classification des antirétroviraux** selon leur mode d'action en 4 classes:
  - **Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase (INTI)**
  - **Inhibiteurs non nucléosidiques de la TI (INNTI)**
  - **Inhibiteurs de la protéase (IP)**
  - **Inhibiteurs de fusion**
  - **Inhibiteurs d'intégrase**
  - **Inhibiteurs des récepteurs CCR5**



# RAPPEL VIROLOGIQUE

- ❖ Rétrovirus responsables de l'infection par le VIH:
  - VIH-1: le plus répandu, ubiquitaire
  - VIH-2 : moins virulent : Afrique de l'Ouest ou Centrale
- ❖ **Etapas du cycle du VIH ( cibles des ARV):**

### **1- Pénétration du VIH dans la cellule:**

- \* **fusion de la gp120** à travers la membrane de la  $\zeta$  hôte
- \* Reconnaissance par l'enveloppe du VIH(gp120) de molécules de surface cellulaire (Récepteurs CD4) et de corécepteurs du VIH (CXCR4 et CCR5)

## 2- Rétrotranscription de l'ARN en ADN:

\* ARN viral  ADN proviral



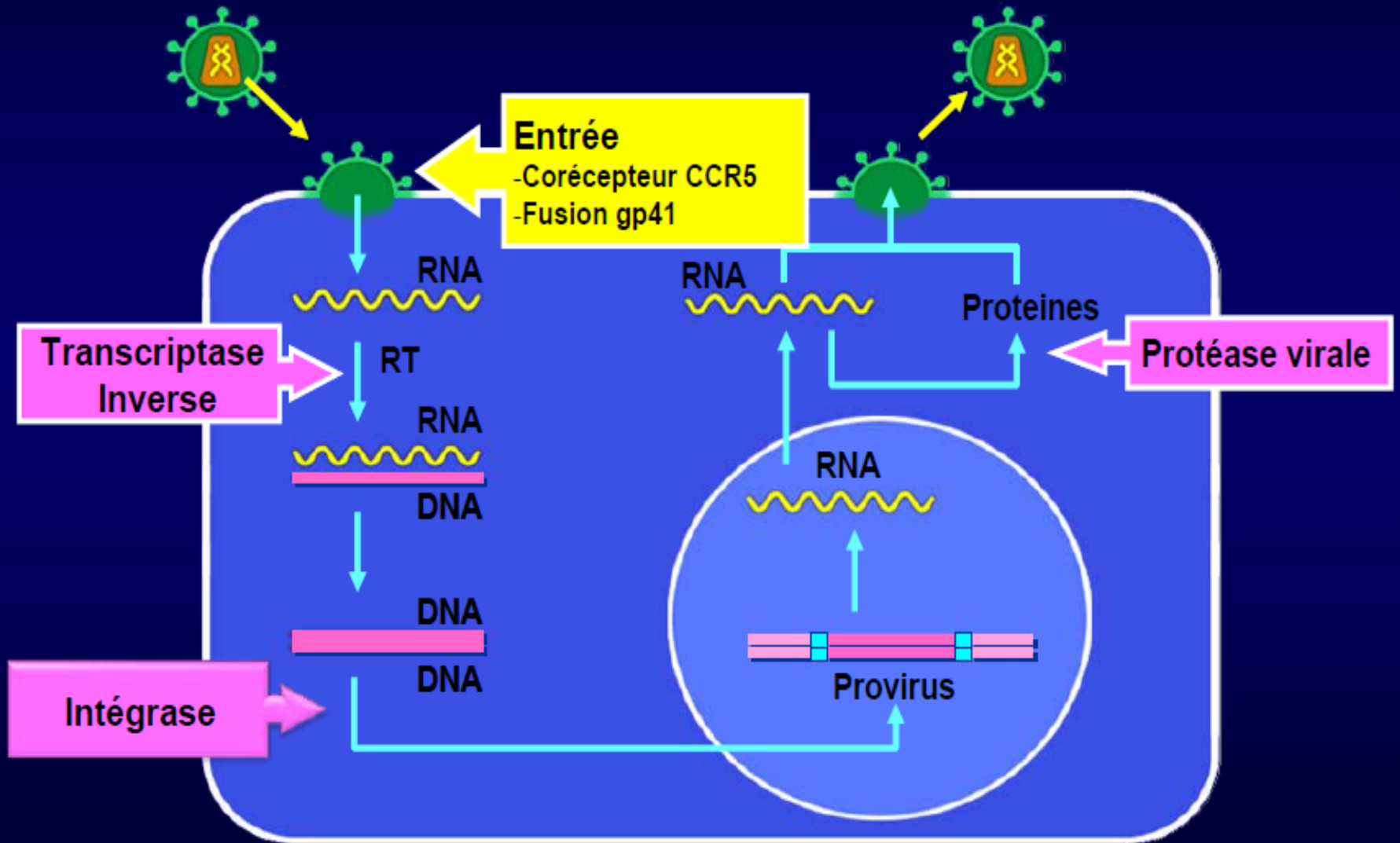
Transcriptase Inverse (TI)

## 3- Intégration de l'ADN viral dans le génome cellulaire par l'intermédiaire d'intégrase

## 4- Production de nouvelles particules virales :

- \* transcription de l'ADN viral en ARN
- \*  $\Sigma$  des protéines virales à partir des ARNm viraux
- \* Assemblage des protéines virales après **activation de la protéase**  $\Rightarrow$  Formation de nouveaux virions.

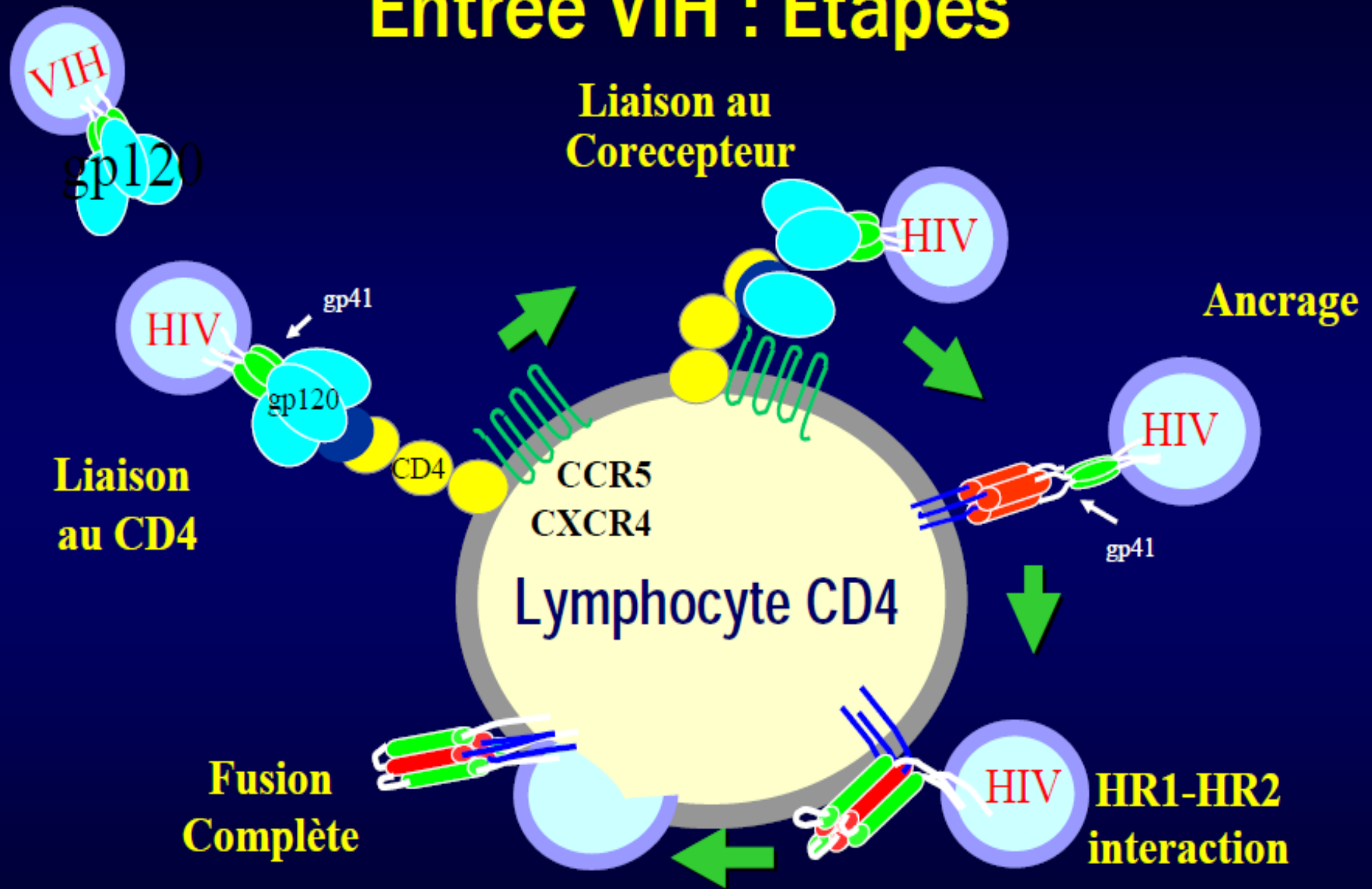
# Cycle VIH et cibles des antirétroviraux



# **MECANISME D'ACTION DES ANTIRETROVIRAUX**



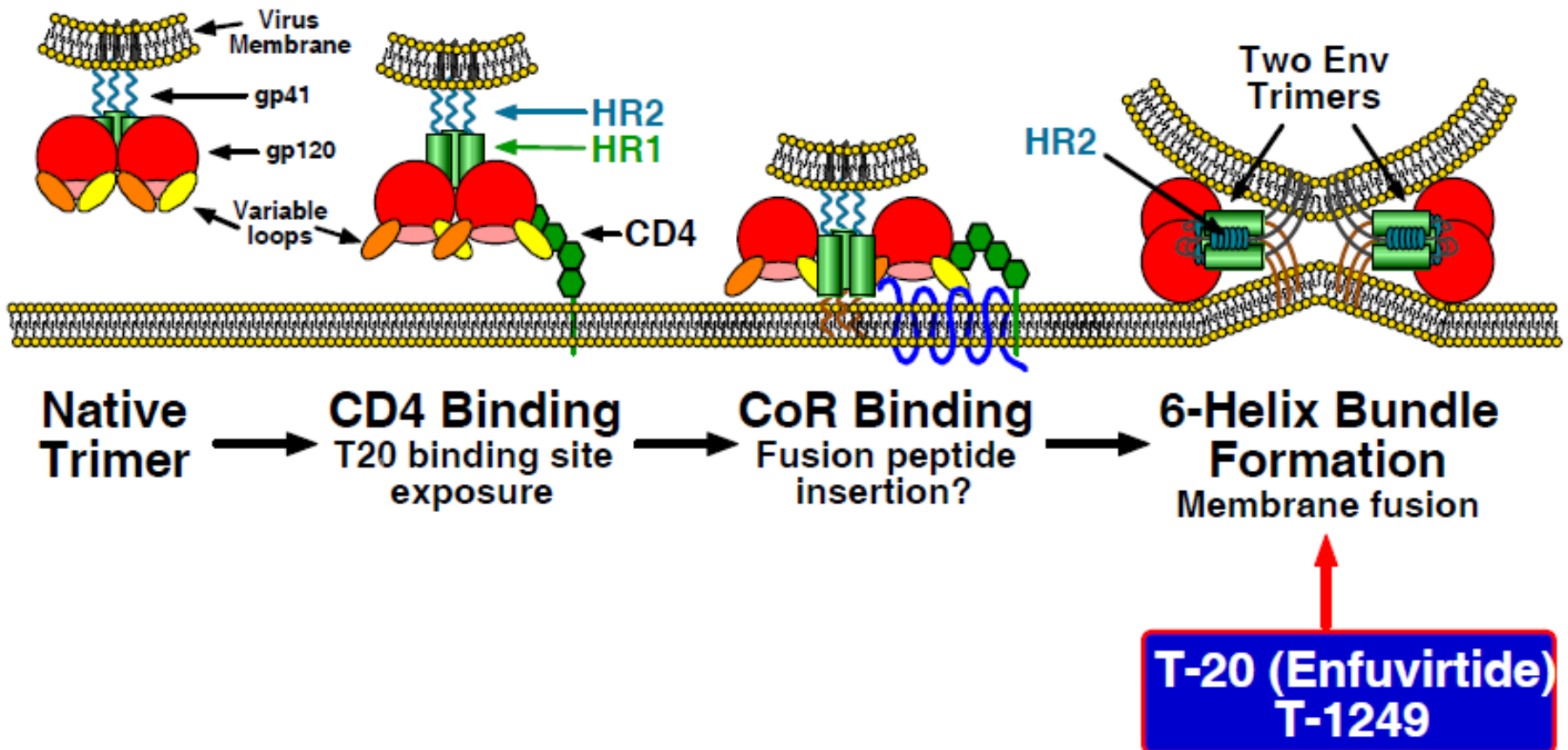
# Entrée VIH : Etapes



# ATTACHEMENT DU VIH

## Inhibition d'entrée: Enfuvirtide

T20 s'accroche à la gp41 et inhibe la fusion du virus avec la cellule



# Enfuvirtide : FUZEON

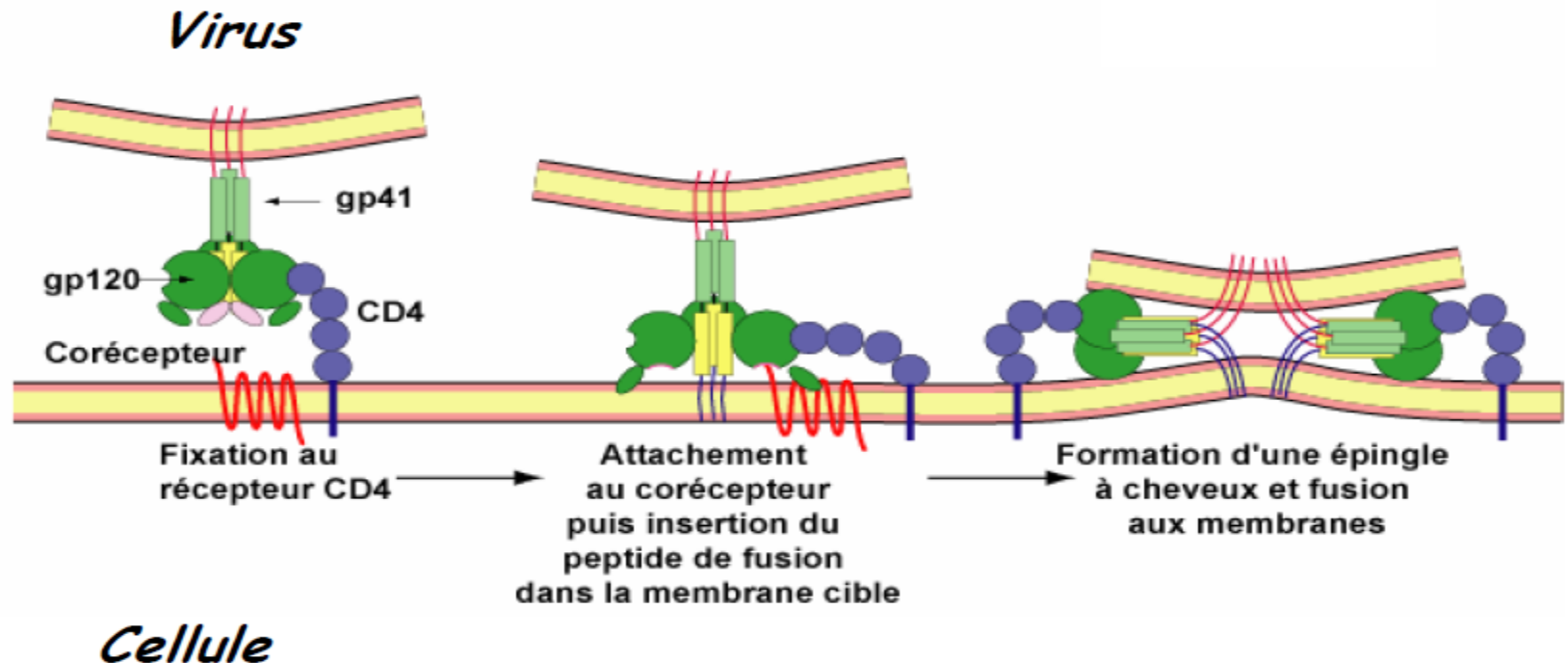
- C'est un peptide volumineux, utilisé en 2<sup>ème</sup> intention
- Il est inactif sur le VIH-2
- Administration exclusive parentérale
- Biodisponibilité de 70 à 100 %
- Pas d'interaction avec le cytochrome P450
- Liaison aux protéines plasmatiques: 97-99 %

# INHIBITEURS DE FIXATION

## ANTAGONISTES DU CCR5

La gp120 subit un changement de conformation lui permettant d'interagir avec un des corécepteurs, surtout CCR5.

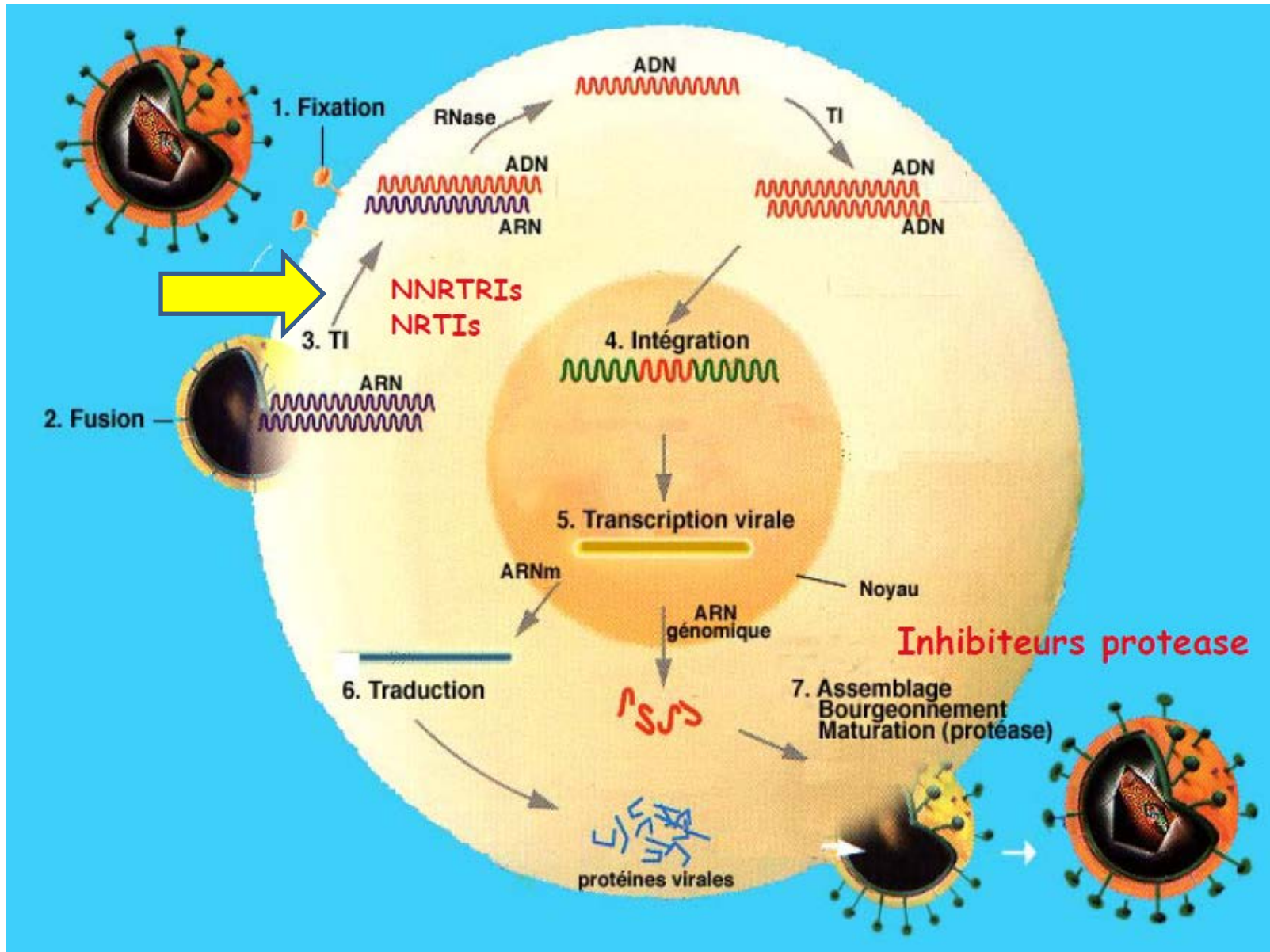
Liaison gp120/corécepteur facilite l'insertion du virus dans la membrane de la cellule cible



# Maraviroc: Celsentri

- Inhibiteur d'intégrase du VIH-1
- Métabolisme hépatique par glucoronidation
- Administration par voie orale
- Interactions médicamenteuses nombreuses

# REPLICATION DU VIH



# REPLICATION DU VIH

- Principale classe d'anti-rétroviraux : **Analogues nucléosides**
- Ils agissent par interférence avec la synthèse des acides nucléiques viraux
- **Cibles principales** : enzymes virales ( cibles idéales pour une chimiothérapie sans cytotoxicité)
  - \* **Transcriptases Inverses (TI)** : Rétrovir (AZT), Epivir (3TC), Didanosine (ddI), Stavudine (d4T), Zalcitabine (ddC), Abacavir, Emtricitabine (FTC)

# Analogues Nucléosidiques

## Mécanisme d'action

- Ils diffèrent des nucléosides naturels, purines et pyrimidiques, par l'absence du groupement hydroxyle en position 3' du désoxyribose.
- Ils agissent après avoir été transformés dans la cellule en composés triphosphates par les enzymes cellulaires :
  - \* par inhibition compétitive avec le nucléoside naturel triphosphorylé au niveau de la TI
  - \* en stoppant l'élongation d la chaine d'ADN viral en formation (terminateur de chaîne)
  - \* affinité 100 x plus grande pour la TI que pour les ADN polymérases cellulaires



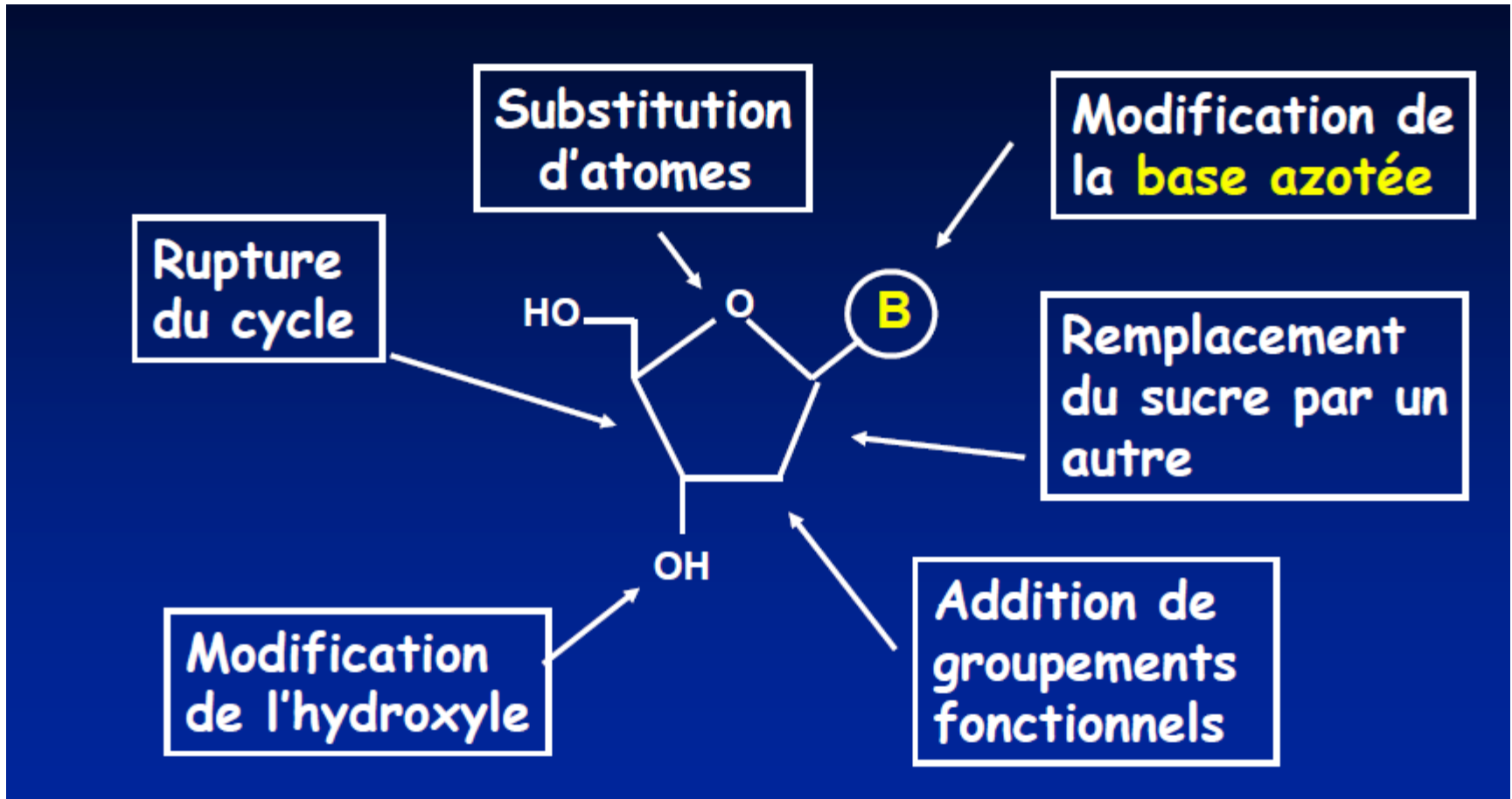
# Analogues Nucléosidiques

## Mécanisme d'action

- Importance des phosphorylations:
  - formation de molécules actives
  - effectuées par des enzymes cellulaires de concentration variable selon les étapes du cycle cellulaire et l'état d'activation de la cellule

# Analogues Nucléosidiques

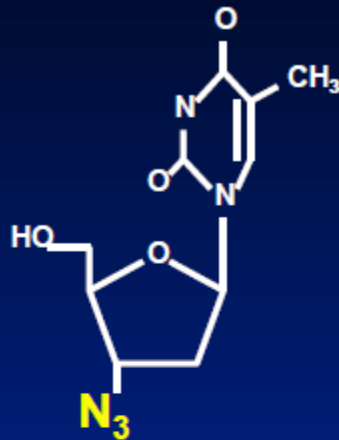
## Structure générale



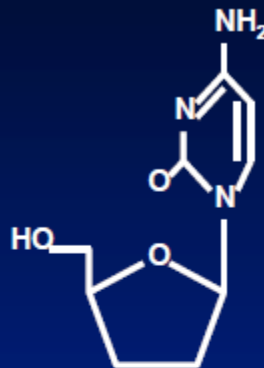
- Ils diffèrent des nucléosides naturels, purines et pyrimidiques, par l'absence du groupement hydroxyle en position 3' du désoxyribose.

# Analogues Nucléosidiques

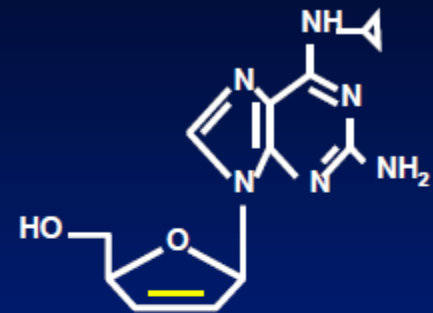
## Structure générale



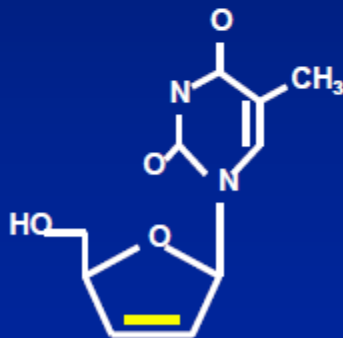
**Zidovudine (AZT)**



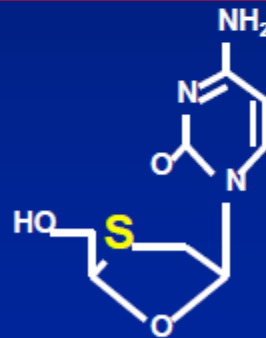
**Zalcitabine (ddC)**



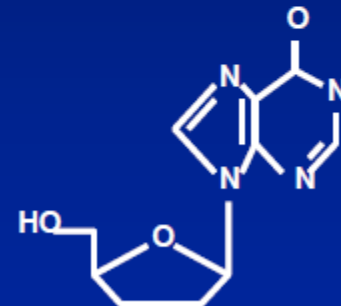
**Abacavir (ABC)**



**Stavudine (d4T)**



**Lamivudine (3TC)**

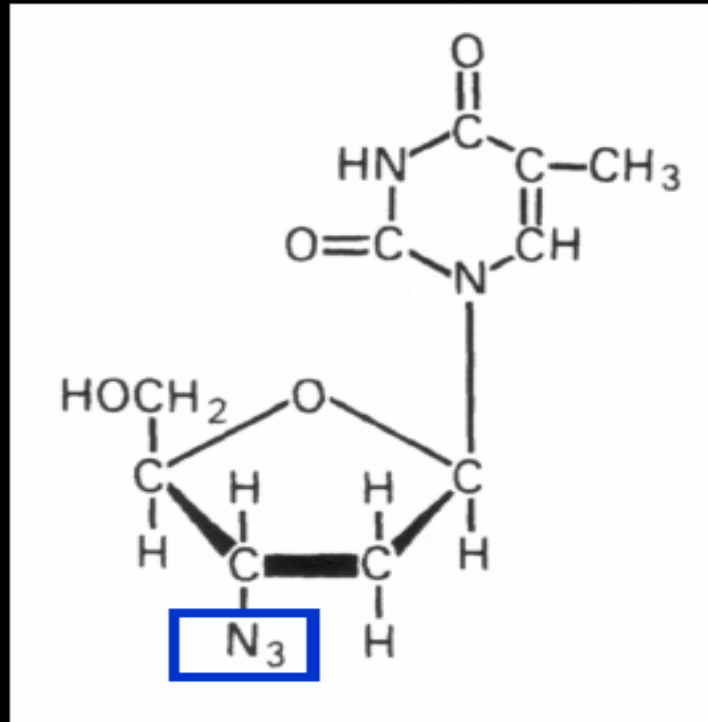


**Didanosine (ddI)**

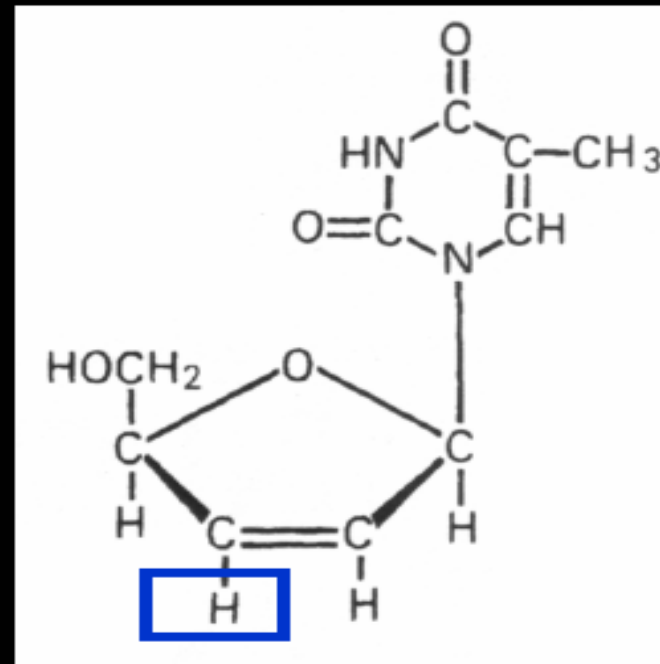
# Analogues Nucléosidiques

## Inhibition de la TI ou la Reverse Transcriptase (RT)

### Zidovudine



### Stavudine



Le groupe OH est nécessaire à la croissance de la chaîne d'ADN  
Son absence (AZT, d4T) stoppe la réplication de l'ADN

# Analogues Nucléotidiques

**Structure** : Nucléotides monophosphates artificiels

**Mode d'action** : Inhibition compétitive

Promédicaments inactifs  $\longrightarrow$  Actifs

Diphosphorylation (Kinases)

**Molécules** :

- \* **Ténofovir et son promed ténofovir disoproxyl fumarate:**  
bonne tolérance, dose unique  
indiqué en cas de co-infection VIH-VHB et en cas d'échec thérapeutique

# Analogues Non Nucléosidiques de la TI (INNTI)

## □ Mode d'action :

- Modification de conformation du site actif de l'enzyme
- Actifs seulement sur VIH-1
- In vitro: ils exercent une puissante activité anti-VIH
- Emergence rapide de résistance

## □ Molécules :

- \* Efavirenz
- \* Névirapine (1<sup>er</sup> INNTI)
- \* Etravirine

# INHIBITEURS D'INTEGRASE

□ **Mode d'action** : Blocage de l'intégration de l'ADN proviral dans l'ADN chromosomique de la cellule infectée et ainsi d'empêcher la réplication virale.

Cette intégration est divisée en plusieurs étapes, chacune pouvant être bloquée indépendamment des autres :

- 1) formation du complexe enzyme-ADN viral,
- 2) préparation des extrémités 3' de l'ADN viral double brin par l'intégrase,
- 3) import du complexe de préintégration du cytoplasme vers le noyau de la cellule infectée,
- 4) intégration de l'ADN viral dans l'ADN génomique (transfert de brin) et
- 5) réparation de l'ADN après intégration

# INHIBITEURS D'INTEGRASE

- ❑ **2 grandes familles d'inhibiteurs d'intégrase :**
  - INBI empêche la fixation de l'ADN viral sur l'intégrase et donc le "complexe de pré-intégration".
  - INSTI inhibe la fixation de l'ADN de l'hôte dans le noyau, interdisant ainsi le transfert de brin. Ce sont les seules molécules ayant fait pour l'instant la preuve d'une efficacité clinique ( MK-0518)



# INHIBITEURS D'INTEGRASE

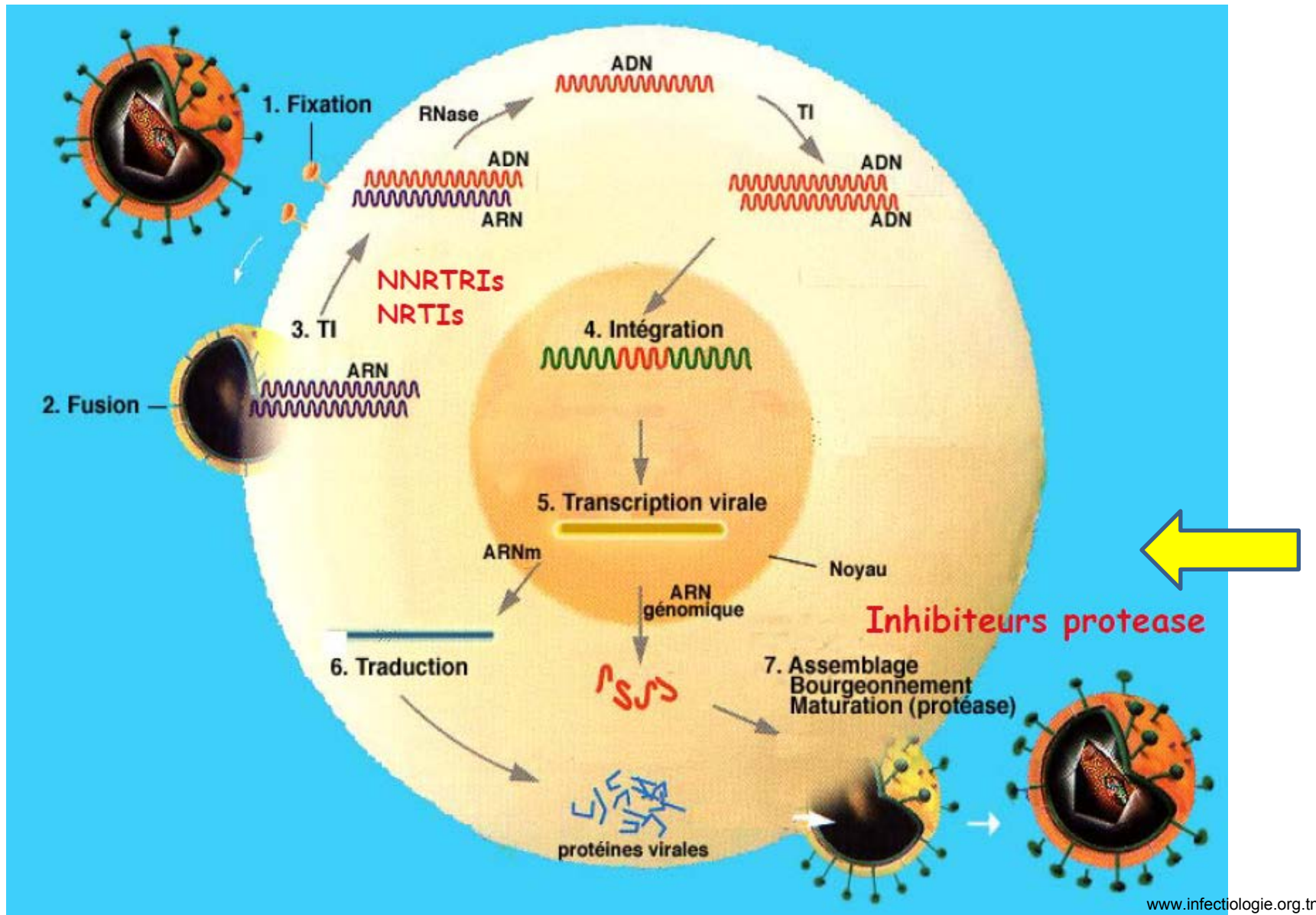
- ❑ Raltegravir (MK0518, composé dérivé du naphthyridine carboxamide),
- ❑ L'elvitegravir (GS9137, dérivé de l'acide dihydroquinoléine-3-carboxylique), développé par le laboratoire Gilead

# INHIBITEURS D'INTEGRASE

## ❑ **Raltégravir** : Isentress (MK-0518) (Octobre 2007)

- La molécule très puissante: atteindre une charge virale indétectable plus rapidement qu'avec une trithérapie comprenant de l'éfavirenz.
- Excellente diffusion : le système nerveux central et le tractus génital
- Efficacité prouvée contre le VIH-2, contrairement aux INNT

# ETAPES FINALES DE REPLICATION DU VIH

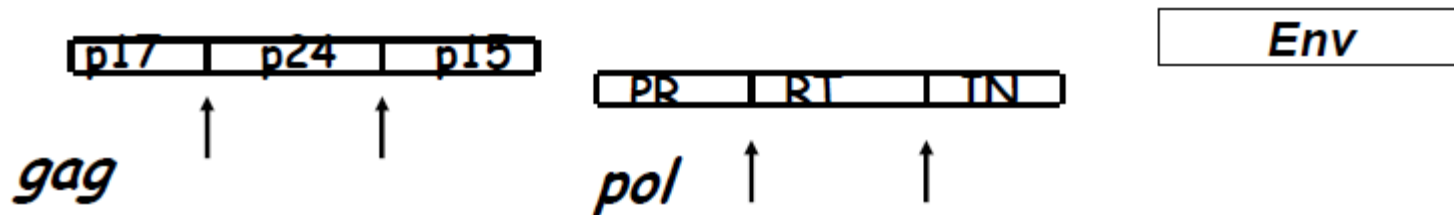


# INHIBITEURS DE PROTEASES

- Saquinavir-HGC, (Invirase® , 1995)
- Ritonavir, RTV (Norvir® 1996)
- Indinavir, IDV (Crixivan® 1996)
- Nelfinavir, NFV (Viracept® 1997)
- Saquinavir-SGC, (Fortovase® 1997)
- Amprenavir APV (Agenerase® 1999)
- Lopinavir/r, LPV/r (Kaletra® 2000)
- FosAmprenavir (Telzir® 2003)
- Atazanavir, ATV (Reyataz® 2004)
- Tipranavir, TPV (Aptivus ® 2005)
- Darunavir, TMC114

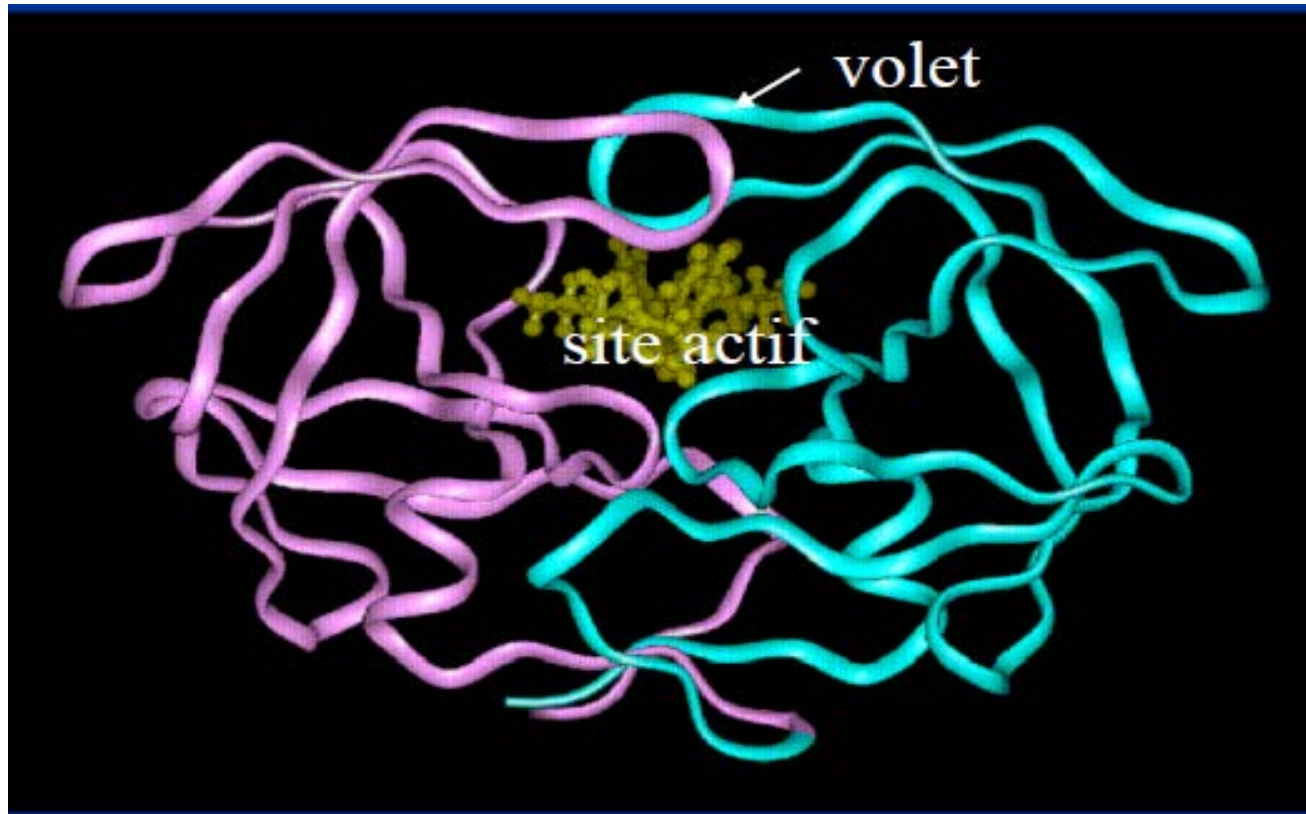
# LA PROTEASE

- ❑ Rôle : clivage des polyprotéines



- ❑ 1<sup>er</sup> temps : **Autoclivage** pour se libérer clivage de la polyprotéine gag-pol (flèches : sites de clivages)
- ❑ Inhibition du site actif par les anti-protéases ( la protéine env est clivée par les protéases cellulaires)

# Un inhibiteur de protéase fixé sur son site d'activité



Les inhibiteurs miment le substrat naturel de l'enzyme  
➔ Liaison compétitive sur le site actif de l'enzyme <sup>4-7</sup>

# DIFFERENTES MOLECULES ANTI-RETROVIRALES

Inhibiteurs nucléos(t)idiques Transcriptase inverse	Inhibiteurs non nucléosidiques Transcriptase inverse	Inhibiteurs de la protéase
<ul style="list-style-type: none"><li>- AZT (Rétrovir)</li><li>- D4T (Zérit)</li><li>- Ddl (Videx)</li> <li>-3TC (Epivir)</li><li>-FTC (Emtriva)</li> <li>- Abacavir (Ziagen)</li><li>-Ténofovir (Viréad)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Névirapine (Viramune)</li><li>- Efavirenz (Sustiva)</li> <li>- Etravirine (Intelence)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Ritonavir (Norvir) (booster)</li> <li>- Saquinavir (Invirase)</li><li>- Indinavir (Crixivan)</li><li>- Fosamprenavir (Telzir)</li><li>- Atazanavir (Reyataz)</li><li>- Lopinavir+ ritonavir (Kaletra)</li><li>- Tipranavir (Aptivus)</li><li>- Darunavir (Prezista)</li></ul>

**Inhibiteur de fusion : T20-Enfuvirtide (Fuzeon)**

**Inhibiteur de l'intégrase: Raltégravir (Isentress)**

**Inhibiteur de CCR5: Maraviroc (Celsentri)**

# CONCLUSION

## ❑ **Traitement antirétroviral possède des limites:**

- activité non virucide
- émergence rapide de mutants résistants

**MAIS** une amélioration du pronostic de la maladie et de la qualité de vie des patients