

ANTIVIRAUX ET RESISTANCE AUX ANTIVIRAUX

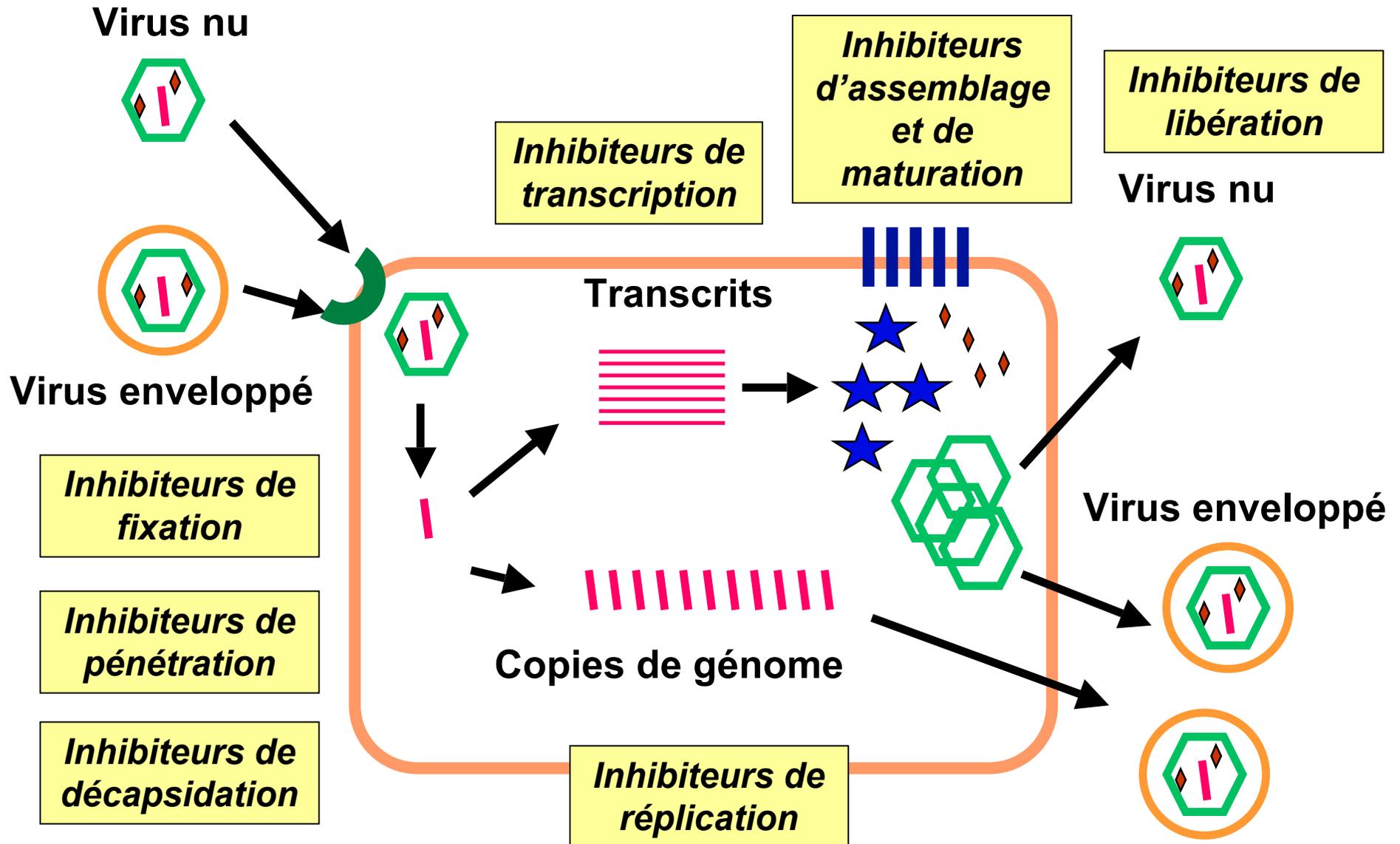
Agnès Gautheret-Dejean

DIU Pathologies infectieuses :
prévention, vaccination, traitement 2019

Particularités de la chimiothérapie antivirale

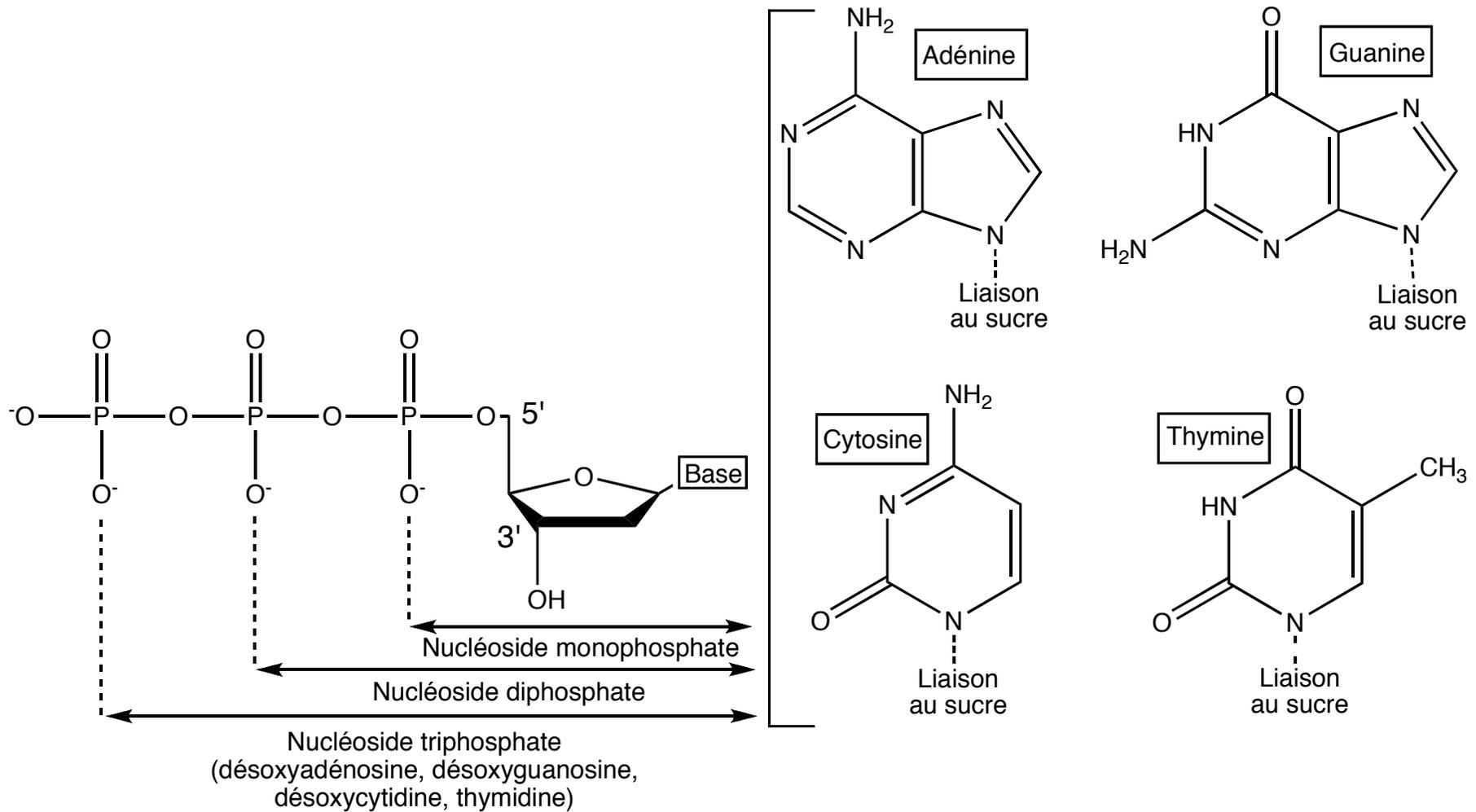
- Les antiviraux ciblent la multiplication intracellulaire du virus
- Molécules virostatiques
- Interactions fortes virus-cellule \Rightarrow cytotoxicité
- Latence virale :
 - forme épisomale
 - intégration du génome viral au génome cellulaire
- Variabilité virale \Rightarrow mutations de résistance

Cibles de la chimiothérapie antivirale sur la multiplication du virus dans la cellule cible

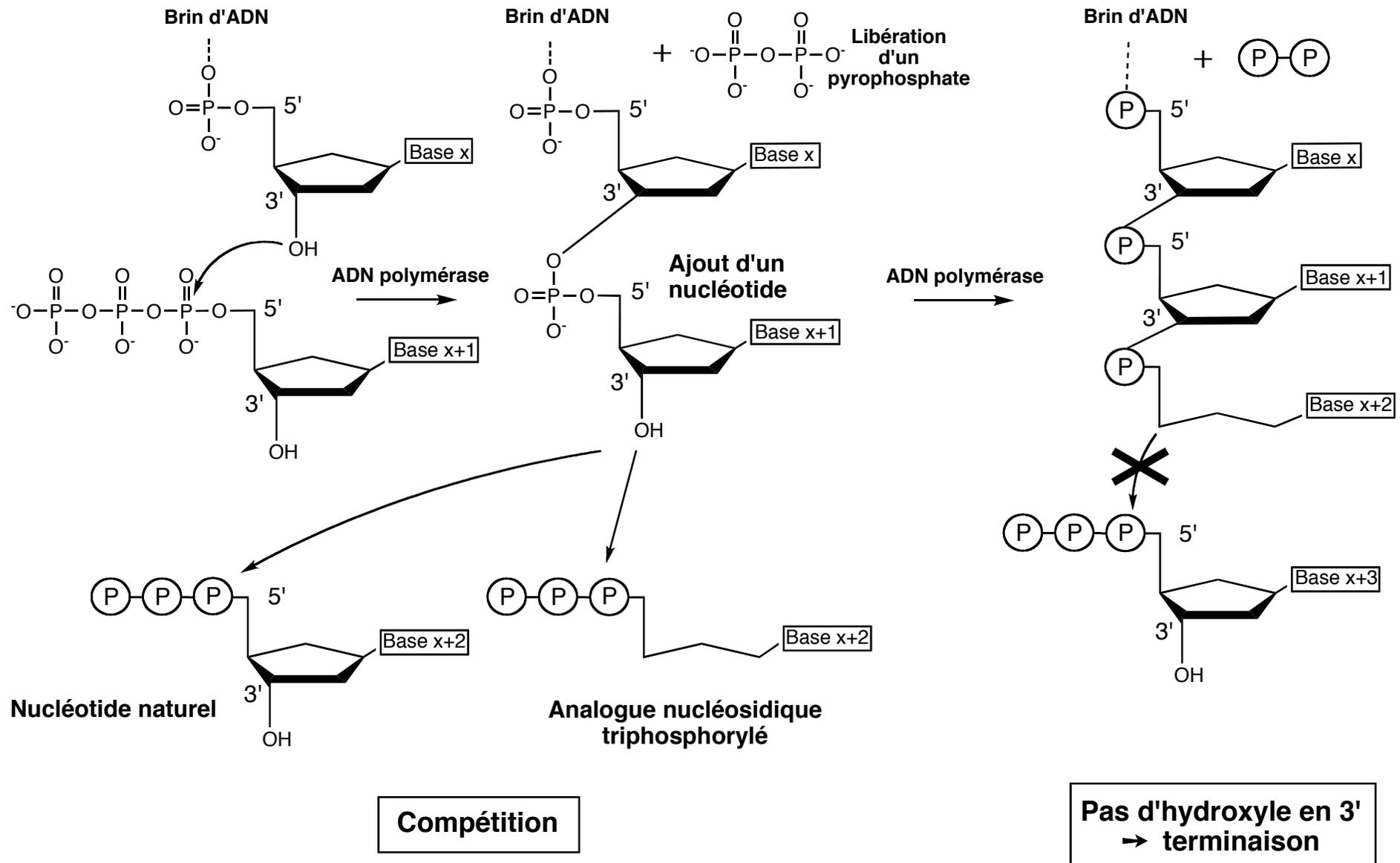


Structure et nomenclature des nucléotides naturels

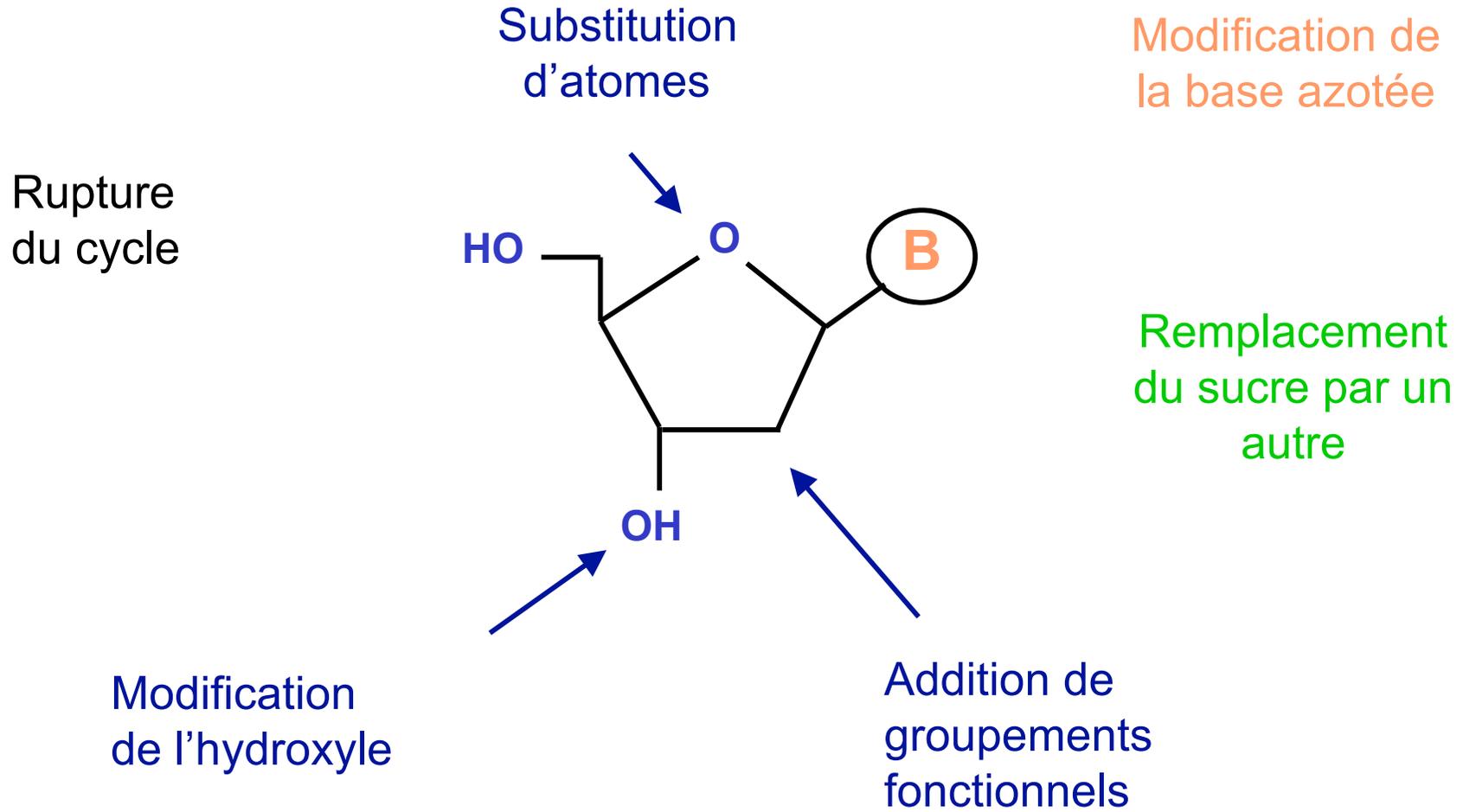
(d'après Guedj, Virologie mars 1999)



Synthèse de l'ADN : schéma de l'addition d'un nucléotide et mécanismes d'inhibition par les analogues nucléosi(ti)diques

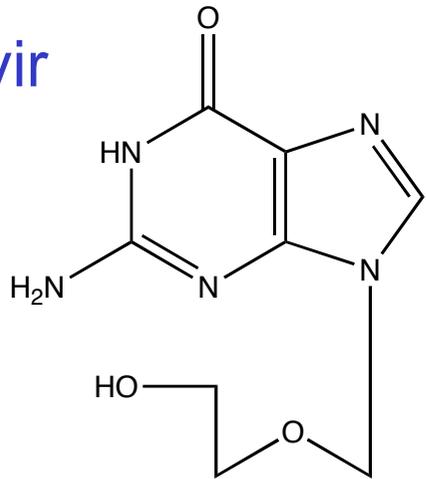


Structure générale des analogues nucléosi(tu)diq(u)es

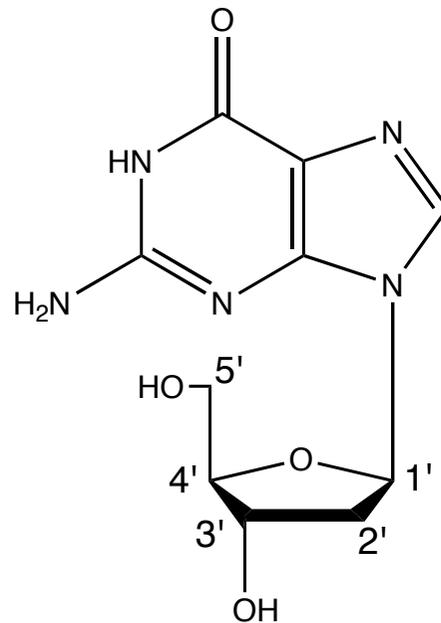
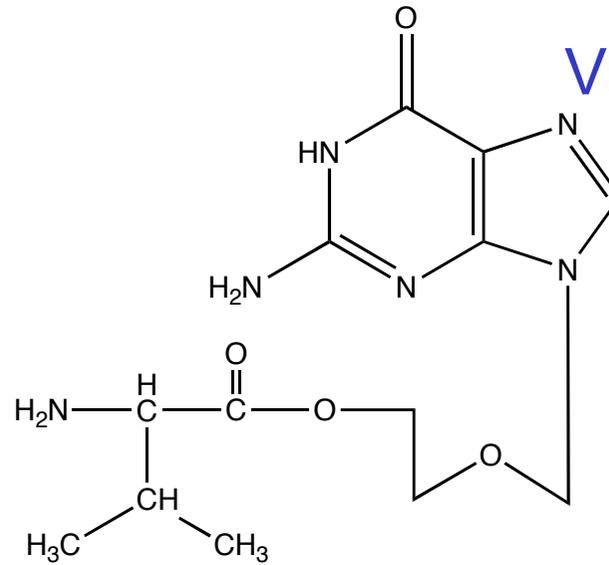


Antiviraux actifs sur les herpesvirus

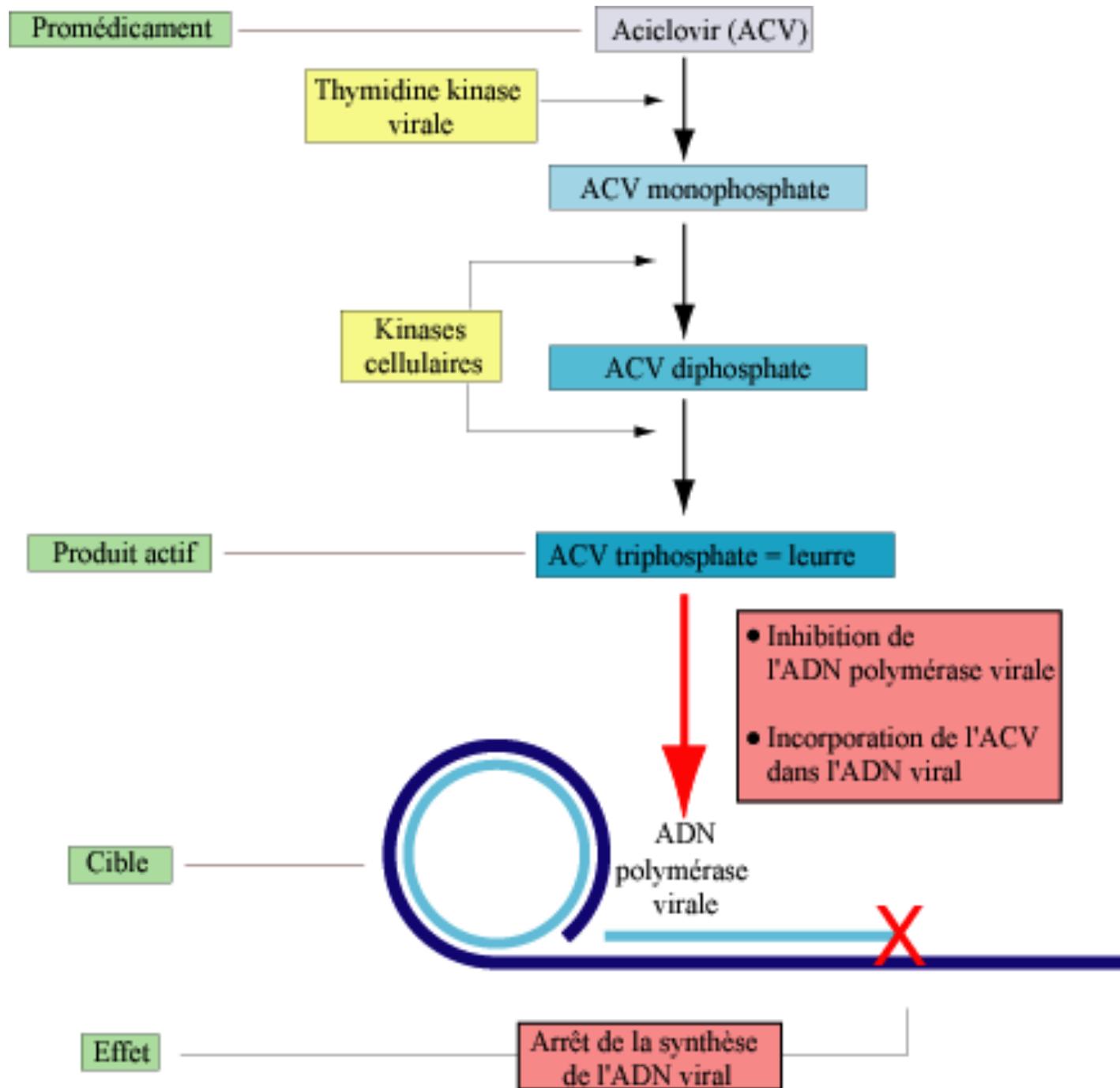
Aciclovir



Valaciclovir

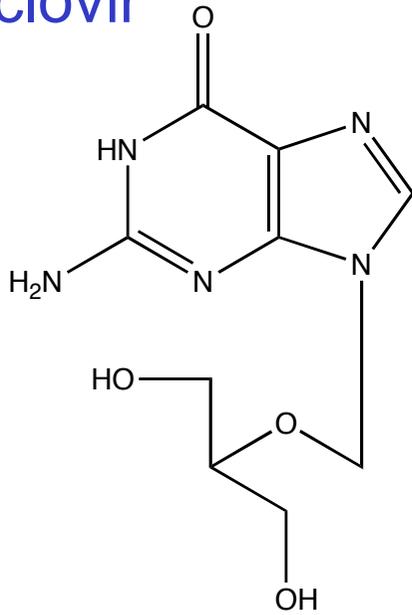


Désoxyguanosine

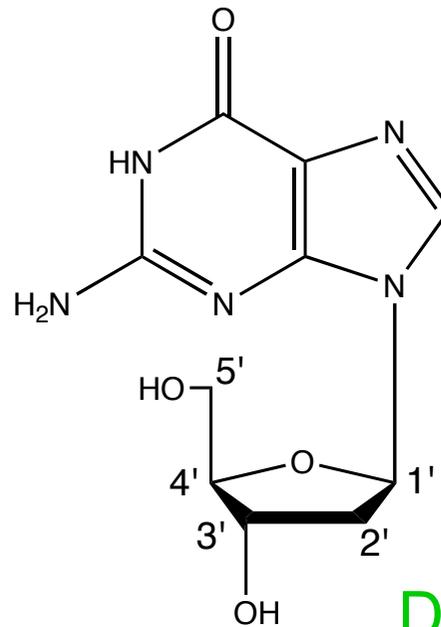
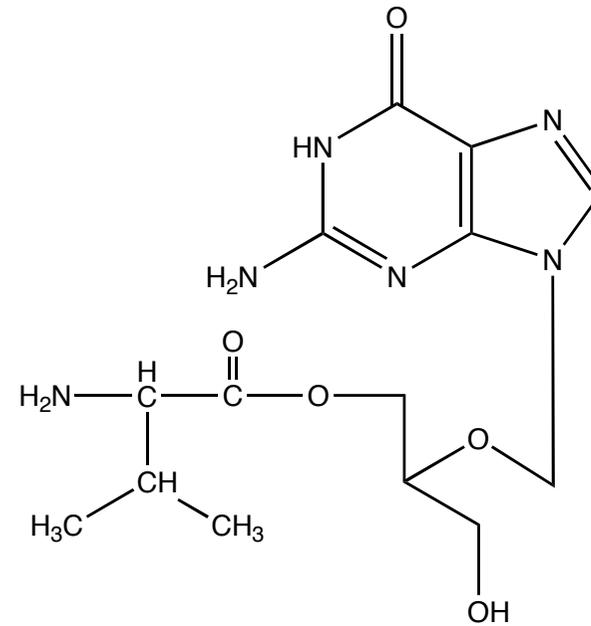


Antiviraux actifs sur les herpesvirus

Ganciclovir

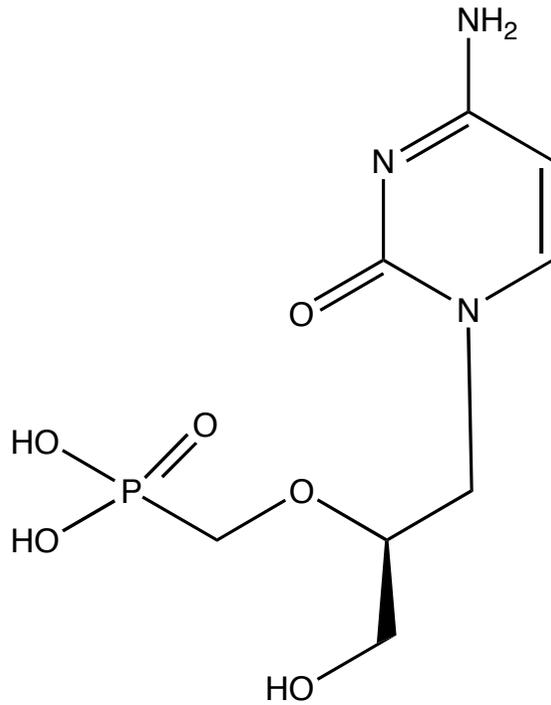


Valganciclovir

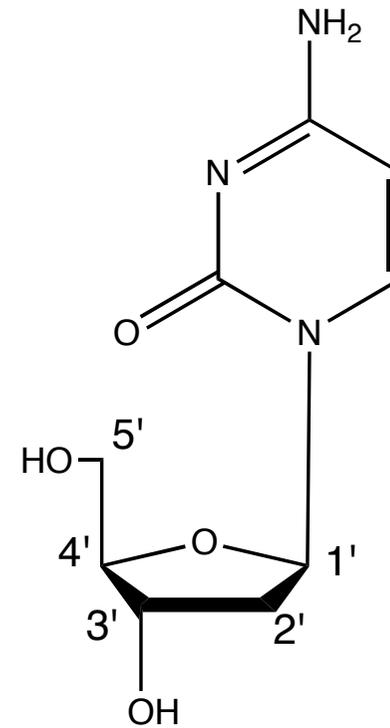


Désoxyguanosine

Antiviraux actifs sur les herpesvirus

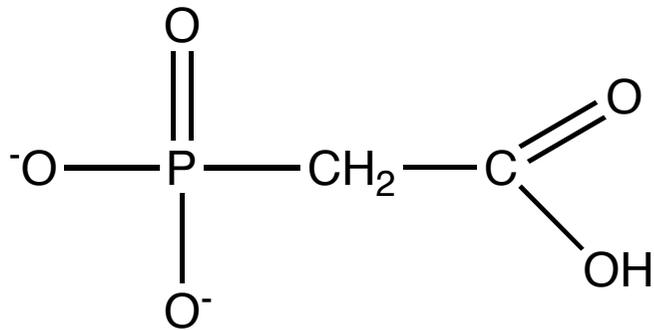


Cidofovir
(HPMPC)

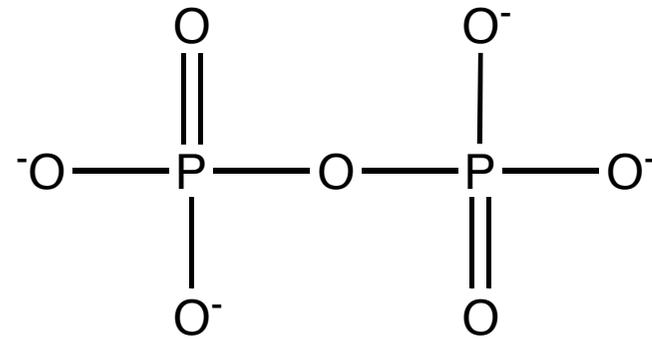


Désoxycytidine

Antiviraux actifs sur les herpesvirus

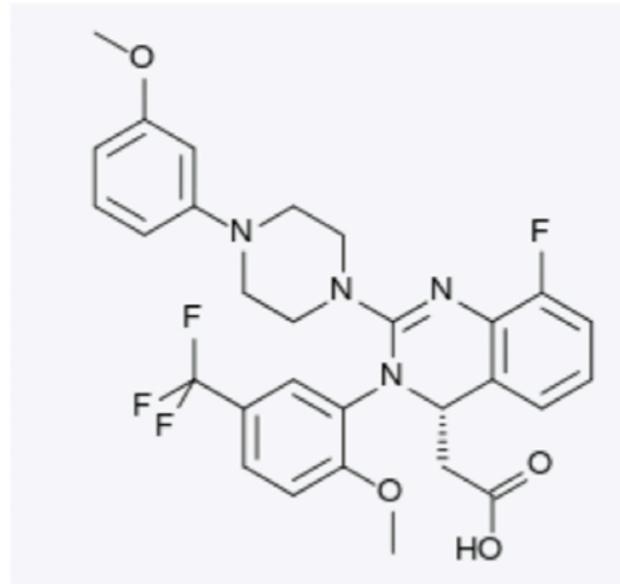


Acide phosphonoformique



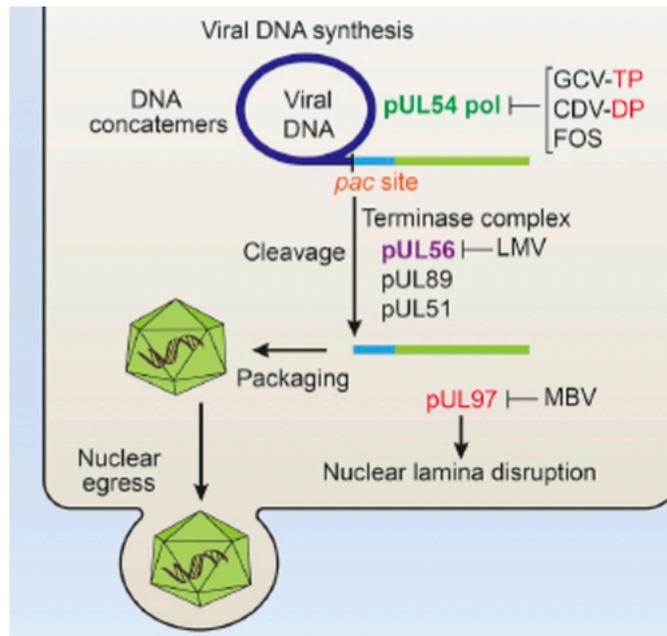
Pyrophosphate

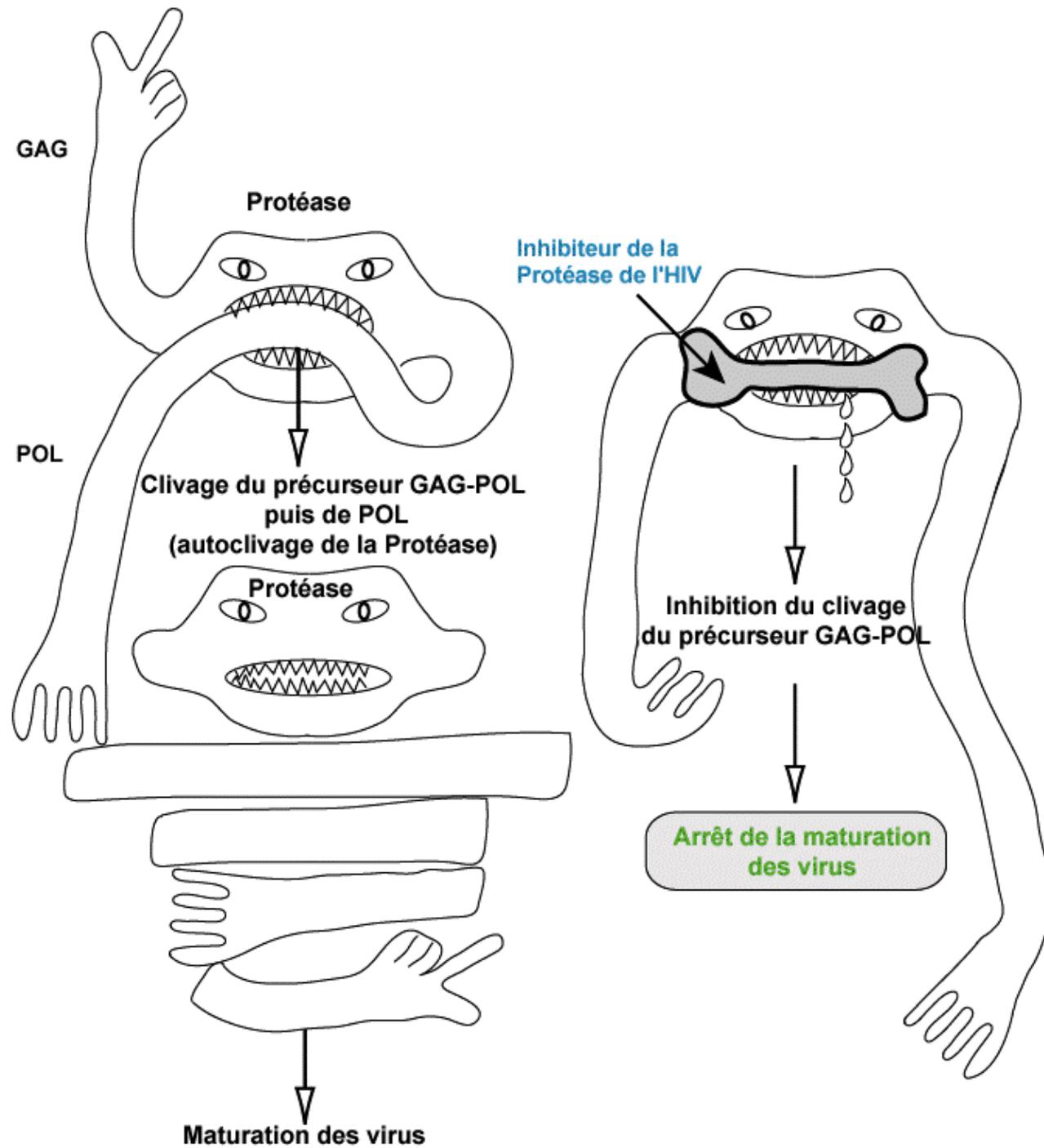
Antiviraux actifs sur le cytomégalovirus



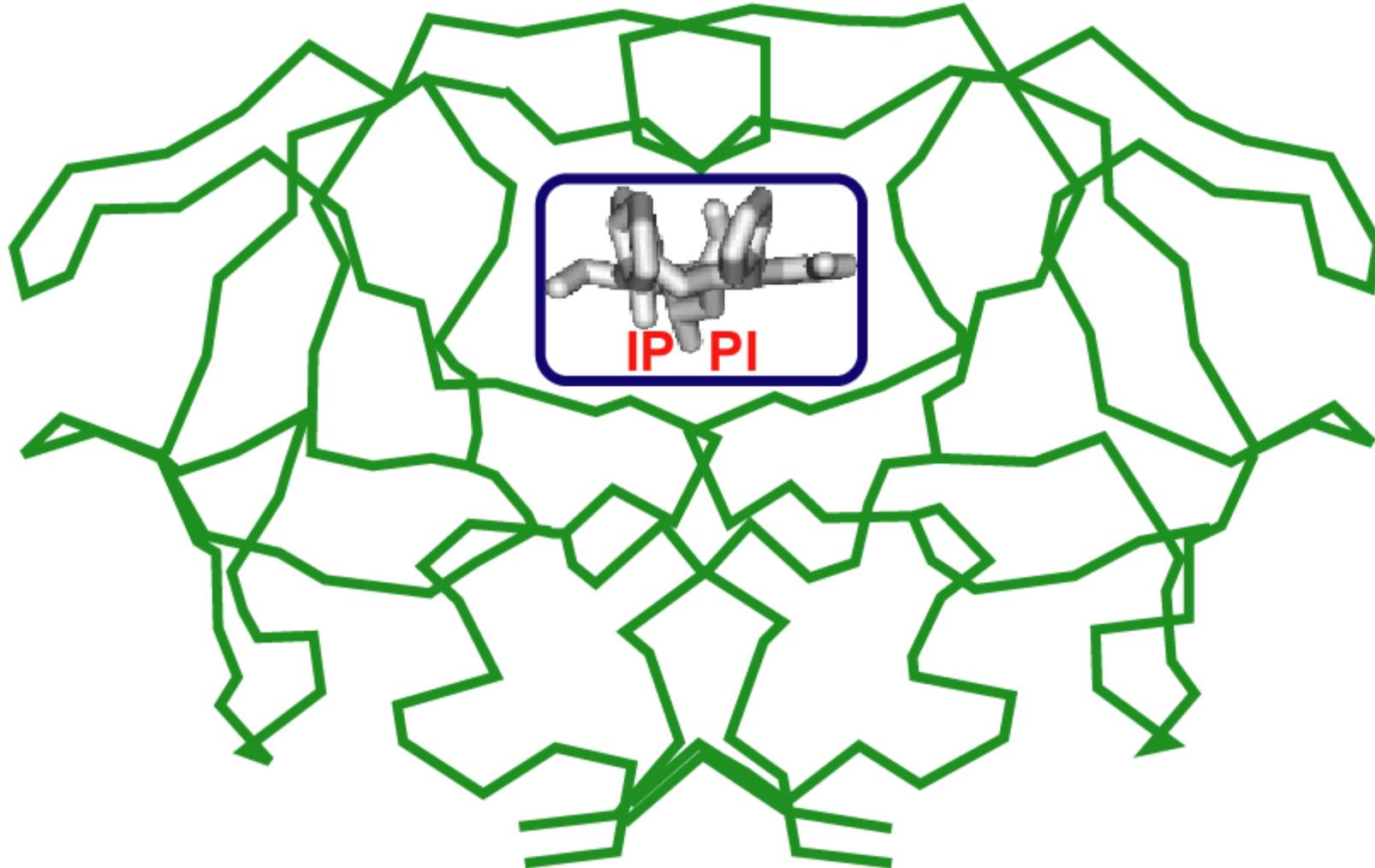
Letermovir

Inhibiteur du complexe terminase
pUL56, pUL89 et pUL51

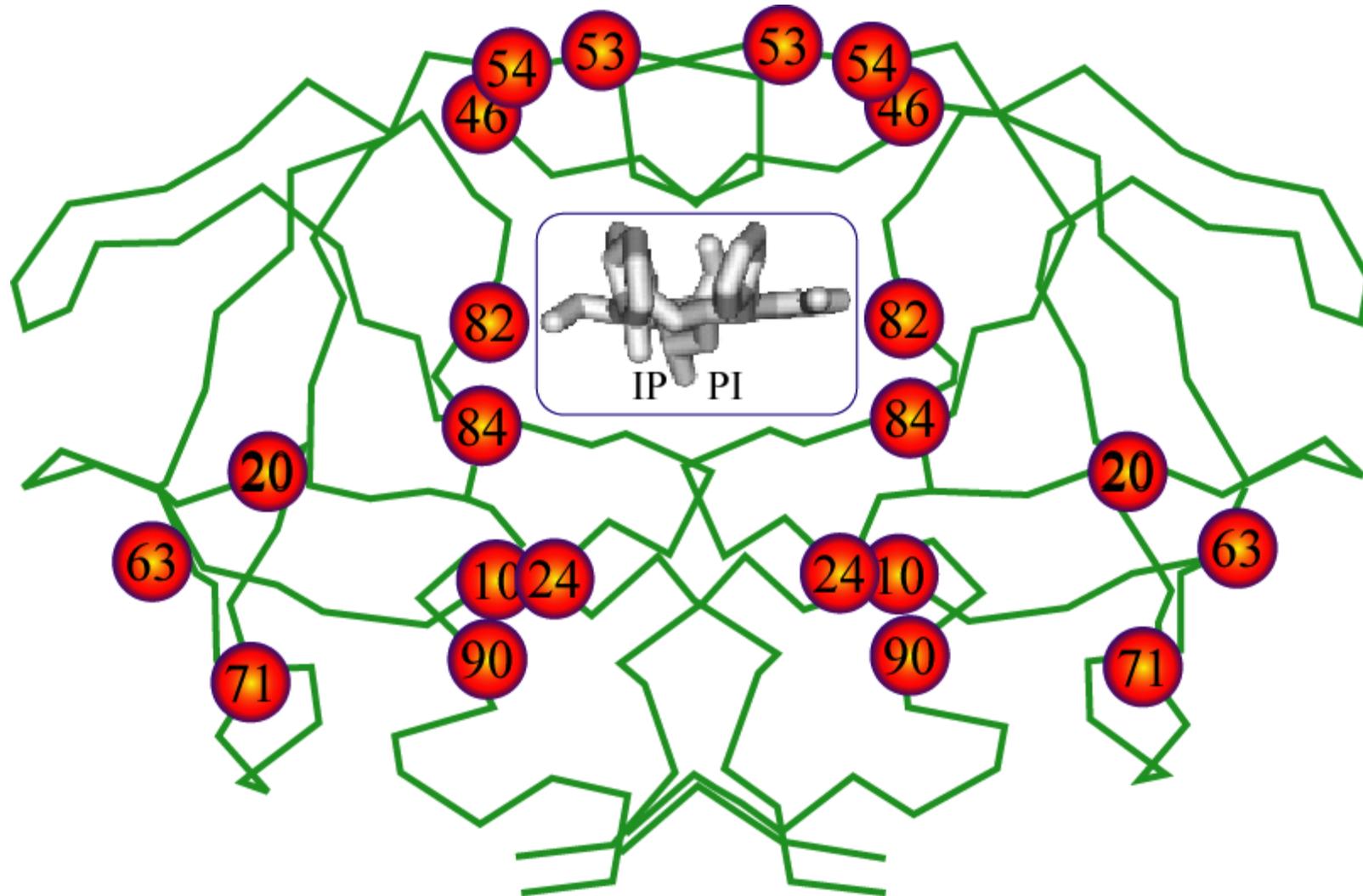




Inhibiteur de protéase



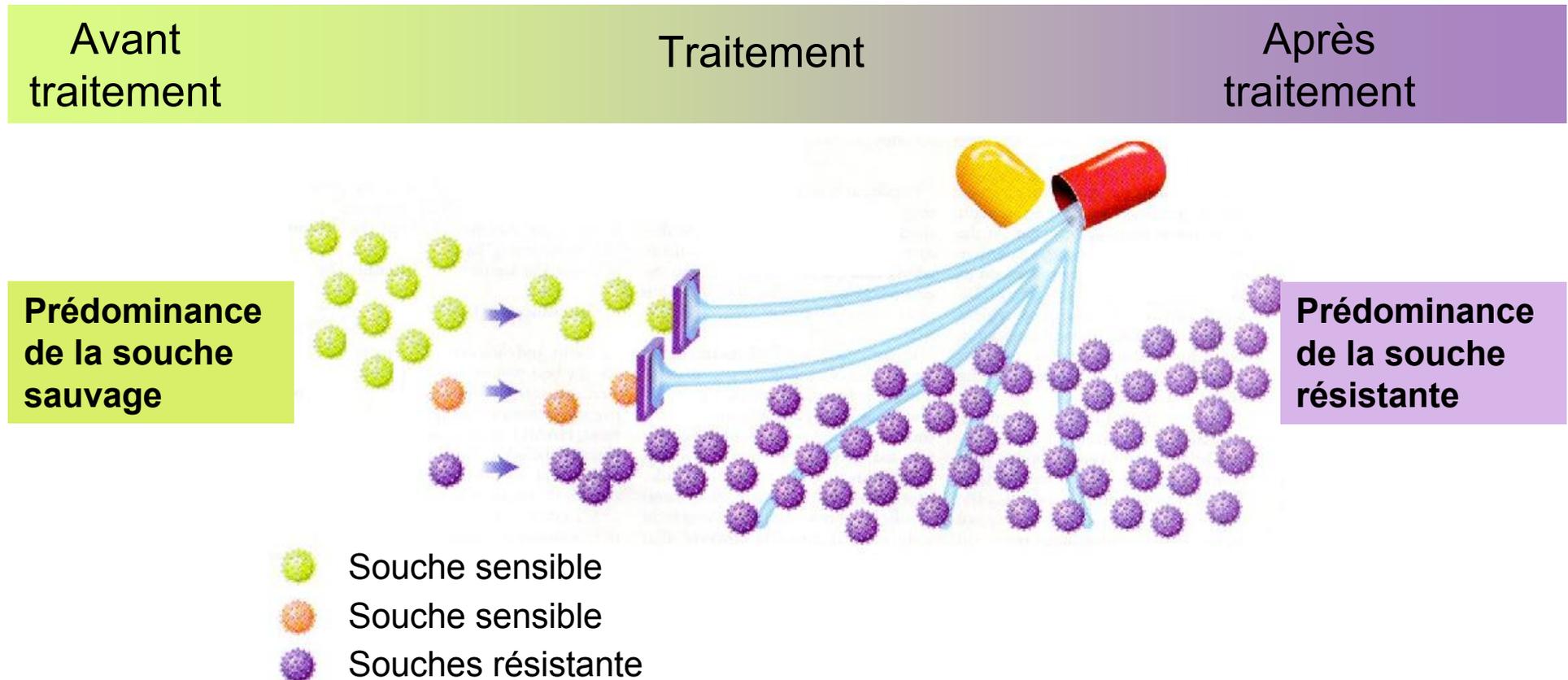
Mutations de résistance aux inhibiteurs de protéase (IP/PI)



Mécanismes de résistance aux antiviraux

- Mécanisme viral de résistance aux antiviraux
 - Résistance par mutations des gènes cibles des antiviraux : ADN polymérase, protéase, intégrase,...
 - Résistance par mutations des gènes d'activation des antiviraux : thymidine kinase, ganciclovir kinase
- Mécanisme indirect de résistance aux antiviraux
 - Activation défectueuse des analogues nucléosidiques/nucléotidiques par les enzymes cellulaires
 - Efflux des antiviraux par pompes membranaires

Emergence de souches résistantes



Réplication virale en présence d'antiviral

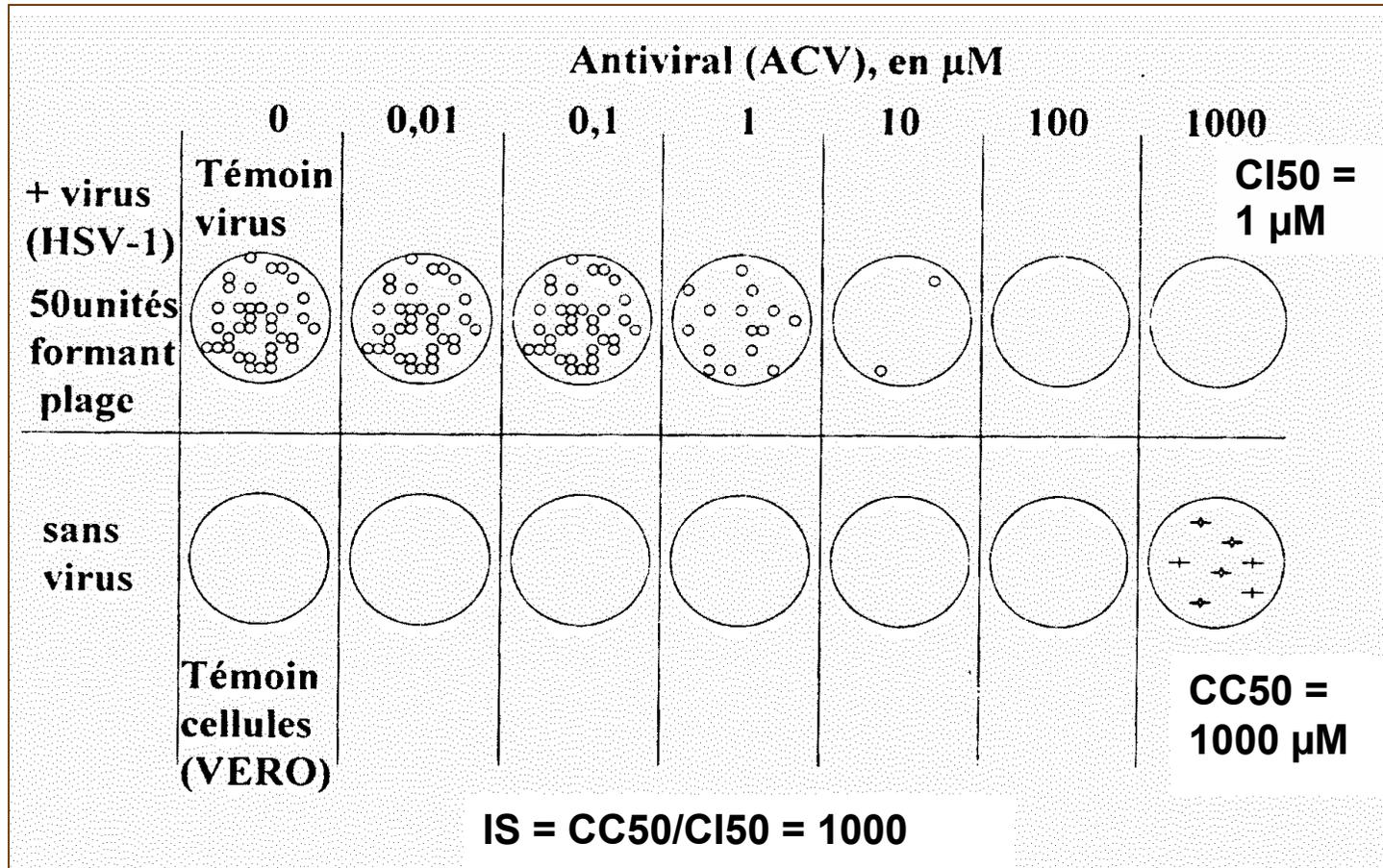
⇒ Mutations +/-favorables

⇒ Sélection de souche résistante

Immunodépression, charge virale élevée, traitement prolongé

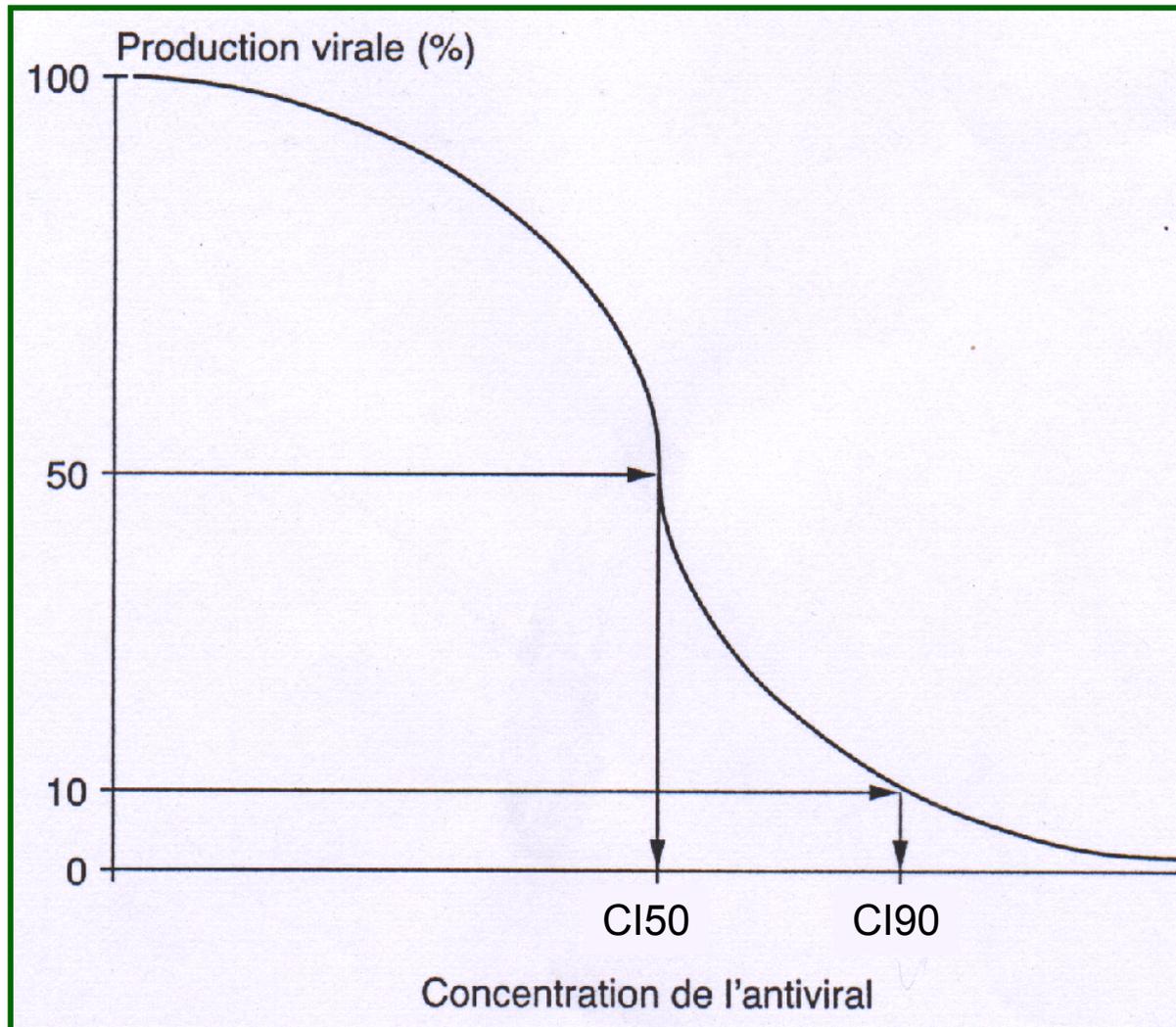
II – MESURE D'UNE ACTIVITÉ ANTIVIRALE

Antivirogramme



Détermination de la concentration inhibitrice 50% (CI50) de l'aciclovir sur une souche d'HSV-1 sensible en culture de cellules Vero par la méthode de réduction des plages.

CI50 : concentration inhibitrice 50% ; CC50 : concentration cytotoxique 50% ; IS : index de sélectivité
(V. Maréchal, M. Segondy et J.C. Nicolas, Les Herpèvirus humains, Clinique/Biologie/Diagnostic, Collection OPTION BIO, Elsevier, Paris 1999)



Calcul de la CI50 et de la CI90

La CI50 correspond à la concentration en antiviral permettant la réduction de 50% de la production virale. La CI90 correspond à la concentration en antiviral permettant la réduction de 90% de la production virale.

Méthodes de mesure de la multiplication :

- Quantification d'un effet cytopathique
- Quantification de protéine virale
- Quantification du génome viral
- Quantification du développement d'une coloration

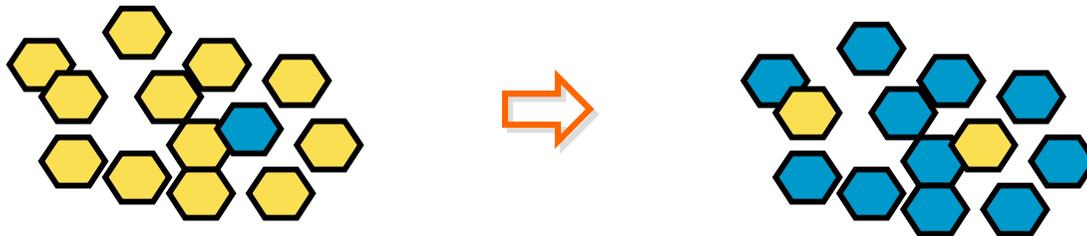
III – BUTS D'UN TRAITEMENT ANTIVIRAL

- **Traitement prophylactique**
 - Pour éviter la réactivation d'un virus (HSV, CMV, VHB)
 - Pré-exposition pour éviter l'infection d'un sujet, pris avant l'exposition (VIH)
 - Post-exposition pour éviter l'infection d'un sujet après l'exposition (VIH)
- **Traitement pré-emptif**
 - Pour éviter l'expression clinique de la multiplication d'un virus (HSV, CMV, EBV)
- **Traitement curatif**
 - Pour éliminer un virus de l'organisme (grippe, VHC)
 - Pour réduire les symptômes associés à l'infection (grippe)
 - Pour retarder l'évolution d'une infection chronique (VIH, VHB)

IV – STRATEGIES THÉRAPEUTIQUES

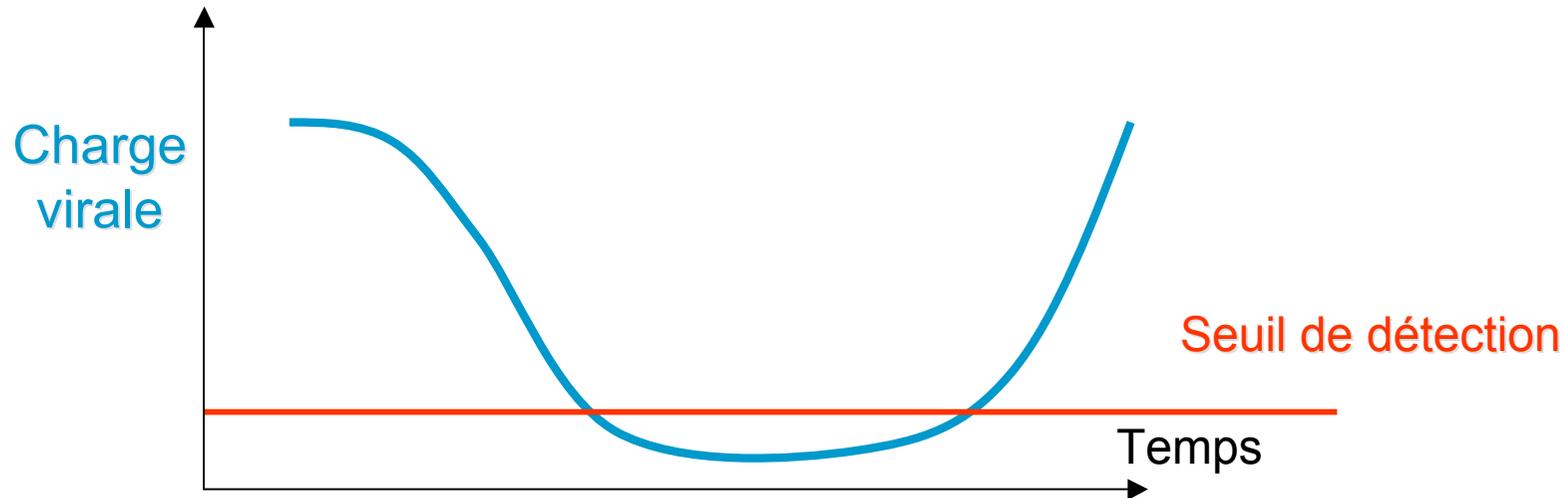
- **Monothérapie**
 - Virus à ADN, génétiquement stable (HSV, VZV, CMV)
 - Virus à l'origine d'infection aiguë (grippe)
- **Associations thérapeutiques**
 - Virus génétiquement très variables (VIH, VHC)
 - Virus à l'origine d'infections chroniques (VIH, VHC)
 - Cibler différentes étapes du cycle de multiplication
 - Bloquer au maximum une des étapes

⇒ Eviter l'émergence de virus résistants



V – RESISTANCE AUX ANTIVIRAUX

- Suivi virologique du traitement



- Résistance clinique
- Quand suspecter une résistance virologique ?

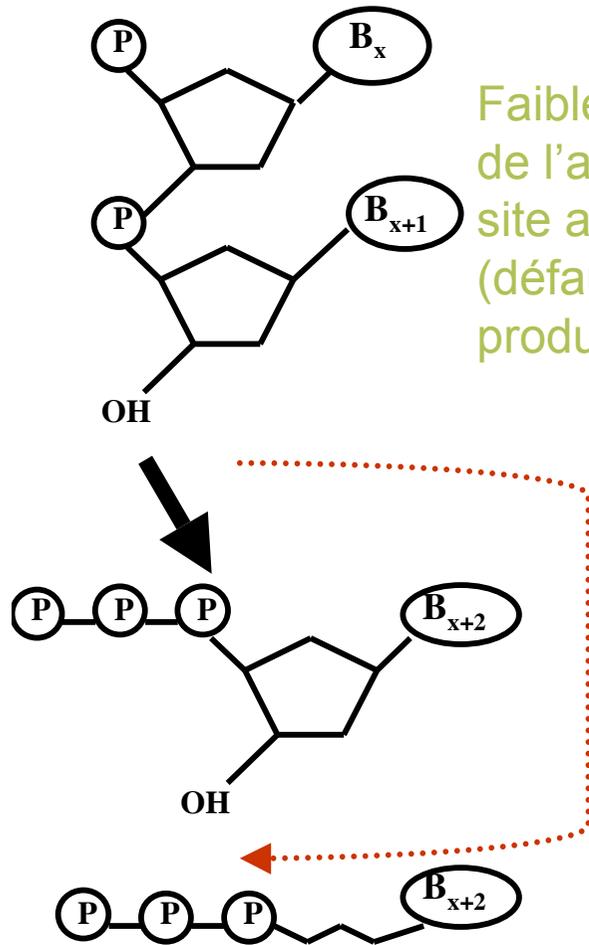
Après avoir vérifié

- ① Que le patient prend le traitement (prises, doses) : **compliance**
- ② Que la dose absorbée est disponible (absorption, métabolisme, interactions médicamenteuses) : « **pharmacocinétique** »

Mécanismes de résistance aux analogues nucléosidiques

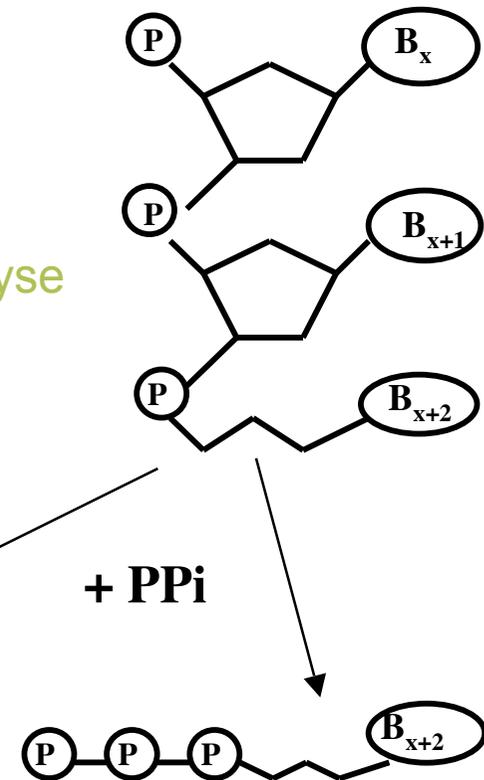
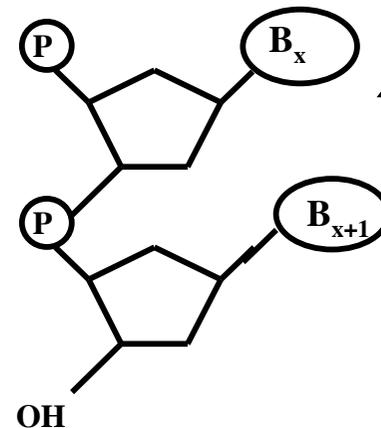
Mutation d'enzyme de phosphorylation

Mutation d'ADN polymérase



Faible concentration de l'analogue dans le site actif de l'enzyme (défaut d'accès ou de production)

Elimination de l'analogue après incorporation (pyrophosphorolyse ou ATP-lyse)



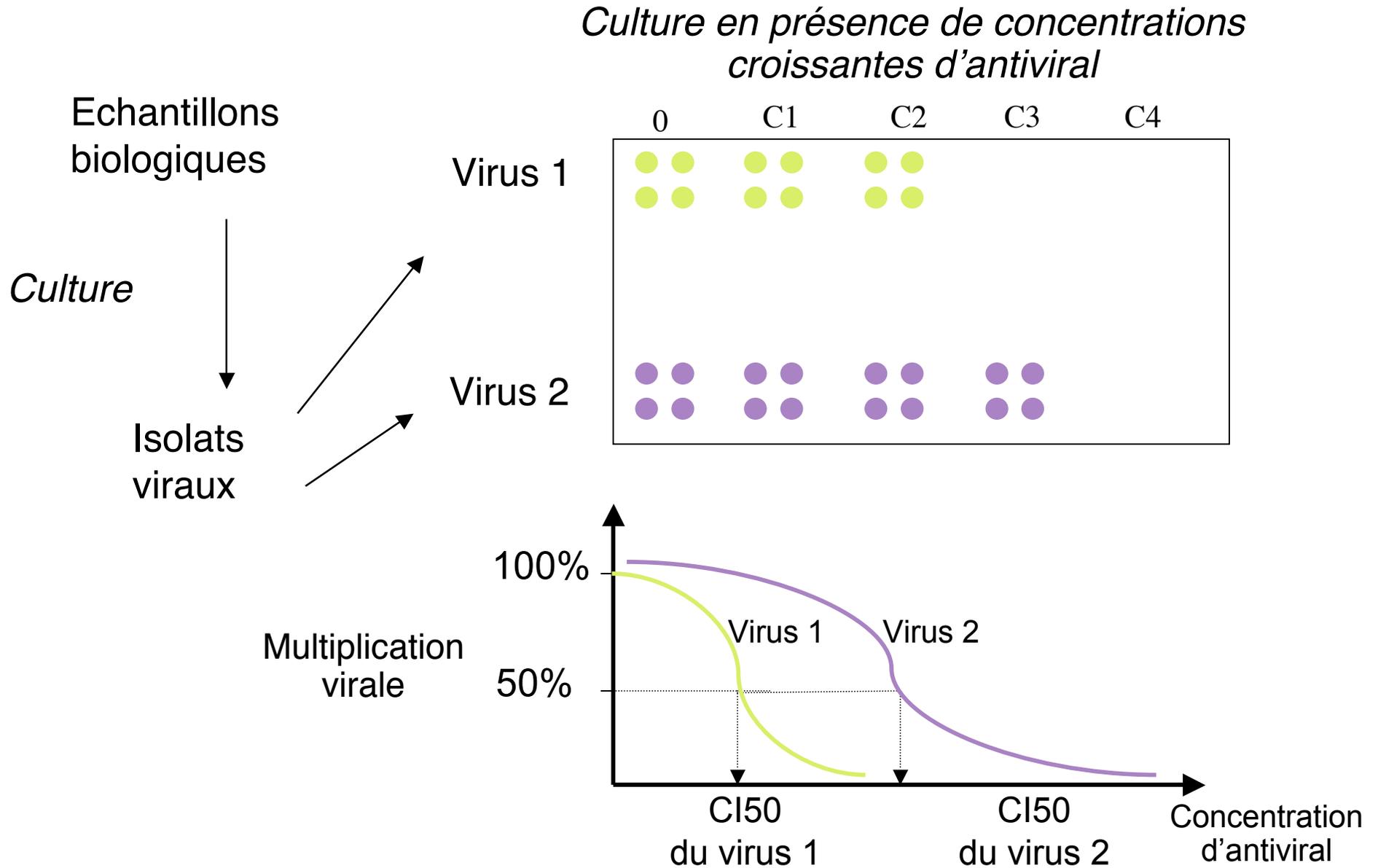
Evaluation de la résistance aux antiviraux au laboratoire

- **Tests génotypiques** détermination de la séquence nucléotidique de la souche du patient pour le/les gène(s) impliqués dans l'activité de l'antiviral

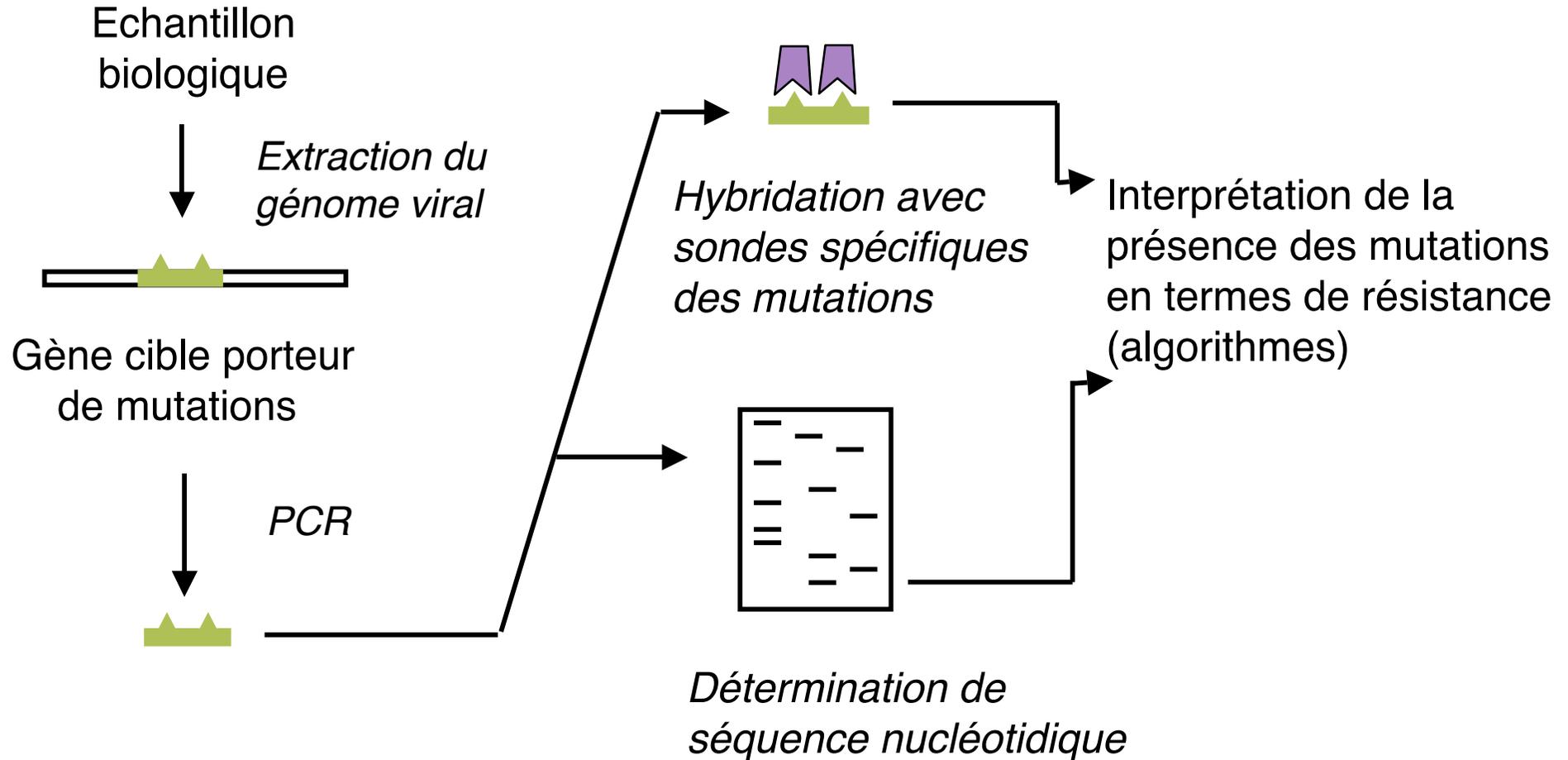
- **Tests phénotypiques** détermination de la CI50 de la souche du patient par rapport à une souche dite « sauvage » = sensible

Résistance si CI50 souche patient
> 4 x CI50 souche « sauvage »

Sensibilité et résistance aux antiviraux



Détection génétique de la résistance



Construction des algorithmes

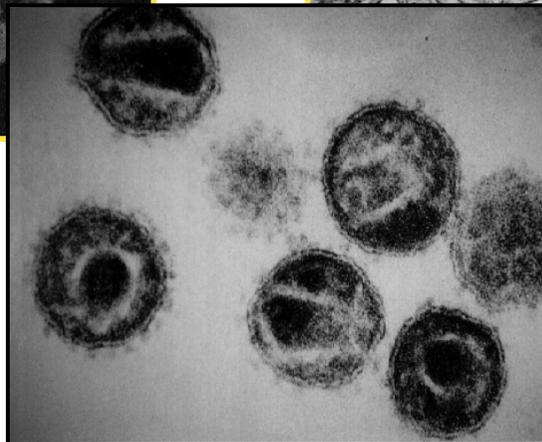
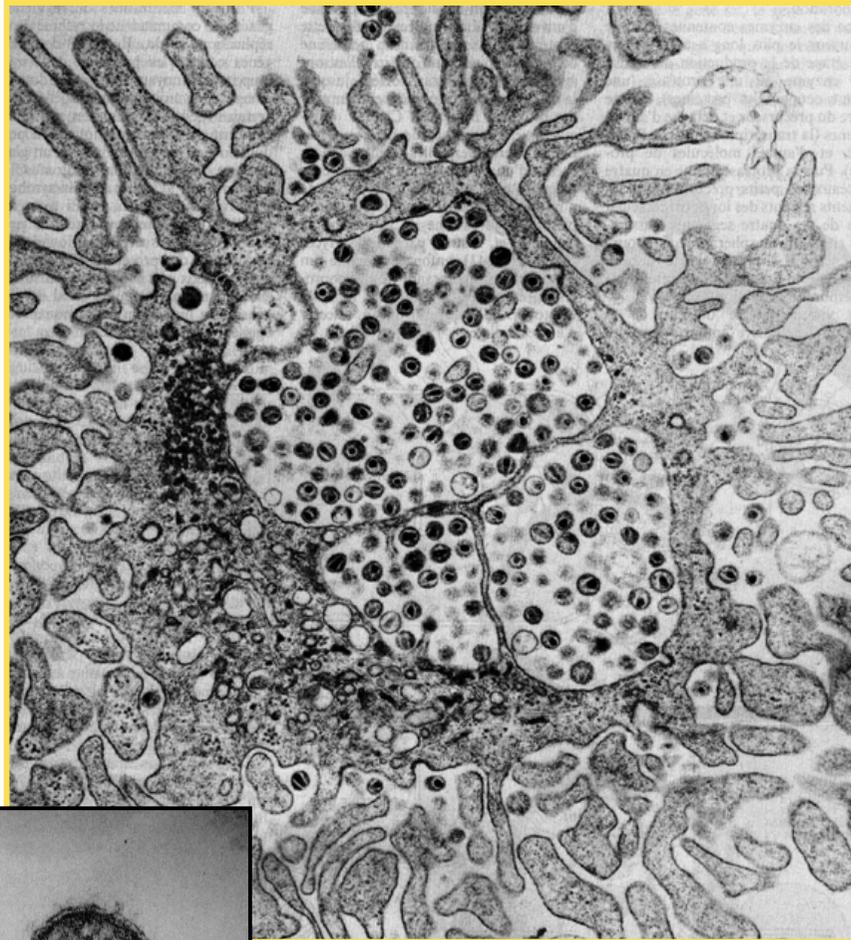
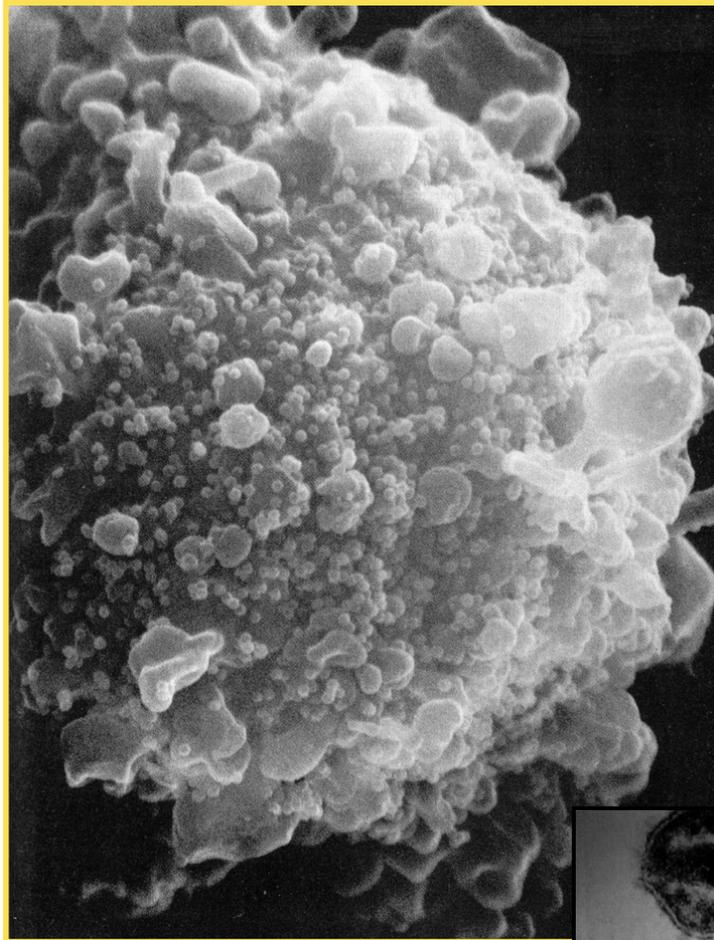
- **Données expérimentales**

- Isolement de virus chez les sujets en échec thérapeutique
- Sélection de mutants résistants au laboratoire
- Analyse du polymorphisme génétique
- Expériences de transfert de marqueur génétique
- Tests fonctionnels enzymatiques
- Analyse structurale des enzymes cibles

- **Données observationnelles**

- Etude de cohortes de malades traités
- Corrélation bio-statistiques entre la réponse clinique et les mutations détectées

Lymphocyte infecté par du VIH et virion



STRUCTURE SCHEMATISEE DES VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE

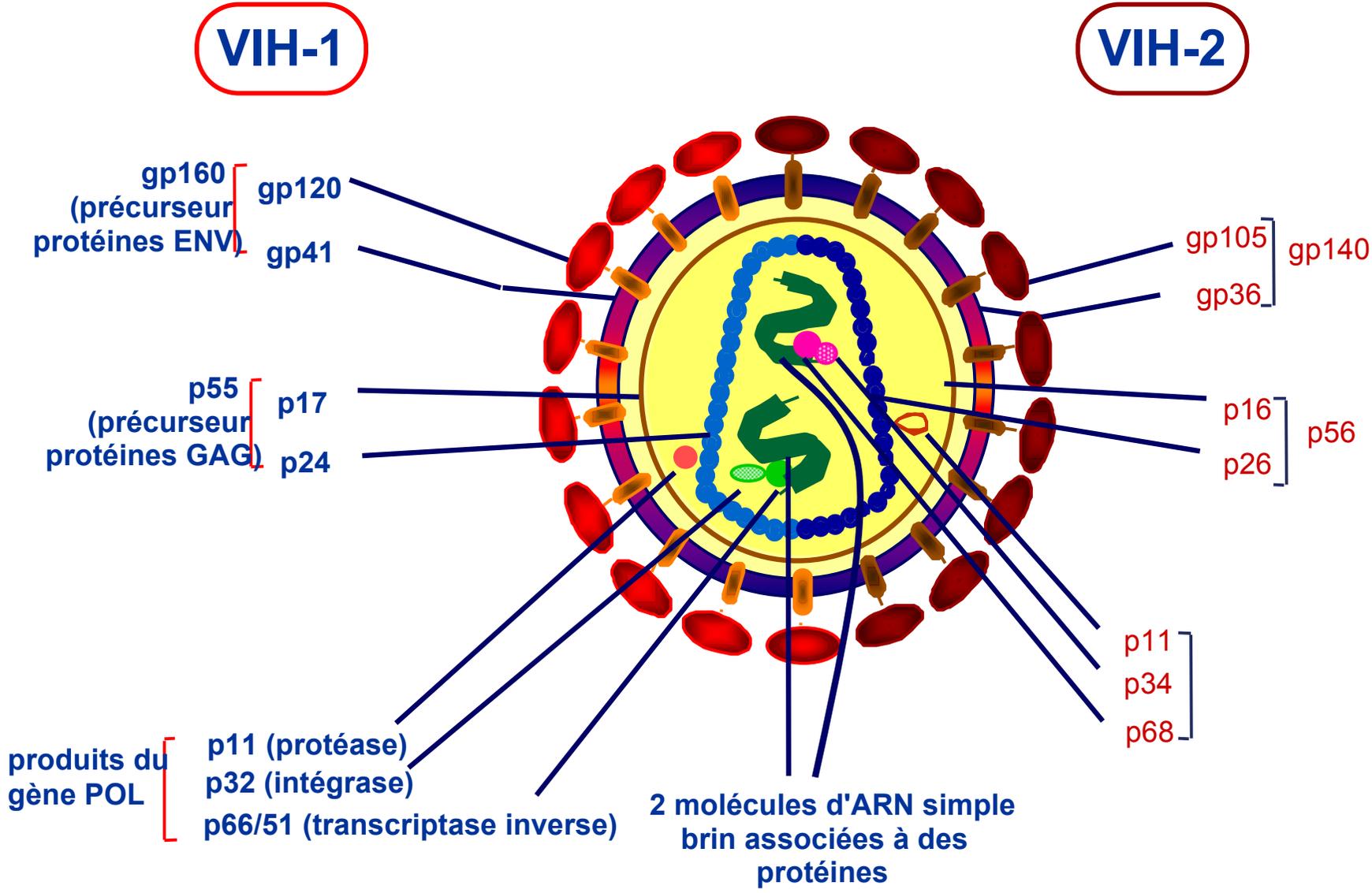
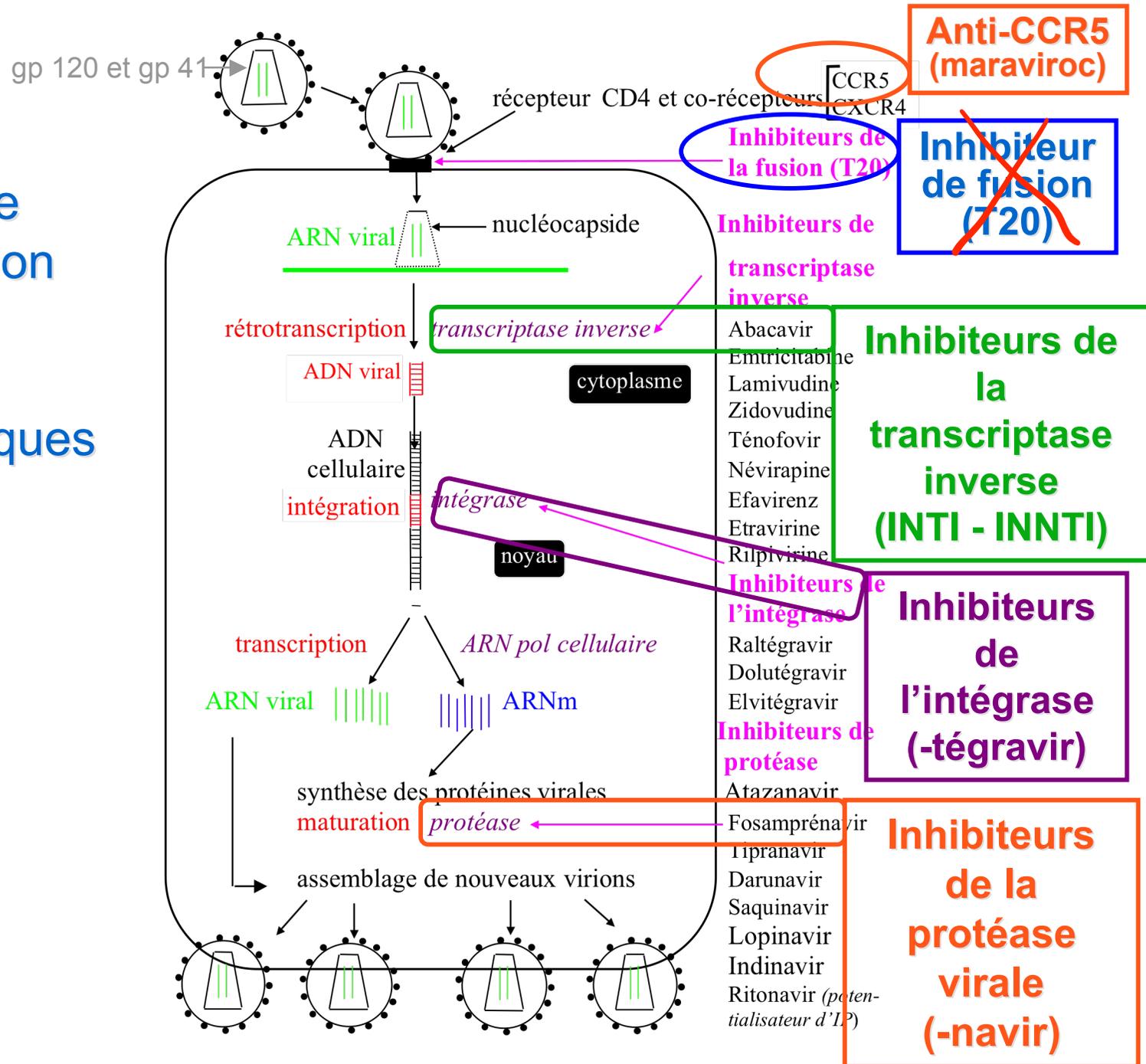
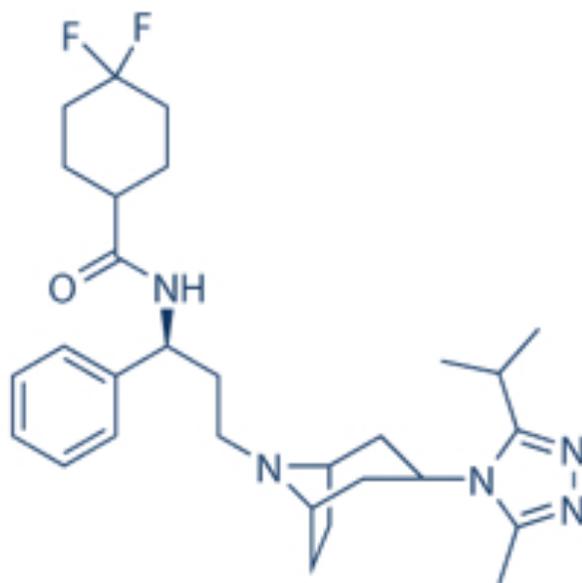
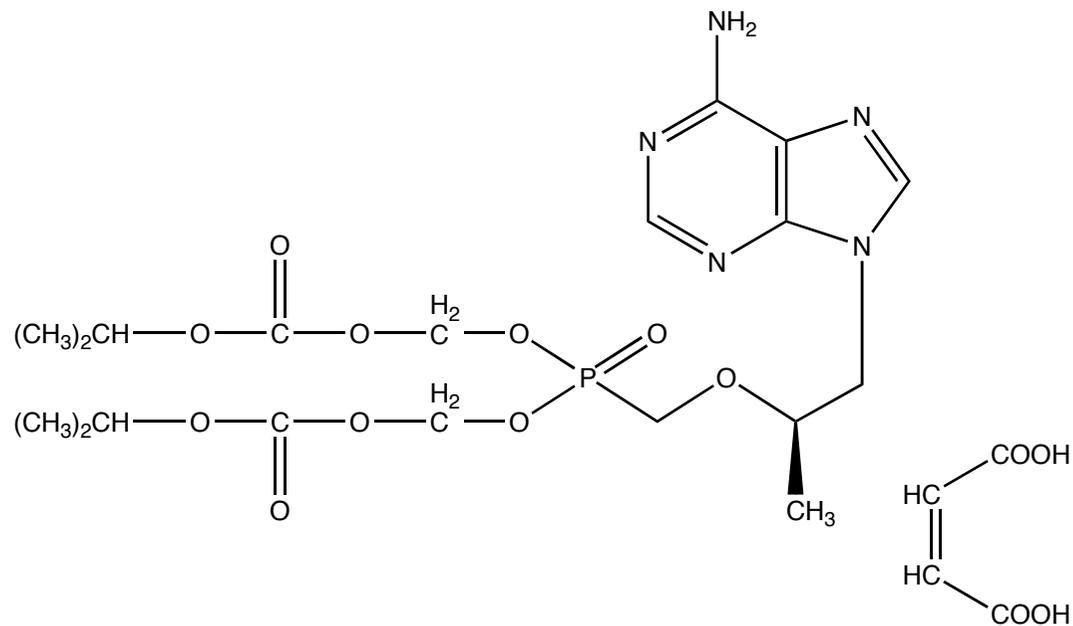


Schéma de multiplication du VIH et cibles thérapeutiques

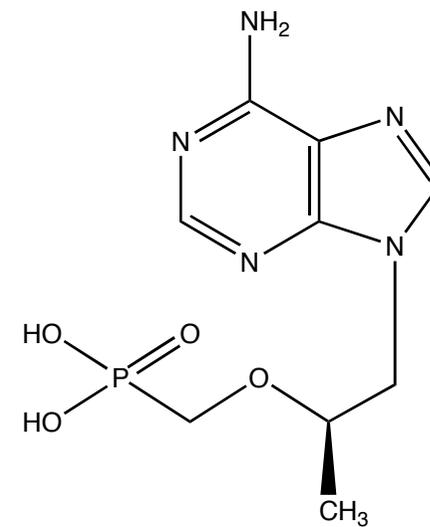




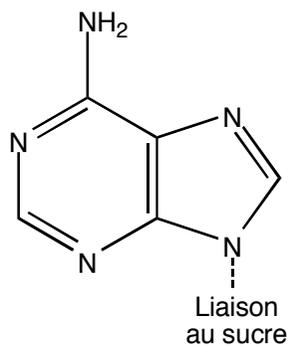
Maraviroc



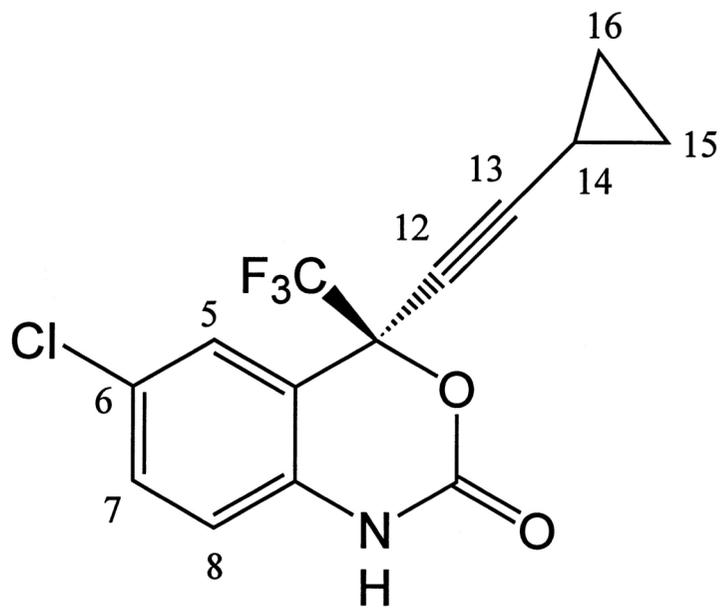
Ténofovir disoproxil fumarate
(bis (POC)-PMPA)



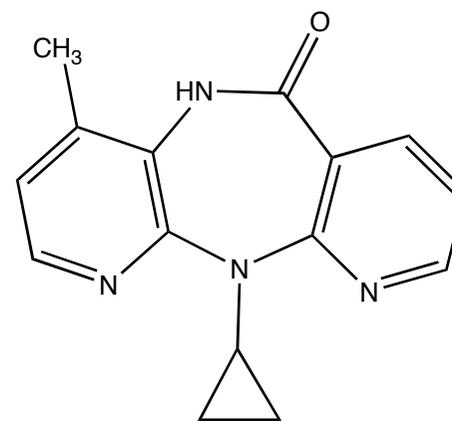
Ténofovir
(PMPA)



Adénine

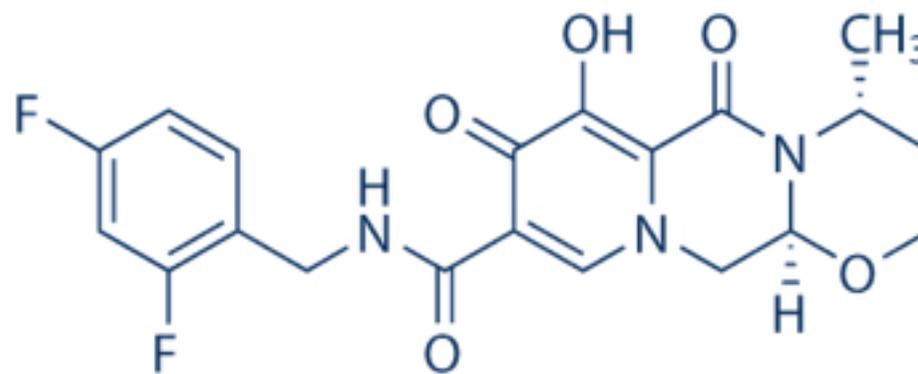


Efavirenz

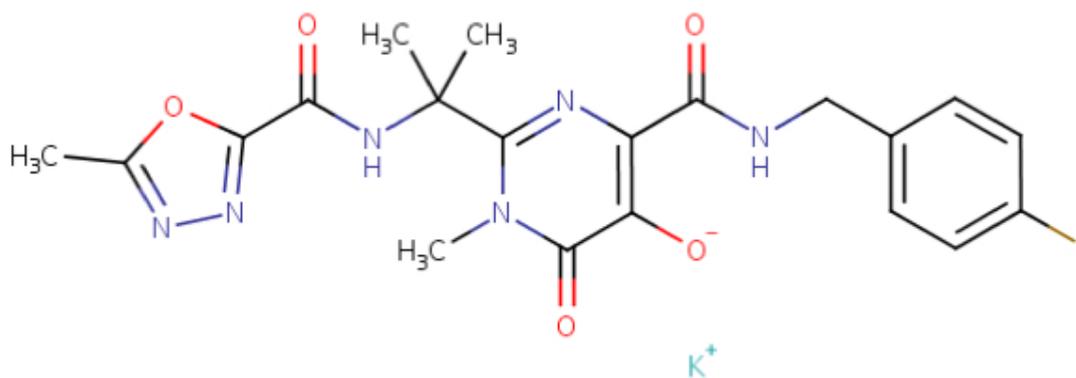


Névirapine

Dolutégravir

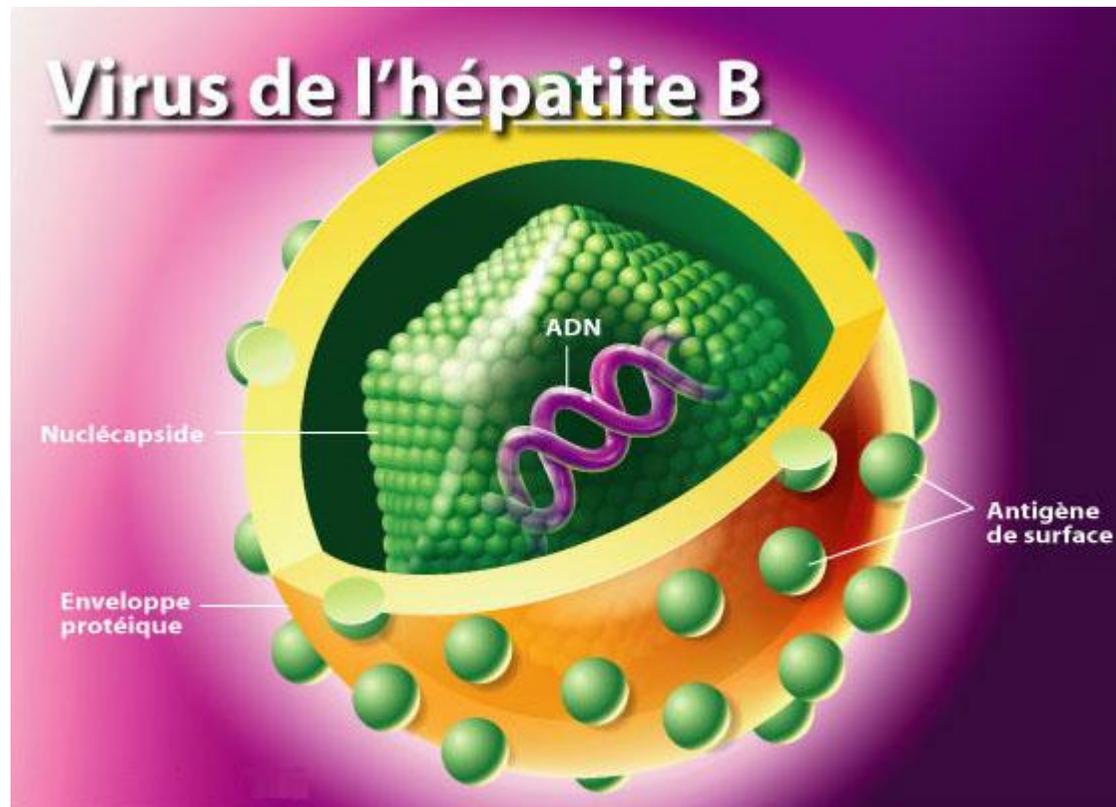


Raltégravir



VIRUS DE L'HEPATITE B

VHB ou HBV



2) FAMILLE DES *HEPADNAVIRIDAE*

Virus de l'hépatite B (VHB = HBV)

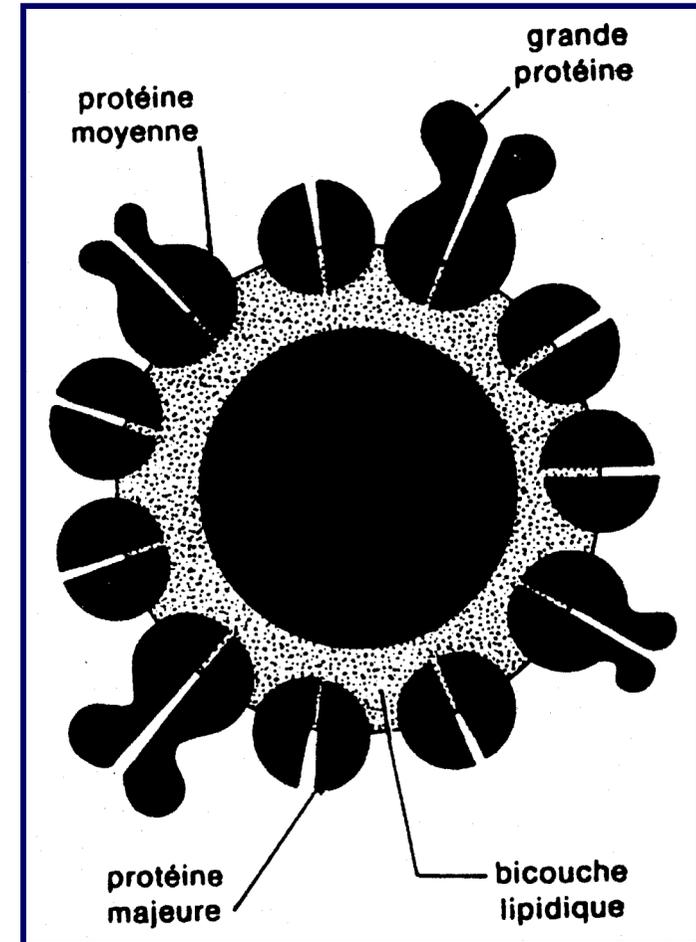
Observation de sang d'un sujet chroniquement infecté en microscopie électronique



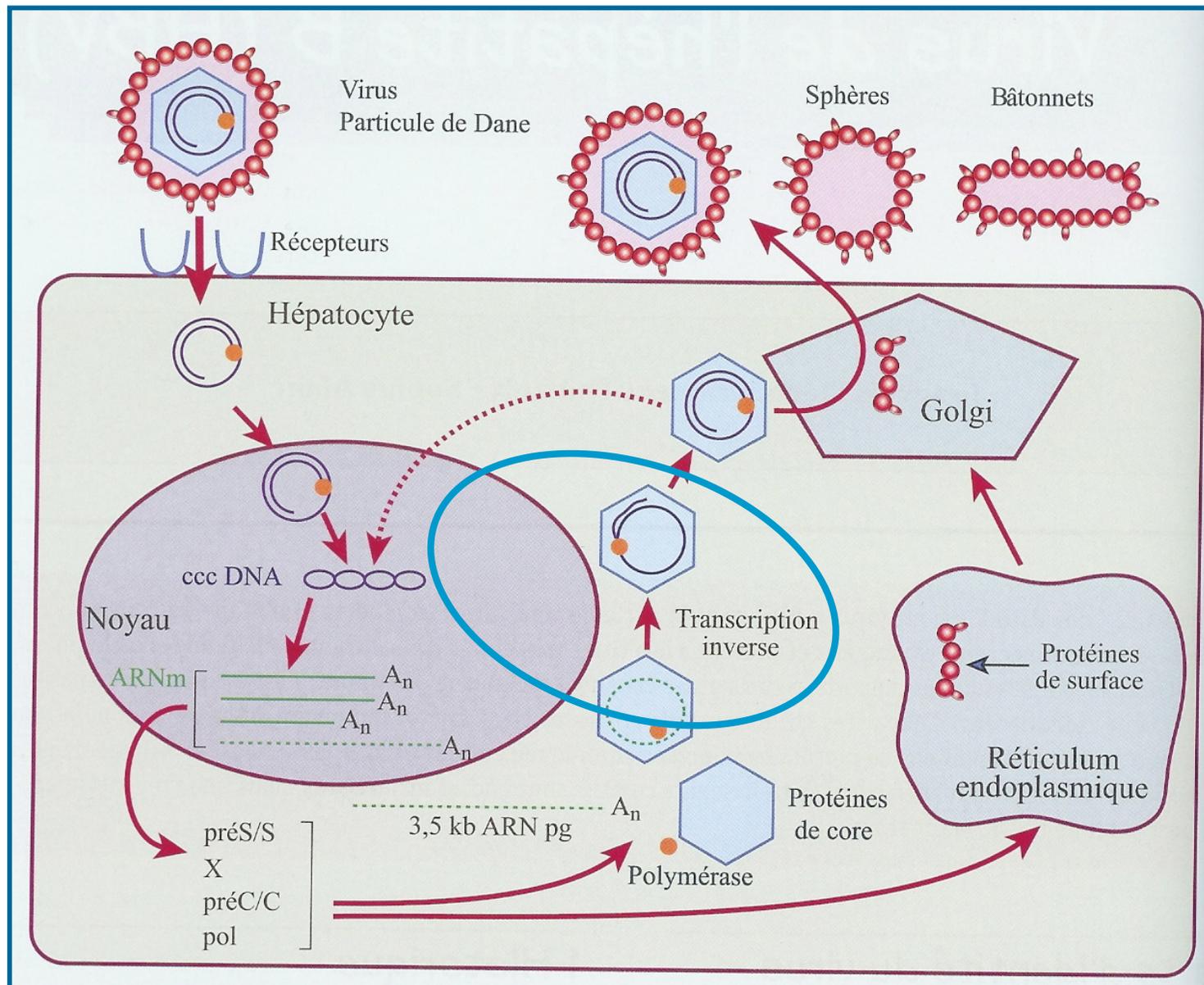
I - Structure du virus de l'hépatite B

1) Les particules de Dane 42 nm de diamètre

- ♦ **Enveloppe** double couche lipidique dans laquelle se trouvent 3 protéines
 - protéine majeure (S = small) **Ag HBs**
 - protéine moyenne (M = medium)
 - grande protéine (L = large)
- ♦ **Capside** icosaédrique **Ag HBc**
- ♦ **Génome** ADN circulaire partiellement bicaténaire



II - Multiplication du Virus de l'Hépatite B



(F. Denis, V. Thibault, S. Alain, *Traité de Virologie médicale*, ESTEM 2003)

TRAITEMENT

➤ *Dans le cas d'une hépatite aiguë*

Repos (en raison de l'asthénie)

Suppression des hépatotoxiques (paracétamol, alcool...)

Forme fulminante ⇒ greffe hépatique réalisée en urgence

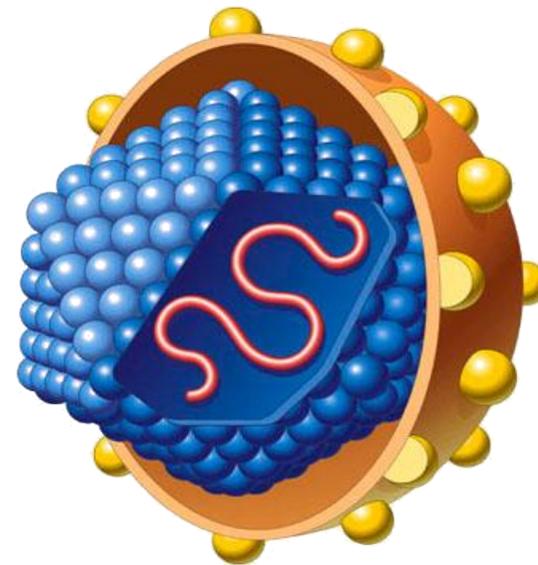
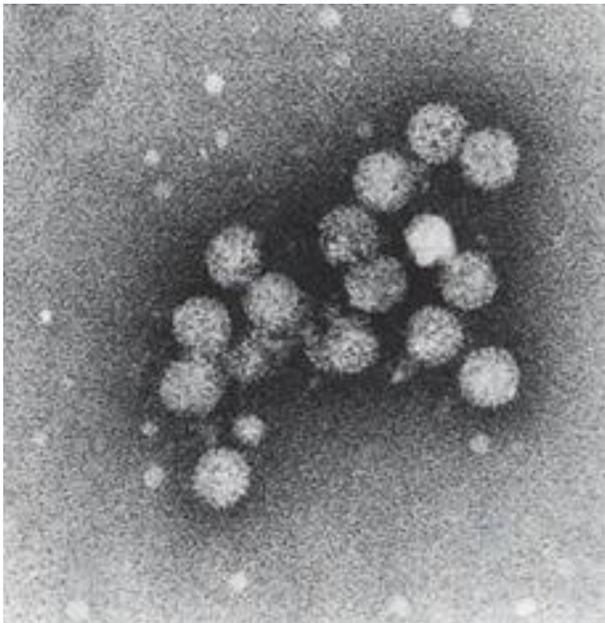
➤ *Dans le cas d'une hépatite chronique active*

Recommandations européennes EASL 2017

Monothérapie de première intention

- **Analogues, inhibiteur de l'ADN polymérase virale** : traitement prolongé, le but étant la disparition de l'AgHBs
 - ◆ Nucléotidique : Ténofovir disoproxil fumarate ou Ténofovir alafénamide
 - ◆ Nucléosidique : Entécavir
- **Rarement, association de deux analogues en privilégiant un nucléotidique et un nucléosidique**

VIRUS DE L'HEPATITE C (HCV ou VHC)

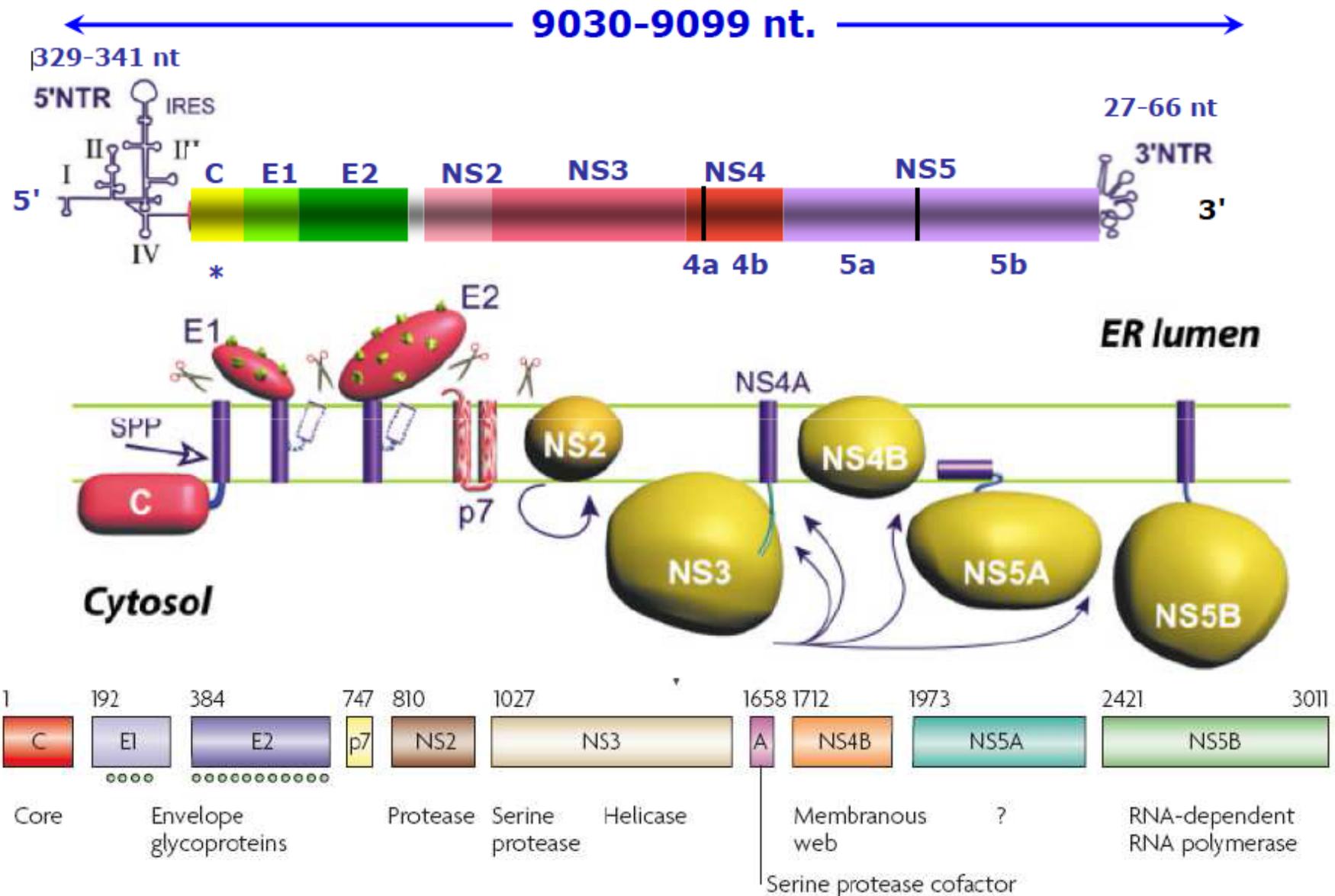


◆ Structure



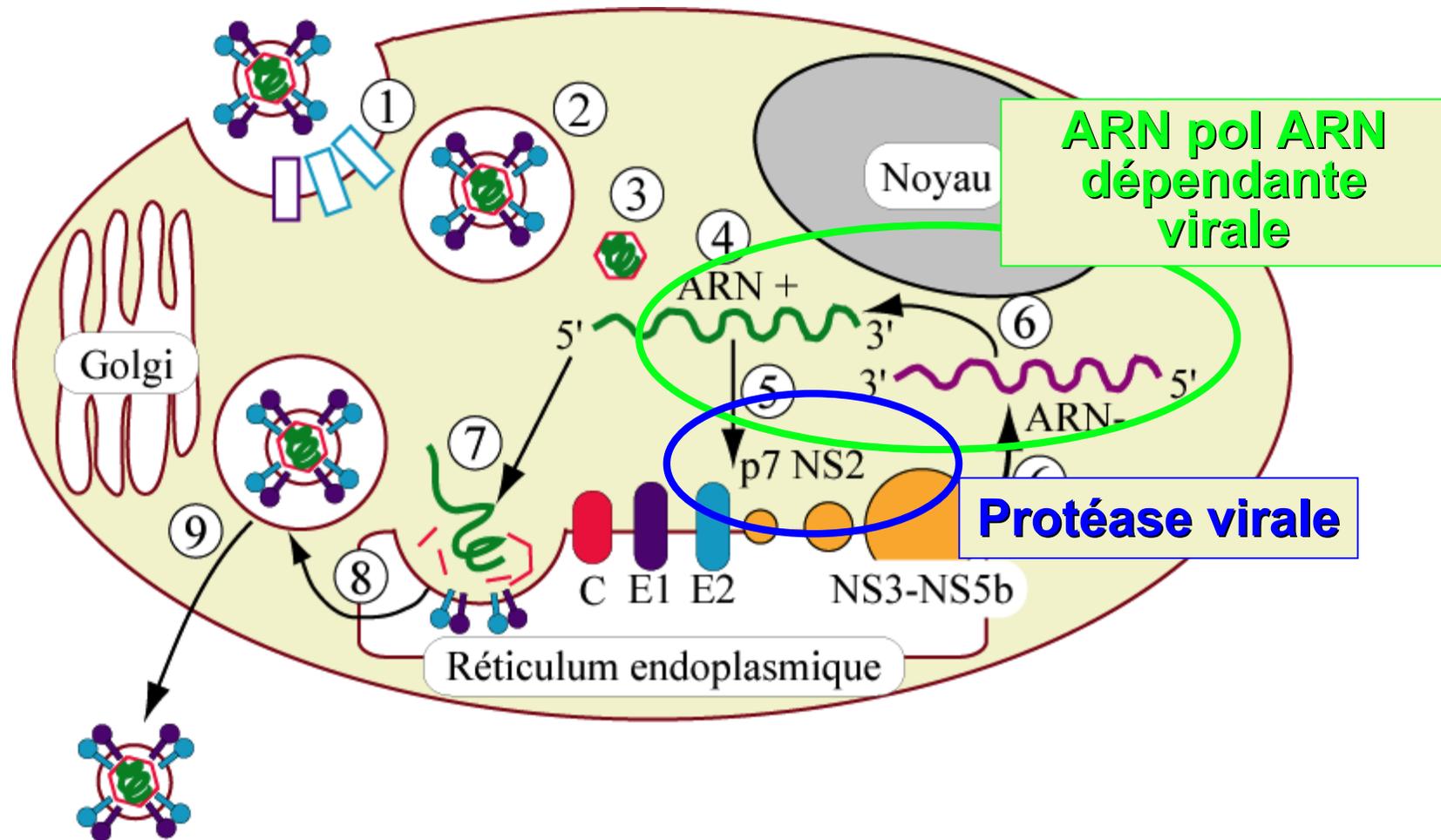
- **Taille** : 50 à 60 nm de diamètre
- **Enveloppe** portant à sa surface 2 glycoprotéines E1 et E2 organisées en complexes dimériques
- **Capside** icosaédrique, protéique (protéine C)
- **Génome** ARN simple brin, polarité positive, 9,5 kb

VHC : organisation génomique



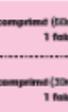
D'après PENIN et al. HEPATOLOGY, January 2004

Cycle de multiplication du VHC et cibles thérapeutiques



(JM Pawlotsky, Traité de Virologie médicale, ESTEM 2003)

Médicaments antiviraux VHC (voie orale)

COMBINAISONS					
Tous géotypes	SOFS-VEL	EPCLUSA® (sofosbuvir + velpatasvir) tablets	1 comprimé (400mg de sofosbuvir + 100mg de velpatasvir) 1 fois/jour		Au cours ou en dehors des repas. Peut être prescrit seul ou associé à la ribavirine
Tous géotypes	GL-NS5B	MAVIRET® (glécaprévir + pibrentasvir) tablets	3 comprimés (100 mg de glécaprévir + 120mg de pibrentasvir) 1 fois/jour		Au cours d'un repas.
Recommandé pour G1, G4, G5 et G6*	SOFS-LED	HARVONI® (sofosbuvir + lédirasvir) tablets	1 comprimé (400mg de sofosbuvir + 90 mg de lédirasvir) 1 fois/jour		Au cours ou en dehors des repas. Peut être prescrit seul ou associé à la ribavirine
Tous géotypes (Recommandé G1, G3, G4-)	SOFS-VEL-VOE	VOSEVI® (sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprévir) tablets	1 comprimé (400 mg de sofosbuvir, 100 mg de velpatasvir + 100 mg de voxilaprévir) 1 fois/jour		Au cours d'un repas. peut être associé à la ribavirine dans certains cas (géotype 3 avec cirrhose)
Recommandé pour G1*	SOFS-PTA-VEL	VIEKIRAX® (sofosbuvir + paritaprévir + velpatasvir) tablets	2 comprimés (125mg de ombitasvir + 75mg de paritaprévir + 50mg de velpatasvir) 1 fois/jour		Au cours d'un repas. Doit obligatoirement être associé au Evoxera® (G1) et/ou à la ribavirine (G1 et G4)
Géotypes 1 et 4	SOFS-GRS	ZEPATIER® (sofosbuvir + grazoprévir) tablets	1 comprimé (30mg d'ifébasvir + 100 mg de grazoprévir) 1 fois/jour		Au cours ou en dehors des repas. Peut être prescrit seul ou associé à la ribavirine
INHIBITEUR NS5B					
Tous géotypes	SOFS	SOVALDI® (sofosbuvir) Oral	1 comprimé (400mg de sofosbuvir) 1 fois/jour		Au cours d'un repas. Doit obligatoirement être associé à un anti-VIH direct et/ou à la ribavirine et éventuellement à l'interféron pegylé.
Géotype 1	DSV	EXVIERA® (dasabuvir) tablets	1 comprimé (250mg de dasabuvir) 2 fois/jour		Au cours des repas. Doit obligatoirement être associé au Viekirax® et éventuellement à la ribavirine.
INHIBITEUR DU COMPLEXE NS5A					
Recommandé pour G1, G3 et G4*	DCV	DAKLINZA® (daclatasvir) tablets	1 comprimé (60mg de daclatasvir) 1 fois/jour 1 comprimé (30mg de daclatasvir) 1 fois/jour		Au cours ou en dehors des repas. Doit obligatoirement être associé à un anti-VIH direct et/ou à la ribavirine.
INHIBITEUR DE LA PROTÉASE NS3/4A					
Géotypes 1 et 4	NS3/4A	OLYSIO® (simeprévir) tablets	1 gélule (150mg de simeprévir) 1 fois/jour		Au cours d'un repas. Doit obligatoirement être associé à un anti-VIH direct et/ou à la ribavirine.
ANALOGUE NUCLÉOSIDIQUE					
Tous géotypes	NS5B	COPEGUS® (sofosbuvir) tablets	2 ou 3 comprimés (200mg de ribavirine) 2 fois/jour 1 comprimé (400mg de ribavirine) 2 fois/jour		
Tous	NS5B	REBETOL® (ribavirine) tablets	2 ou 3 gélules (200mg de ribavirine)		Au cours des repas. Doit obligatoirement être associé à un anti-VIH direct et/ou à la ribavirine.

<https://www.actions-traitements.org/wp-content/uploads/2017/10/WEB-AFFICHE-VHC-155x336.pdf>

Traitement de l'hépatite C chronique :

Agents antiviraux à action directe (AAD)

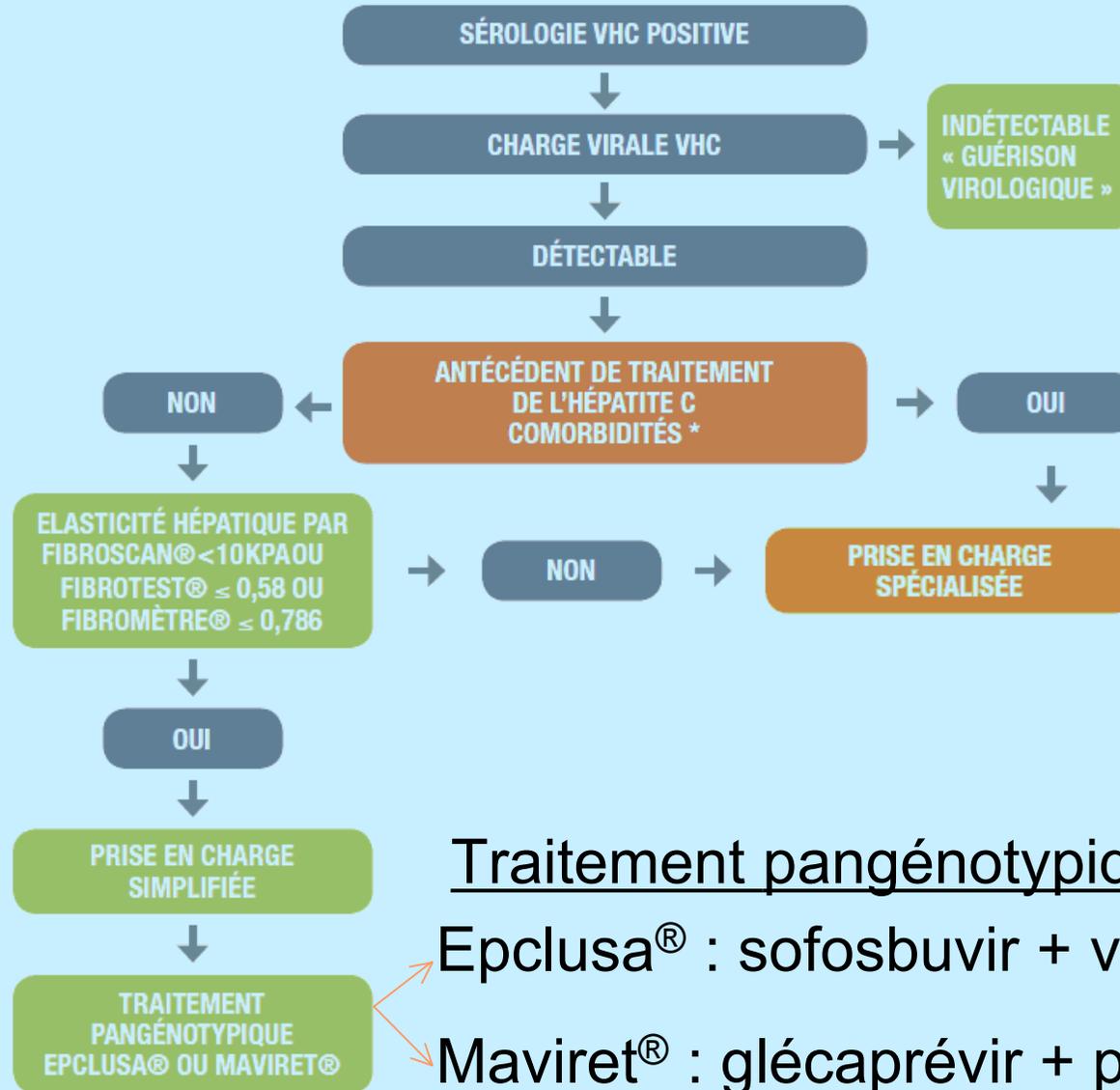
Inhibiteurs de polymérase NS5B : sofosbuvir, dasabuvir

Inhibiteurs de NS5A : velpatasvir, pibrentasvir, lédirasvir, ombitasvir, elbasvir, daclatasvir

Inhibiteurs de protéase NS3/4A : glécaprévir, voxilaprévir, paritaprévir, siméprévir, grazoprévir

+ Analogue nucléosidique : Ribavirine

ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE



Traitement pangénotypique

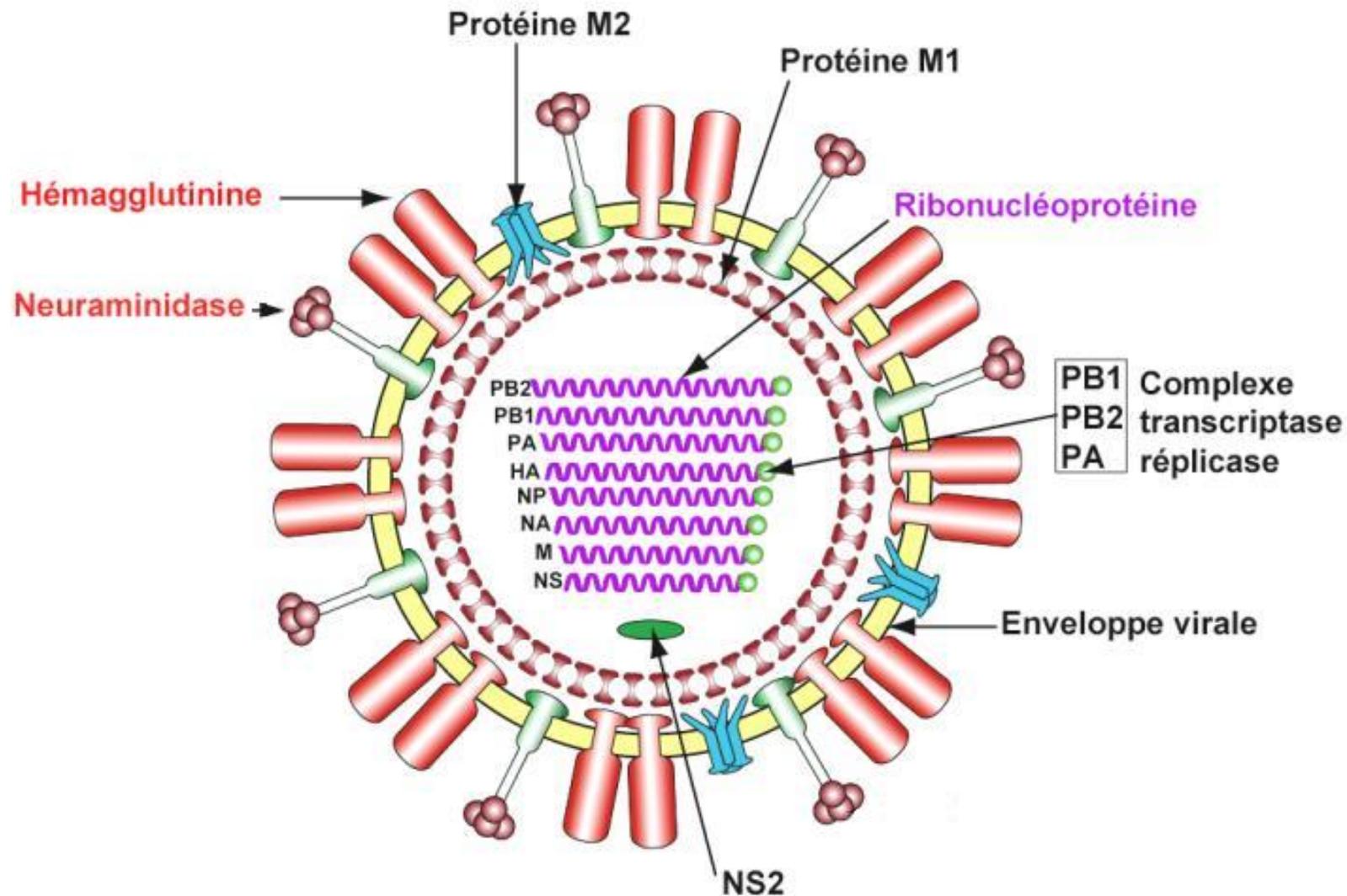
Epclusa® : sofosbuvir + velpatasvir

Maviret® : glécaprévir + pibrentasvir

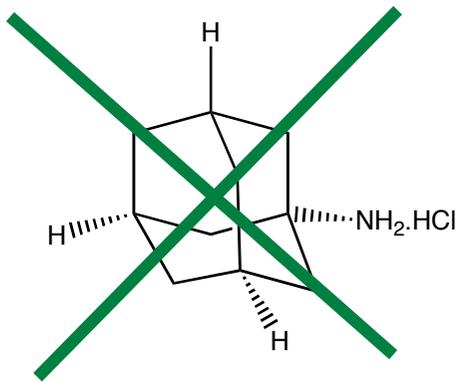
Tutoriel : YouTube – ame afef

* Co-infection VHB VIH, insuffisance rénale sévère Comorbidités (consommation d'alcool à risque, diabète, obésité) mal contrôlées

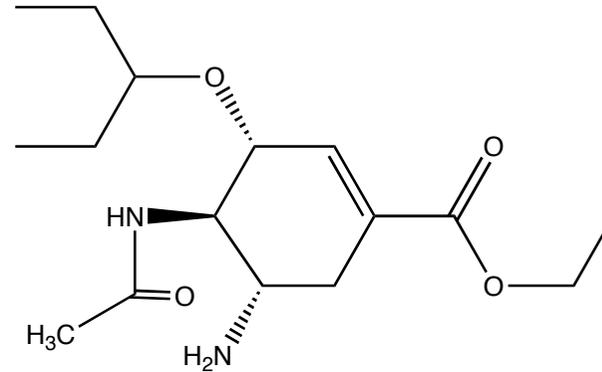
Structure du virus de la grippe A



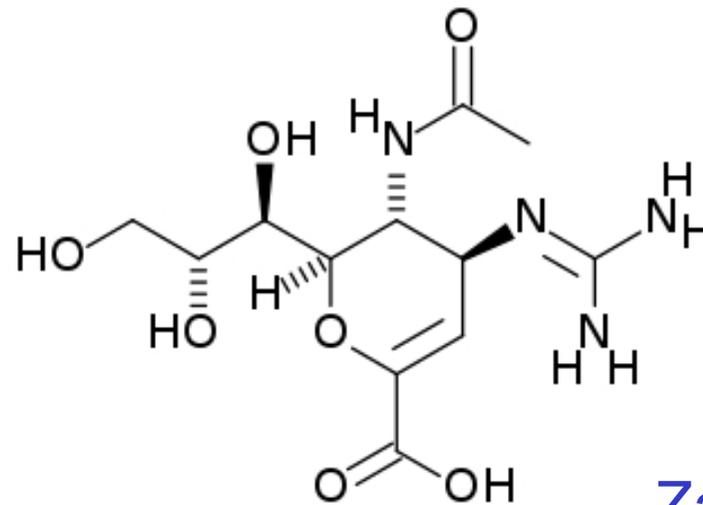
Antiviraux actifs contre le virus de la grippe



Amantadine

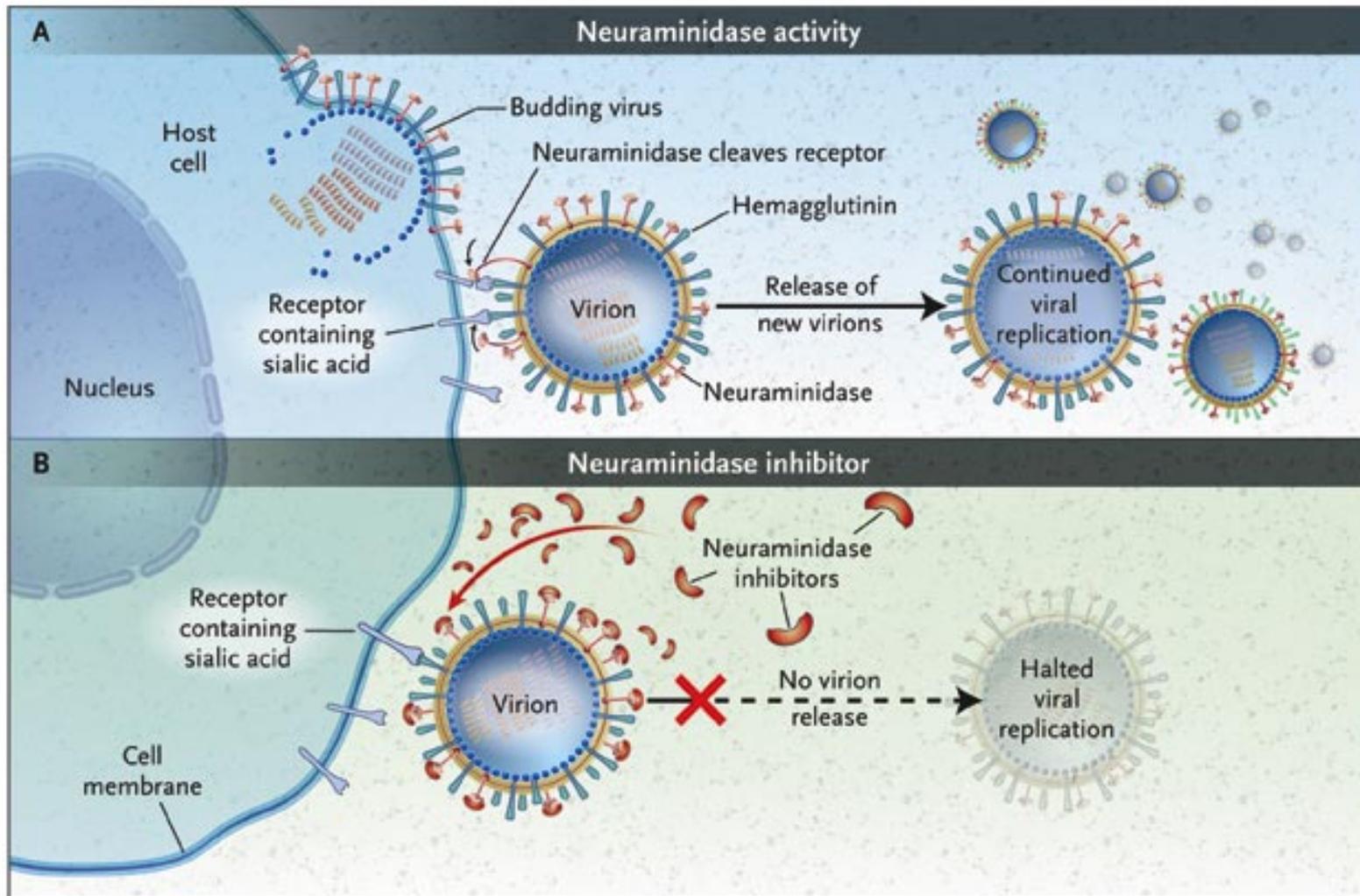


Oseltamivir



Zanamivir

Inhibiteurs de neuraminidase



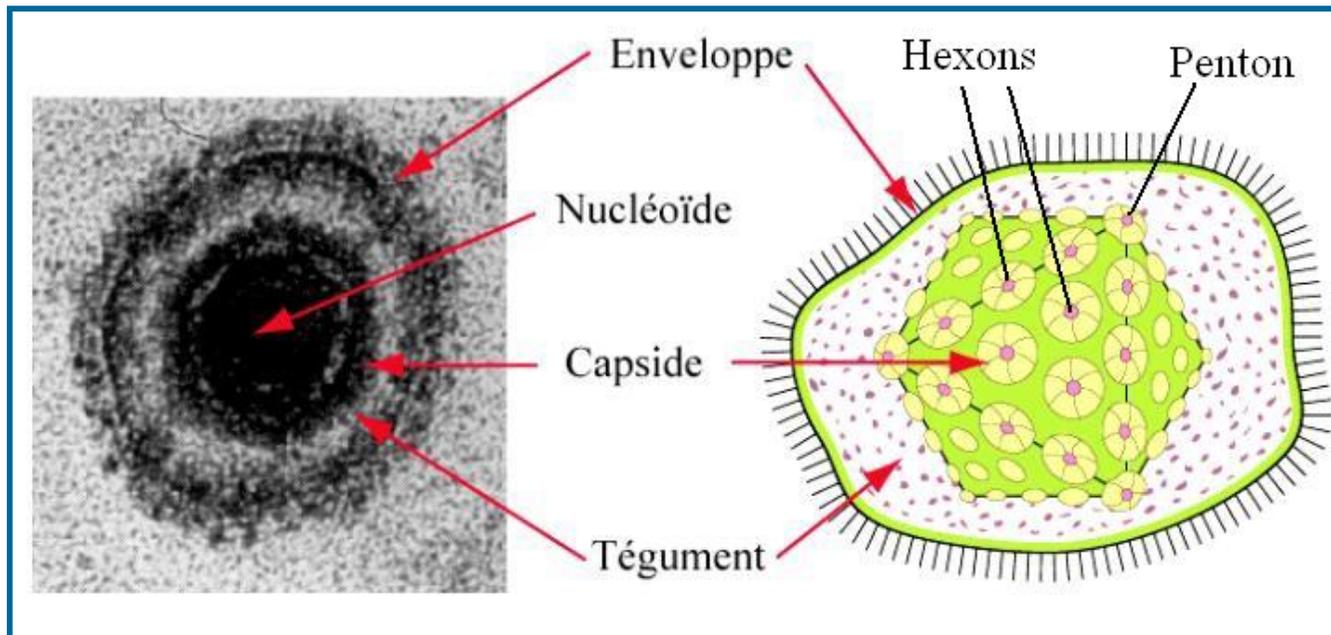
Résistance aux inhibiteurs de neuraminidase

- H1N1 « non pandémique » (Brisbane)
 - 2008 ~ 100% résistant à l'oseltamivir
 - Mutation H275Y dans la NA – barrière génétique basse
 - H275Y ↘ activité neuraminidasique de surface et capacités répliquatives
 - Mutations de compensation (R194G, R222Q, V234M) restaurent l'activité

- H1N1(2009)
 - Mutation H275Y plus rare
 - Disparaît après la pression de sélection
 - Potentiel d'évolution ??

Structure des herpesvirus

Virus à capside icosaédrique, enveloppé



Observation en microscopie électronique et représentation schématique de la structure des virus de la famille des *Herpesviridae* (d'après J. M Huraux, Virologie médicale, ESTEM 2003)

Gros génome : ADN bicaténaire, de 125 à 240 kb, codant de 70 à 200 protéines

Multiplication intracellulaire des herpesvirus

Thymidine kinase (HSV)
Ganciclovir kinase (CMV)
ADN polymérase
ADN dépendante

