

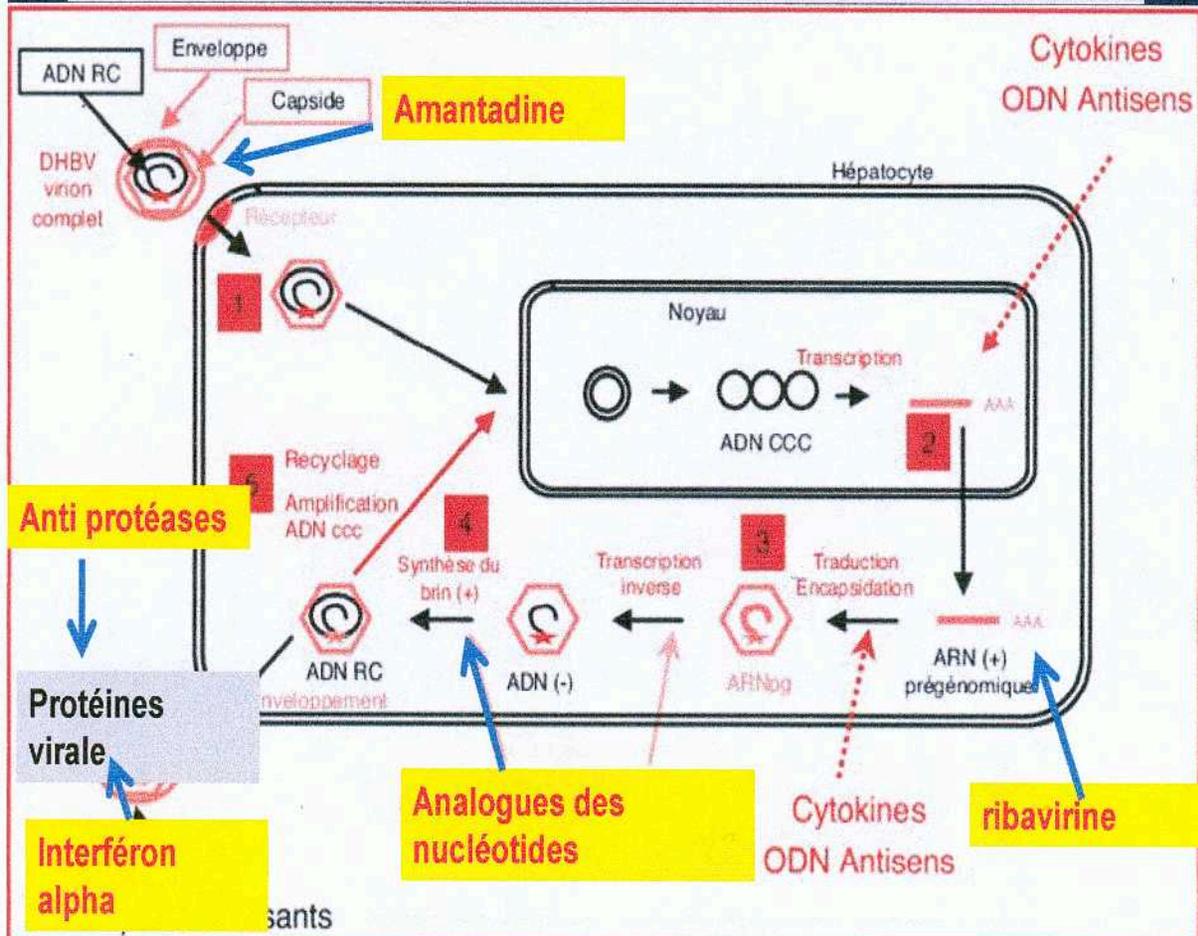
# LES ANTI VIRAUX

## INTRODUCTION :

Les virus sont des parasites obligatoires de la cellule étant donné qu'ils ne possèdent pas leur propre machinerie métabolique. En effet, ils dévient les mécanismes de synthèse des cellules qui les abritent pour la néo synthèse virale « virions ». La multiplication virale s'effectue en plusieurs étapes :

- adsorption sur la cellule cible
- pénétration de la capsid: fusion de l'enveloppe virale et de la membrane cytoplasmique
- décapsidation : libération du génome viral
- réplication : incorporation au génome cellulaire, synthèse d'ARNm
- traduction : synthèse de protéines ou d'enzymes et libération de nouveaux virions

## CIBLES DES ANTI VIRAUX



## LES ANTI HERPETIQUES

Les herpes viridae comprennent le HSV1 (herpes labial et encéphalites), le HSV2 (herpes génital et néonatal), le VZV (varicelle zona), le CMV (cytomégalovirus) et l'EBV (epstein barr virus).

### I- les anti métabolites ou analogues nucleosidiques :

Analogues de la guanosine : aciclovir, ganciclovir,

Analogues de la thymidine : sorivudine

Analogues de l'adénosines : vidarabine

Analogues de la cytidine : cidofovir

#### Mode d'action :

L'aciclovir et ses dérivés subissent une transformation en dérivé monophosphaté par la thymidine kinase virale suivie d'une di puis tri phosphorylation mais cette fois ci par les enzymes de la cellule hôte.

Les autres produits subissent les mêmes transformations sauf que toutes les étapes sont cellulaires

L'aciclovir tri phosphaté et ses dérivés inhibent l'ADN polymérase virale et de ce fait bloquent la réplication. La vidarabine a le même effet qui s'étend aux cellules humaines tant que la sorivudine et ses dérivés ainsi que le cidofovir bloquent la réplication sans intervention sur l'ADN polymérase.

#### Pharmacocinétique :

L'aciclovir a une biodisponibilité orale de 10 à 30% , le ganciclovir a une faible biodisponibilité orale, ils est administrés de préférence en IV

La sorivudine est absorbée à 75% , elle inhibe le métabolisme du 5 fluorouracyl et ne doit pas être associée à ce dernier

La vidarabine est utilisée en IV, métabolisée par la xanthine oxydase hépatique et sujette aux compétitions avec l'allopurinol.

L'élimination des anti métabolites est rénale.

#### Effets indésirables :

Ils sont rares et réversibles avec l'arrêt du traitement : céphalées, érythèmes, troubles digestifs, insuffisance rénale, confusion mentale.....

Avec le ganciclovir on craint les neutropénies et les thrombopénies et avec la vidarabine les troubles hématologiques et neurologiques sont majorés puisqu'elle affecte l'ADN polymérase des cellules humaines.

### II- analogues non nucleosidiques : FOSCARNET

**Mode d'action** : il se fixe sur le site du pyrophosphate sur l'ADN polymérase inhibant ainsi l'enzyme et bloquant le clivage des nucléotides triphosphates ainsi que l'élongation.

**Pharmacocinétique** : administré par voie parentérale il se fixe sur le tissu osseux qui constitue une sorte de réservoir avec relargage tardif. L'élimination est urinaire sous forme inchangée.

**Effets indésirables** : doses dépendants et réversibles : insuffisance rénale, hypo ou hyper calcémie, troubles hématologiques.

**III- indications :**

Aciclovir	En injection et application locale : herpes génital En IV dans l'encéphalite et le VZV En per os dans l'herpes labial et cutané
Ganciclovir	En IV : infections graves au CMV chez l'immuno déprimé
Sorivudine	VZV chez le sidéen
Vidarabine	En IV dans les encéphalites sévères TRT local de l'herpes Hépatite B
cidofovir	CMV résistant
foscarnet	Chez l'immunodéprimé et le sidéen : VZV, HSV, CMV

**LES ANTI MYXOVIRUS :**

**I- les inhibiteurs de la décapsidation : amantadine**

L'amantadine se fixe à la protéine M2 qui n'est autre qu'un canal à ions hydrogènes entraîne sa fermeture et empêche l'acidification nécessaire à la décapsidation. Aussi cette molécule est stimulatrice de la libération de la dopamine

Elle est indiquée dans la prévention de la grippe A en dehors de toute infection, c'est également un anti parkinsonien. Les effets secondaires sont surtout neurologiques due à l'action dopaminomimétique indirecte par contre elle est contre indiquée en cas d'insuffisance rénale, d'allergie, de grossesse, d'allaitement d'épilepsie et de troubles neuropsychiatriques.

**II- les inhibiteurs de la neuraminidase : zanamivir et oséltamivir**

Ces molécules inhibent de façon irréversible la neuraminidase empêchant ainsi la propagation virale au delà des voies respiratoires supérieures (car la neuraminidase dissocie l'acide sialique responsable de la viscosité du mucus, qui devenu fluide laisse passer le virus)

La biodisponibilité orale est médiocre (2%), l'administration se fait par pulvérisation orale pour optimiser la concentration dans les voies aériennes. l'élimination se fait par voie urinaire sous forme intacte

Ces molécules sont bien tolérées, indiquées dans le traitement et la prophylaxie de la grippe type A et B.

### **III- la ribavirine :**

Active sur le virus respiratoire syncytial, sur le HIV et le virus de l'hépatite C. Son action est incertaine, elle semble inhiber la transformation en nucléotides triphosphatés, la traduction, l'ARN polymérase et la transcriptase reverse du VIH

Utilisée en aérosol, elle a une biodisponibilité moyenne, se fixe aux globules rouges avec une demie vie érythrocytaire de 40 jours alors que la demi-vie plasmatique est de seulement 2 semaines. Métabolisée et éliminée par voie rénale

Les effets secondaires sont : anémie hémolytique, et toxicité foetal, chez l'animal l'effet tératogène est certain.

En traitement chronique (chez le sidéen) on a goût métallique, sécheresse buccale, céphalées, bronchospasmes à l'inhalation du produit

### **LES ANTI HEPATITIQUES :**

#### **Interféron $\alpha_2$ :**

L'interféron est actif de part ses propriétés anti virales et immunomodulatrices. Il se fixe aux récepteurs cellulaires pour induire la synthèse de protéines anti virales « PAV » qui protégeront les cellules du virus. Ces PAV inhibent différentes étapes de la multiplication virale avec effet marqué sur la traduction.

Disponible par voie IM et sous cutanée, l'effet apparaît vers 6 H de l'administration se maintien en plateau pendant 4 jours pour s'estomper au bout de 6 jours après, cependant la demi vie n'est que de 2 H.

Il subit un métabolisme hépatique et rénal et s'excrète dans les urines

Pour réduire la vitesse d'absorption, allonger la demi-vie et diminuer le nombre d'injection, on lui associe le polyéthylène glycol (PEG) et on parlera d'interféron pégylé

Les effets secondaires sont innombrables : on cite les réactions allergiques, syndrome pseudo grippal, les troubles digestifs, neuropsychiatriques, insomnies, anomalies hématologiques, cardiaques hépatiques et rénales.

L'interféron est contre indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement, en cas d'allergie et de maladie cardiovasculaires.

L'interféron est utilisé dans le traitement de l'hépatite B, C et D en association avec la vidarabine mais également dans les infections à papilloma virus

### **LES ANTI RETROVIRUS :**

#### **I- inhibiteurs de la transcriptase reverse :**

##### **Mode d'action général :**

Après activation intracellulaire en dérivés triphosphate, ils inhibent la transcriptase reverse du VIH (ADN polymérase ARN dépendante) et stoppent l'élongation de la chaîne polypeptidique. Ces molécules sont actives en phases précoces de l'infection.

Ce sont des analogues nucléotidiques dont le molécule mère est la **zidovudine (AZT)** analogue de la thymidine

**Pharmacocinétique** : l'AZT est résorbée par voie orale à 60-70% se retrouve en concentrations élevée dans le LCR, s'élimine par le rein rapidement avec une demi vie d'1H

**Effets indésirables** : toxicité myéloïde, musculaire, hépatique et choc anaphylactique

**Contre- indications** : allaitement et troubles hématologiques

**Indications** : traitement curatif de la primo infection à l'HIV en association avec les autres anti sidéens. Elle est aussi utilisée dans la prévention de la transmission foeto-maternelle du VIH.

**Autres molécules** : ayant les mêmes propriétés à quelques différences près :

Didanosine (ddl) : analogue de l'adénosine, donnant des pancréatites et des neuropathies périphériques

Zalcitabine ( ddc) : analogue de la cytidine ayant un métabolite actif et les mêmes effets secondaires du ddl

Lamivudine (3Tc) : énantiomère de la ddc moins toxique qu'elle actif contre le virus de l'hépatite B

Stavudine (d4T) : analogue de la thymidine.

Tenofovir, névirapine, efavirenz et delaviridine, inhibiteurs de la transcriptase reverse qui ne sont pas analogues nucléotidiques leur action est moins puissante, leur toxicité est réduite, toujours utilisés en association.

## **II- anti protéases : saquinavir, indinavir, ritonavir**

**Mode d'action** : inhibent les protéases qui clivent les précurseurs polypeptidiques pour permettre la synthèse de protéine virales, cette synthèse sera alors bloquée. Ils agissent en aigue et en chronique

**Pharmacocinétique** : de faible biodisponibilité orale est faible du fait du rejet de ces molécules par la glycoprotéine P intestinale, l'élimination est rénale avec des demi-vies variables

**Effets indésirables** : négligeables devant l'état général du sidéen ; on note les troubles digestifs, les céphalées et le rash cutané.

Le ritonavir est inhibiteur de la glycoprotéine P intestinale ce qui améliore la biodisponibilité du saquinavir s'il lui est associé.

Il existe des compétitions entre les rétroviraux pour le métabolisme par le CYTP450 aboutissant à l'élévation des concentrations de certains produits et majorant la toxicité.

A l'inverse des anti transcriptase reverse, les anti protéases sont efficaces même en phase chronique de la maladie

**Les associations :**

AZT+3Tc                      AZT + ddl                      AZT + ddc  
d4T + 3Tc                      d4T + ddl

La trithérapie comporte deux analogues nucleosidiques associes a une anti protéase ou a une anti transcriptase non nucleosidiques.

**Limites de la chimiothérapie anti virale :**

Action non spécifique et toxicité

Action virostatique et non virulicide (échec chez l'immuno déprimé)

Spectre restreint à quelque virus

Résistances facilement et rapidement développées

Manque d'activité sur les virus latent (à multiplication lente)

**Nouvelles molecules :**

Inhibiteurs de l'entrée du HIV : PENTAFUSIDE

Inhibiteurs de l'intégrase (enzyme intégrant l'ADN viral dans celui de la cellule hôte) : ZINTEVIR

Inhibiteurs de la transcription

Oligonucléotides anti sens qui inhibent la synthèse protéique.