

Pharmacologie des antiviraux

Les virus sont des parasites intracellulaires dont la réplication dépend des capacités de la cellule. Ces agents pathogènes possèdent un seul type d'acides nucléiques (ADN ou ARN) est sont ainsi appelés adénovirus (ADN) ou rétrovirus (ARN). Un agent antiviral peut être actif à l'intérieur de la cellule hôte ou il peut agir en bloquant l'entrée du virus dans la cellule hôte. Les antiviraux sont virostatiques. Ils sont actifs sur la réplication virale et sont dénués d'effets virucides (ne peuvent pas éliminés les virus latents ou qui ne se multiplient pas).

La multiplication du virus est maximale au cours des manifestations cliniques ou en avant. Une efficacité clinique est optimale pour la maladie virale dans les situations suivantes :

- ✓ Le traitement est précoce **Exemple:** aciclovir pour le traitement du VZV.
- ✓ Le traitement est préventif **Exemple:** prophylaxie de la grippe
- ✓ Dans les pathologies chroniques, un inhibiteur sélectif de la réplication virale a un bénéfice clinique

1-Principales cibles des antiviraux :

Les étapes de la réplication virale sont:

- ✓ Pénétration dans la cellule hôte
- ✓ Décapsidation
- ✓ Synthèse de protéines de régulation
- ✓ Synthèse d'ADN ou ARN
- ✓ Synthèse de protéine de structure
- ✓ Assemblage des particules virales
- ✓ Libération des particules

Chaque étape est une cible potentielle d'agent antiviral. Actuellement la majorité des antiviraux ciblent la synthèse des acides nucléiques. Il existe un risque d'interférence avec les métabolismes cellulaires de la cellule hôte, responsable d'une toxicité potentielle pouvant limiter leur utilisation.

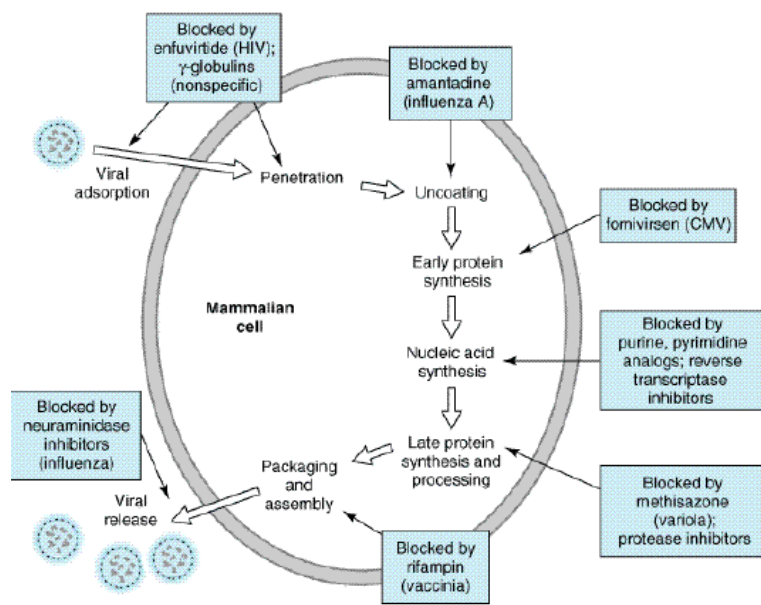


Figure -1 : principales cibles des agents antiviraux (in Trevor AT, Katzung BG, Masters SM: *Pharmacology: Examination & Board Review*, 6th ed. McGraw- Hill, 2002).

Les principales infections virales accessibles à un traitement sont à virus:

- *Herpes simplex (HSV)*
- *Virus influenza*
- *Virus varicelle-zona (VZV)*
- *Cytomégalovirus (CMV)*
- *Virus des hépatites B et C (HVB, HVC)*
- *Virus de l'immunodéficience humaine (HIV)*

2-Antirétroviraux (ARV):

- Les AVR inhibent la réplication virale du VIH (virus de l'immunodéficience humaine) à différentes étapes du cycle virale
- Agissent sur le virus qui se réplique
- n'ont aucune action sur le virus intégré au niveau du génome de la cellule hôte
- résultat: ces molécules ne peuvent pas éradiquer le virus
- ils doivent être utilisés en association pour obtenir un niveau suffisant d'efficacité et réduire le risque d'émergence de mutants résistants.
- Plusieurs familles :
 - ✓ Inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)
 - ✓ Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
 - ✓ Inhibiteurs de protéase (IP)
 - ✓ inhibiteurs d'entrée
 - ✓ inhibiteurs de l'intégrase.

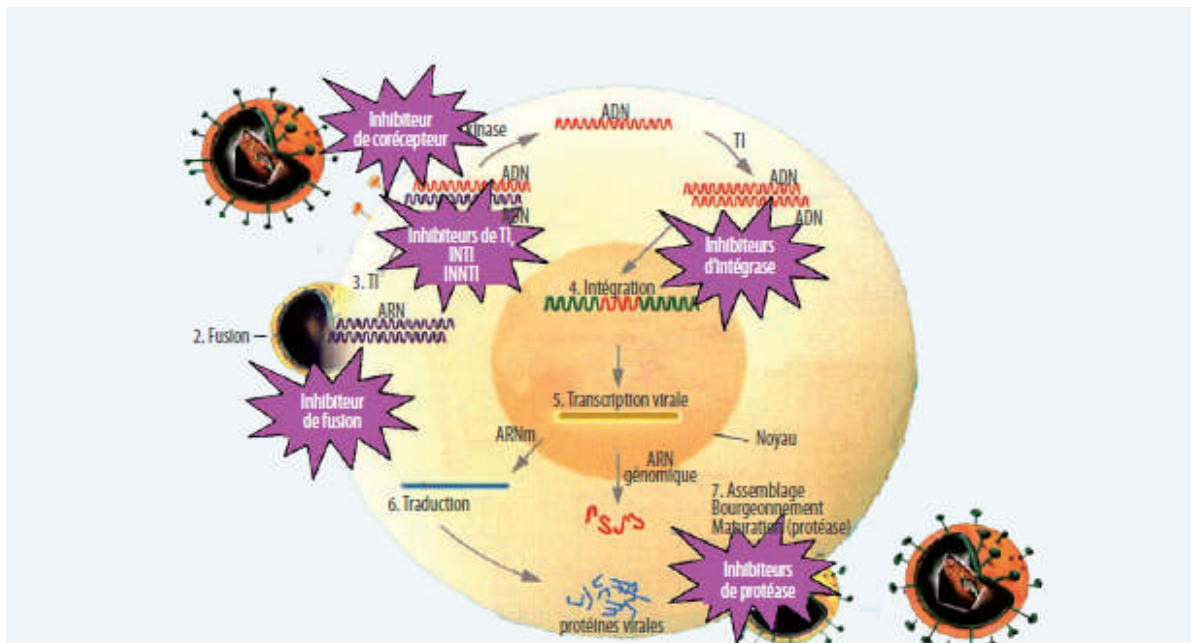


Figure -2: Principales familles des antirétroviraux (in Delaugerre.C. Résistance aux nouveaux antirétroviraux. La Lettre de l'infectiologue. 2008, Tome XXIII , n° 5 : 169-202).

2-a- Analogues nucléo (t) sidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse:

- Ces molécules sont actives sur le VIH (1 et 2)
- analogues compétitifs
- nécessitent une tri phosphorylation par les enzymes intracellulaires (Kinase) pour pouvoir exercer leur action
- action: inhibition de la transcriptase inverse virale
- la transcriptase inverse permet la rétro transcription du brin d'ARN viral en ADN proviral avant son intégration dans le génome des cellules hôtes

- conséquence: après intégration de l'ANTI l'élongation de la chaîne d'ADN proviral s'arrête. Ce qui entraîne une interruption du cycle de réplication du VIH.
- suite à des mutations de la transcriptase inverse le virus devient résistant à ces agents.
- Il n'existe pas d'interactions médicamenteuses avec cette classe
- les effets indésirables de cette classe sont en rapport avec une toxicité mitochondriale

DCI	Voie	Pharmacocinétique
Ténofovir (viread*)	orale	Biodisponibilité augmentée avec la prise d'aliments et passe de 25% à 40% Demi-vie d'élimination intracellulaire de 50H (prise unique quotidienne) Élimination rénale (forme inchangée) Passe mal la barrière hémato-encéphalique. Le passage dans le LCR est nul
Abacavir (Ziagen*)	orale	Biodisponibilité de 83% (non influencée par la prise d'aliments) Existe en formulation combinée avec d'autres ARV en prise unique Métabolisme essentiellement hépatique et élimination rénale Bonne diffusion à travers la barrière hémato-encéphalique.
Lamivudine (Epivir*)	orale	Biodisponibilité de 82% (non influencée par la prise d'aliments) Prise unique 70% de la dose subie une élimination rénale. Le métabolisme hépatique est négligeable et n'implique pas le CYP 450 Diffusion médiocre dans le LCR
Emtricitabine (emtriva*)	orale	Biodisponibilité de 93% (capsule) et 73% (solution) Prise quotidienne Élimination principalement rénale Diffusion relativement bonne dans le LCR
Zidovudine (Retrovir*)		Biodisponibilité de 65% (non influencée par la prise d'aliments) 2 prises par jour Métabolisation hépatique (inactivation) suivie d'une élimination rénale (80%) Une faible proportion sous forme inchangée est aussi éliminée dans les urines Bonne diffusion à travers la barrière hémato-encéphalique

Figure-3 : analogues nucléo (t) sidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse

2-b- inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNT) :

- inhibiteurs très spécifiques et puissants de la transcriptase inverse du VIH
- agissent de façon spécifique
- se fixent à proximité du site catalytique de l'enzyme dans une poche hydrophobe
- résultat: arrêt de la synthèse de l'ADN
- ne nécessitent pas une activation (modification chimique)
- sélection très rapide de mutants (barrière des INNTI génétique basse) par diminution de l'affinité de l'enzyme pour ces molécules
- les INNTI sont métabolisés par CYP450 (particulièrement CYP 3A4)
- plusieurs interactions médicamenteuses **Exemple:** imidazolés, macrolides, statines, rifampicine...

2-b-1-Efavirenz (sustiva*):

- le plus utilisé des INNTI
- utilisation seule ou combinée avec ténofovir + emtricitabine
- première trithérapie (se résume à une prise / jour)

2-b-2-Névirapine (viramune*):

- INNTI de première génération
- présente de nombreux effets secondaires cutanés et hépatiques parfois gravissime
- n'est plus recommandé en première intention dans de nombreux pays (exemple en France)

2-b-3-Etravirine (intelence*):

- INNTI de deuxième génération

- développer suite au besoin d'un INNTI actif sur les souches résistantes aux INNTI de première génération (névirapine et éfavirenz)
- a une meilleure tolérance
- administration : 2 prises/jour
- 1 prise/ jour est en cours d'évaluation
 - **Effets indésirables:**
- Bonne résorption digestive de 60% pour l'efavirenz jusqu'à 90% pour le névirapine. Les INNTI induisent leur propre métabolisme
- Ces molécules sont principalement métabolisées par le foie puis éliminées dans les urines. Certaines molécules ont une faible partie éliminées sous forme inchangée dans les selles (Efavirenz)
- la diffusion à travers la barrière hémato-encéphalique peut être intermédiaire (efavirenz) ou bonne (névirapine)
- certains traversent la barrière fœto- placentaire (névirapine) et sont considérées comme des molécules de choix pour la prévention de la transmission mère-enfant dans les pays à ressources limitées

2-b-3- Inhibiteurs de protéase (IP):

- La protéase est une enzyme localisée au sein du virus et clivant les précurseurs protéiques pour donner les protéines actives.
- Inhibition de la protéase = arrêt de développement du virus

<i>Indinavir</i>	<i>Crisivan</i> ®
<i>Nelfinavir</i>	<i>Viracept</i> ®
<i>Ritonavir</i>	<i>Norvir</i> ®
<i>Saquinavir</i>	<i>Rortovase</i> ® , <i>Invirase</i> ®

Figure-4 : principaux inhibiteurs de protéase

2-b-4- Inhibiteurs de l'intégrase du VIH :

- Le raltégravir (Isentress*) est le premier inhibiteur d'intégrase.
- Intégrase= enzyme permettant l'intégration du matériel génétique viral dans l'ADN humain.
- Il est indiqué, en association avec d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le VIH- 1, chez tes patients adultes

2-b-5- Inhibiteurs d'entrée:

- l'entrée du virus dans la cellule est un processus qui comprend plusieurs étapes
- en particulier, la reconnaissance du virus sur les récepteurs CD4 (récepteurs primaires) des corécepteurs CCR5 et CXCR4
- ces 2 récepteurs interviennent dans le processus de reconnaissance et de pénétration du virus dans la cellule hôte
- les inhibiteurs de fusion et les antagonistes des corécepteurs CCR5 agissent en empêchant la pénétration du virus
- mécanisme: empêcher la fusion ou la reconnaissance
 - **inhibiteurs de fusion:**
- L'enfuvirtide (Fuzéon*) est le seul représentant de cette classe
- un peptide de synthèse de 36 acides aminés. analogue d'une séquence de la protéine gp41 de l'enveloppe du VIH.
- il a une bonne puissance antirétrovirale
- il est efficace sur les souches virales résistantes aux autres classes des ARV

- utilisation: injection en SC 2fois/ jour
- pas de métabolisme via CYP 450= pas d'interactions médicamenteuses
- une réaction au site d'injection est observée chez la plupart des patients
- elle se limite à un nodule légèrement inflammatoire ou une gêne modérée
- les réactions d'hypersensibilité sont exceptionnelles
- **Inhibiteurs des récepteurs CCR5:**
- Le maraviroc (Celsentri*) est le seul représentant de cette classe
- il est efficace sur les souches virales résistantes aux autres classes des ARV
- le VIH peut utiliser le corécepteurs membranaire CXCR4 ou CCR5 pour pénétrer dans les cellules hôtes
- le maraviroc n'est actif que sur les souches virales utilisant le corécepteurs CCR5