

## Les antirétroviraux

### I- Présentation des rétrovirus :

- Les virus sont des agents infectieux qui se reproduisent dans le milieu intracellulaire d'une cellule hôte. Ils peuvent être classés en fonction de la nature de leur génome (ADN ou ARN).
  - Les rétrovirus possèdent un ARN de haut poids moléculaire et sont caractérisés par la présence d'une enzyme (la transcriptase inverse) qui permet de transcrire l'ARN viral en ADN pro-viral.
  - Cet ADN pro-viral peut ensuite s'intégrer dans le génome de la cellule hôte.
- Les Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH-1 et -2) sont les rétrovirus les plus fréquents et les plus pathogènes puisqu'ils sont responsables de la survenue du SIDA.

### II- Cycle de l'intégration et de la reproduction du rétrovirus VIH :

- Les rétrovirus pénètrent dans la cellule hôte par un système d'endocytose impliquant une reconnaissance entre une glycoprotéine de surface du rétrovirus et un récepteur membranaire spécifique de la cellule hôte. Le virus du VIH reconnaît spécifiquement le récepteur **CD4** exprimé à la surface de lymphocytes T helper.
- Une fois pénétré dans le cytoplasme, l'ARN est converti en ADN double brin à l'intérieur de la capsid. L'ADN produite, dit pro-viral, est ensuite transporté au sein du noyau et vient s'incorporer sous l'effet d'une enzyme (**intégrase**) dans l'ADN de la cellule hôte. L'incorporation pourrait se faire dans des zones préférentielles du génome hôte mais il n'existe pas de site spécifique d'intégration.
- Par la suite, la transcription de cet ADN pro-viral se fait en utilisant la machinerie enzymologique du noyau de la cellule hôte. Ceci permet la production d'ARN messagers produisant les protéines constitutives du rétrovirus d'une part et la réplique du matériel génomique viral d'autre part.
- L'ensemble fabriqué reconstitue un nouveau virus produit par bourgeonnement de la membrane de la cellule hôte.

### III- Conséquences de l'infection rétrovirale à VIH :

- L'infection à VIH est une infection chronique qui touchent les cellules hôtes porteuses du récepteur CD4 c'est à dire les lymphocytes T mais aussi les monocytes - macrophages.
- Une fois intégré, le rétrovirus commence son cycle de réplication aboutissant à la production de nouvelles particules virales (quantifiable en dosant la charge virale). Cette réplication aboutit à la mort lente des cellules infectées soit par mécanisme direct (lyse cellulaire) soit par mécanisme indirect.
- La disparition des lymphocytes CD4 (quantifiable sur le nombre de CD4) se traduit par un déficit immunitaire induisant la survenue d'infections opportunistes et de néoplasies.

### IV- Mécanisme d'action des médicaments antirétroviraux :

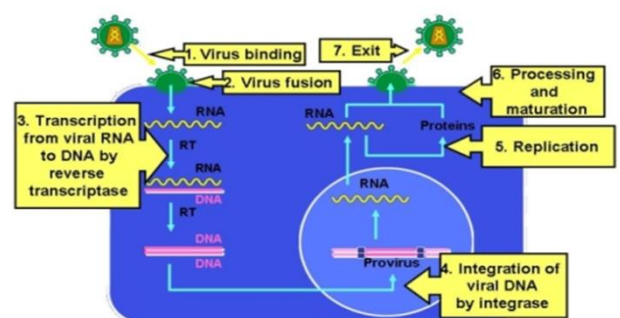
Il existe dans le cycle de vie du virus plusieurs processus qui peuvent être ciblés par le traitement antirétroviral.

1. La liaison du virus : Inhibiteurs de la fixation, antagonistes des corécepteurs.
2. Fusion : Inhibiteurs de fusion.
3. Transcription : Analogues nucléosidiques, inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.
4. Intégration : Inhibiteurs de l'intégrase.
5. Réplication.
6. Assemblage et maturation : Inhibiteurs de la protéase.
7. Sortie.

### Objectifs du traitement antirétroviral :

L'objectif idéal serait de pouvoir d'une part prévenir l'infection et d'autre part guérir les cellules infectées. Mais l'incorporation aléatoire de l'ADN pro-viral au sein du génome hôte rend ceci difficile. C'est donc souvent un contrôle de l'infection qui est recherchée c'est à dire un blocage de la réplication virale, l'infection restant latente dans les cellules hôtes.

**HIV-1 lifecycle**



Les différentes cibles possibles des thérapies antirétrovirales découlent directement du cycle de réplication du VIH :

- Inhiber la fusion VIH-CD4 = Pentafusidine (en développement)
- Inhiber la Transcriptase inverse = Inhibiteurs nucléosidiques / nucléotidiques / Non nucléosidiques
- Inhiber l'intégration de l'ADN pro-viral = non disponible
- Inhiber la transcription de l'ADN pro-viral = non disponible
- Inhiber l'assemblage des protéines virales transcrites afin d'empêcher le relargage de virus infectants = Inhibiteurs de protéases.

En pratique: les médicaments anti-rétroviraux disponibles appartiennent à 2 grandes catégories : **Les inhibiteurs de transcriptase inverse et les anti-protéases**

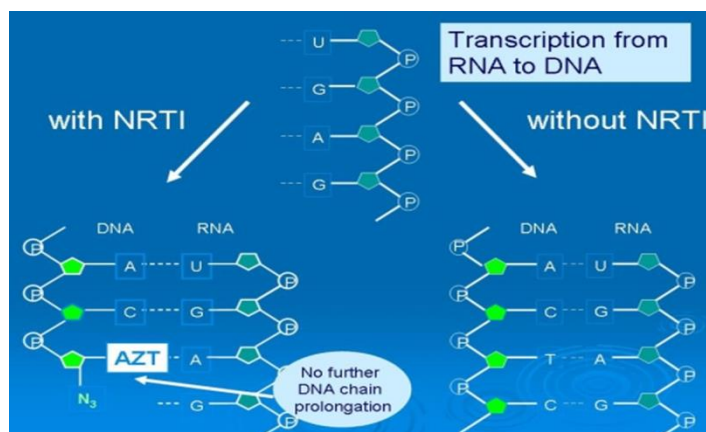
### 1- Inhibiteurs nucléosidiques / nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) :

- Les nucléotides sont les blocs de construction de l'ARN et de l'ADN. Chaque nucléotide est constitué d'une molécule de sucre (ribose ou désoxyribose), d'un groupe phosphate et d'une base.

- L'ADN contient quatre bases: l'adénine, la guanine, la cytosine et la thymidine.

- L'ARN transcrit contient également quatre bases: l'adénine, la guanine, la cytosine et l'uracile.

\* Les INTI ont une structure similaire à celle d'un nucléotide et peuvent être intégrés dans le brin d'ADN en tant que "faux blocs de construction".



Comme leur structure diffère légèrement de celle des nucléotides naturels, ils bloquent une enzyme virale, la transcriptase inverse, et empêchent la poursuite de l'allongement de la chaîne d'ADN.

### Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) :

- Ce sont les premiers anti-rétroviraux développés. Ils sont actifs sur VIH-1 et -2.

- Ce sont des analogues de bases nucléiques.

- Ils nécessitent pour être actifs d'être phosphorylés dans le milieu intra-cellulaire. Ils rentrent ensuite en compétition avec les substrats naturels de la transcriptase inverse et inhibent l'action de cette dernière. Ils bloquent ainsi la fabrication d'ADN pro-viral.

- Néanmoins, des résistances sont observées, notamment à cause de la survenue de mutations de la transcriptase inverse.

**Populations particulières & Adaptation** Ces médicaments sont éliminés par voie rénale. Leur posologie doit donc être ajustée chez le sujet insuffisant rénal ce qui est assez fréquemment rencontré chez le sujet VIH compte-tenu de la possibilité de néphropathie induite par le VIH.

**Stratégies d'utilisation** Les INTI sont responsables de baisse de la charge virale modérée. Leur action est transitoire avec possibilité d'apparition de résistances. Ils sont souvent associés entre eux ou aux inhibiteurs de protéases. Des associations d'INTI ont été développées afin de limiter le nombre de prise de médicaments quotidiennes et de renforcer l'observance

**Métabolisme et élimination:** Les INTI et leurs métabolites sont principalement éliminés par excrétion rénale. Le métabolisme court-circuite totalement le système enzymatique hépatique du cytochrome P450 (CYP450) ou ne l'implique que dans une mesure limitée. Dès lors, il y a peu de possibilité d'interactions médicamenteuses.

### 2- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) :

**Mécanisme d'action:** Les INNTI se lient (de manière non compétitive) à la transcriptase inverse et empêchent la transcription de l'ARN viral en ADN. La production de VIH est arrêtée. Contrairement aux INTI, les INNTI ne nécessitent pas d'activation (phosphorylation) au sein de la cellule.

### Métabolisme et élimination:

Les INNTI sont caractérisés par une longue demi-vie d'élimination, de 25 à 40 heures, ce qui en fait de bons médicaments pour une prise journalière (1x/j). Les substances sont principalement métabolisées dans le foie, avec intervention du système enzymatique hépatique du cytochrome P450 (CYP450), et sont excrétées dans l'urine ou la bile. Ce sont aussi des inducteurs/inhibiteurs du CYP450 et, dès lors, ils ont un potentiel important d'interactions médicamenteuses

### 3- Inhibiteurs de la protéase (IP)

**Mécanisme d'action:** Les IP agissent en se liant à une enzyme, la protéase virale. Cette protéase virale est responsable de la scission de la polyprotéine virale gag-pol en ses sous-unités fonctionnelles. L'inhibition de la protéase empêche l'élaboration de protéines virales matures et fonctionnelles et induit la libération de particules virales qui sont incapables d'infecter de nouvelles cellules.

**Métabolisme et élimination :** Tous les IP sont principalement métabolisés dans le foie, avec intervention du système enzymatique hépatique du cytochrome P450 (CYP450), et sont excrétés dans l'urine et les fèces. Ce sont aussi des inhibiteurs/inducteurs du CYP450 et, dès lors, ils ont un potentiel important d'interactions médicamenteuses.

**4- Inhibiteurs d'entrée :** Il y a deux types d'inhibiteurs d'entrée:

- Inhibiteurs d'entrée (Inhibiteurs de fusion)
- Inhibiteurs des récepteurs à chémokines

#### 4A- Inhibiteurs de fusion :

**Mécanisme d'action:**

L'énfuvirtide est un inhibiteur de fusion. Il se lie à une structure intermédiaire de la protéine gp41 du VIH, qui apparaît pendant la fusion du VIH avec la cellule cible.

L'énfuvirtide est un peptide relativement volumineux qui doit être administré, comme l'insuline, par voie sous-cutanée.

L'énfuvirtide est principalement indiqué pour le traitement des patients déjà traités, en traitement de secours. Il est bien toléré, en dehors des effets secondaires locaux à l'endroit de l'injection.

L'énfuvirtide n'interfère pas avec le système enzymatique hépatique du cytochrome P450 (CYP450).

#### 4B- Inhibiteurs des récepteurs à chémokines (inhibiteurs des corécepteurs CCR5) :

**Mécanisme d'action:** Le corécepteur CCR5 est utilisé par le virus pour se lier à la cellule et y entrer. CXCR4 est un autre corécepteur qui peut être également utilisé par le virus mais il n'y a pas de médicaments approuvés pour celui-ci jusque maintenant. Les antagonistes du CCR5 empêchent le VIH d'entrer dans la cellule T CD4+ mais seulement chez les individus qui sont infectés par un virus à tropisme CCR5. Pour identifier ces individus on doit faire un test de tropisme. Et à cause de cela, ces médicaments ne sont pas pour demain pour les pays en développement.

#### 5- Inhibiteurs d'intégrase :

Inhiber l'intégrase empêche que l'ADN du virus n'entre dans l'ADN du génome humain, bloquant donc les possibilités de réplication du VIH. Les principaux effets secondaires sont nausées, diarrhées, céphalées et pyrexie.

Actuellement le Raltegravir est utilisé uniquement chez des patients ayant expérimentés d'autres TTT auparavant.

### V- Que faut-il prendre en considération lors de la prescription d'antirétroviraux :

- Rendre les choses les plus faciles possibles pour le patient : faible fréquence d'administration, faible nombre de comprimés.
- Tenir compte, si possible, des préférences du patient : parlez avec lui de son rythme journalier et de son mode de vie, et adaptez le schéma dans la mesure du possible.
- Contrôler les interactions médicamenteuses possibles : demandez au patient s'il prend d'autres médicaments et vérifiez les éventuelles interactions médicamenteuses avant de prescrire un schéma donné.
- Formuler des conseils détaillés : le début d'un traitement antirétroviral ne constitue jamais une urgence et il est très important d'apporter des conseils détaillés avant son instauration

#### Quand faut-il débiter :

- Le rapport de l'OMS recommande la mise en place du traitement chez les patients ayant des CD4 < 350 /mm<sup>3</sup>
- Les patients ayant des CD4 compris entre 350-500 mm<sup>3</sup> et un taux ARN viral plasmatique supérieur à 10000

#### Quand faut-il changer :

- Échecs thérapeutiques confirmés par une élévation de l'ARN viral plasmatique et/ou diminution du taux de LT CD4
- Des effets indésirables graves, une intolérance ou une mauvaise adhésion au traitement

#### Par quoi faut-il débiter :

Association de deux analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse et d'un inhibiteur de la protéase  
La monothérapie est contre indiquée

