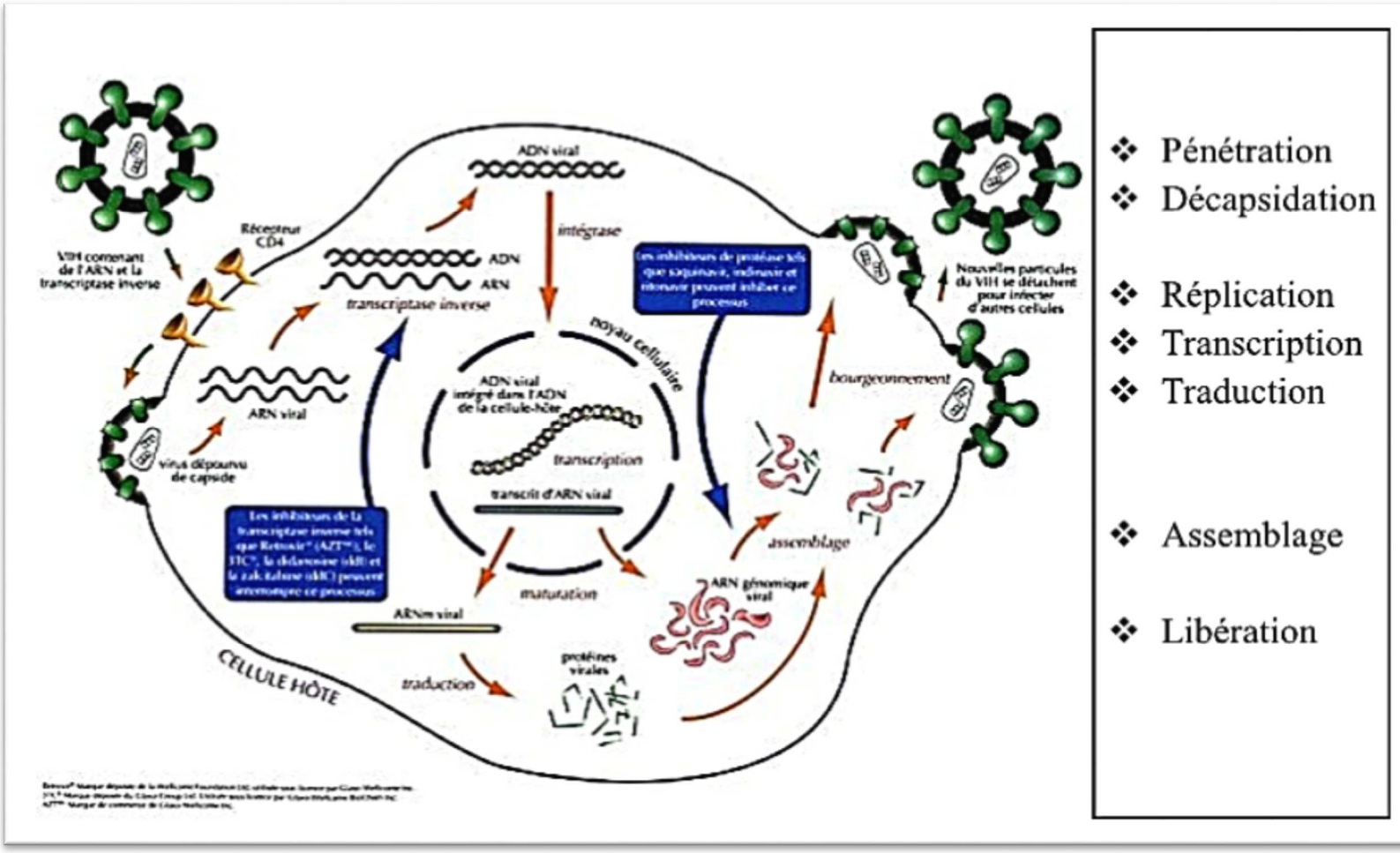
Pharmacologie des antiviraux

I- **Introduction :** la chimiothérapie antivirale

- Elle a pour but de ralentir très sensiblement la vitesse de réplication virale jusqu'à ce que le système immunitaire de l'hôte puisse achever ce contrôle
- Un bon antiviral :
  - Respecte les synthèse cellulaires normales
  - Inhibe, à l'intérieur des cellules ; la synthèse des constituants viraux
- Les antiviraux sont virostatiques :
  - Pas d'action sur le virus lui-même
  - Suspendent la multiplication virale
- Les antiviraux ont une action dans les infections actives
- Dans les infections latentes l'antiviral n'agit qu'au moment des récurrences



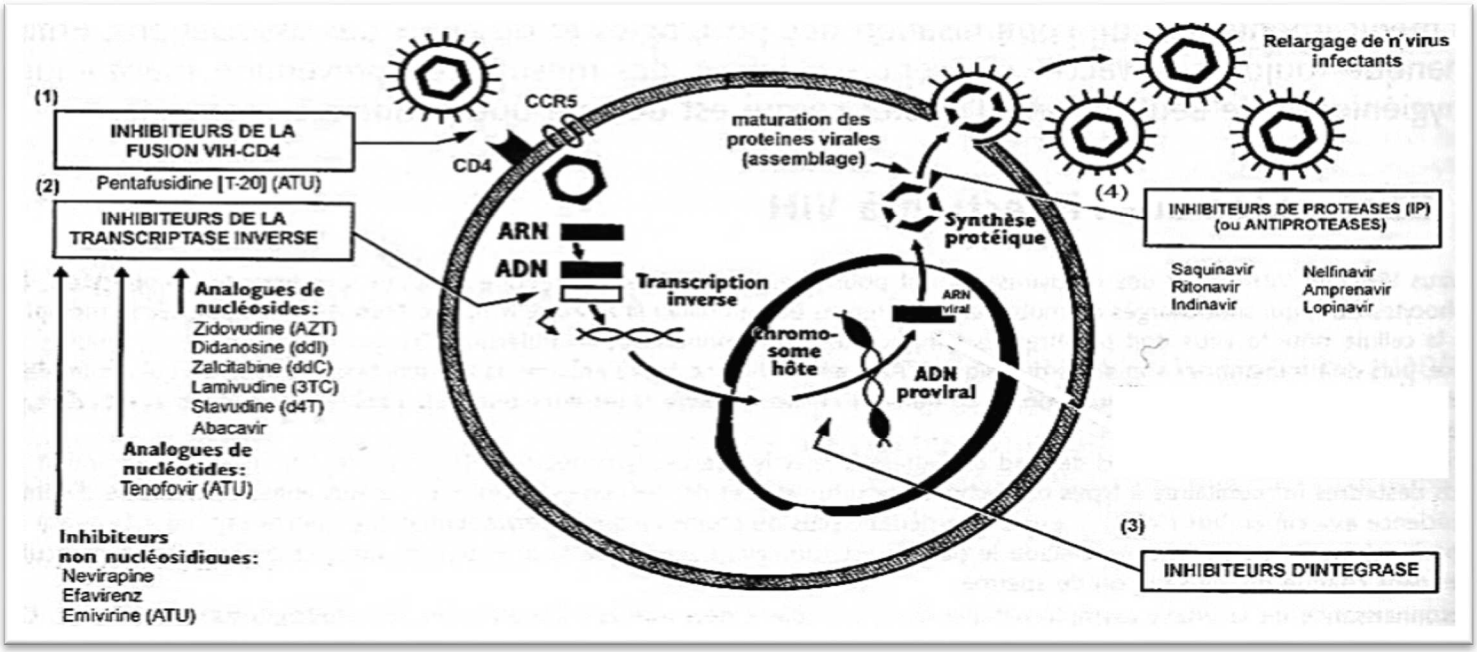
- Les différents mécanismes d'actions des antiviraux :
  - Action sur l'entrée du virus dans la cellule
  - Inhibition des enzymes de réplication virales :
    - Antiviraux les plus utilisés (analogues de nucléosides+++)
    - Les molécules inhibitrices ne le seront que sur des virus en multiplication active
  - Action sur les étapes finales de la réplication virale
  - Action sur d'autres activités virales

II- Classification des antiviraux :

A- Antirétroviraux : actifs contre les rétrovirus (HIV)
B- Anti hépatite B et C
C- Antiherpétiques : systémique, action locale et anti cytomégalovirus
D- Antivirus de la grippe

A- Les antirétroviraux :

- On décrit actuellement 4 grandes catégories :
  1- Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)
  2- Les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse
  3- Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
  4- Les inhibiteurs des protéase (IP), aussi appelés « antiprotéases »
- D'autres antirétroviraux en cours de développement :
  - Les inhibiteurs de fusion
  - Les inhibiteurs de l'intégrase du VIH
  - Immunothérapie non spécifique
  - Immunothérapie active spécifique ou « vaccination »



1- ***Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) :*** principale classe

Inhibiteurs nucléosidiques	
Zidovudine	*Retrovir®*
Didanosine	*Videx ®®*
Zalcitabine	*Hivid®*
Lamivudine	*Epivir®*
Stavudine	*Zerit®*
Abacavir	*Ziagen ®*

a- Mécanisme d'action :

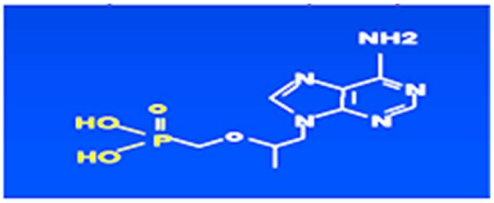
- Ils sont actifs sur VIH-1 et VIH-2
- Analogue de différents nucléosides naturels
- Pour être actifs, ces médicaments nécessitent une métabolisation intracellulaire en dérivés triphosphorylés qui inhibent « la transcriptase inverse », par compétition avec son substrat naturel
- Affinité plus grande pour la polymérase virale que pour les polymérases cellulaires
- Ils stoppent l'élongation de la chaine d'ADN viral en formation « terminateur de chaine »

b- Indication : en association

  - SIDA déclaré (adulte/enfant)
  - Séropositifs
- Zidovudine + Lamivudine = COMRIVIR : retarde l'émergence des souches résistantes à la Lamivudine chez les patients sans traitement antirétroviral préalable

2- ***Les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse*** :

Ténofovir



a- Mécanisme d'action :

- Pseudo-nucléoside monophosphorylé
  (possédent déjà une phosporylation)

b- Effets secondaires :

- Toxicité tubulaire rénale bien établie

c- Présentation et posologie :

- Comprimé pelliculé de 300 mg ➔ 300mg/j

d- Indication :

- Sida : pas d'indication chez l'enfant, l'adolescent, ni la femme enceinte

3- Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

Inhibiteurs non nucléosidiques	
Névirapine	*Viramune®*
Efavirenz	*Sustiva®*

a- *Mécanisme d'action* : actifs uniquement sur le VIH-1

- Inhibition de la transcriptase inverse du VIH-1 par liaison directe, en perturbant le site catalytique de l'enzyme
- Développement fréquent de mutants résistants ➔ doivent être utilisés en association

4- ***Les inhibiteurs des protéase (IP) :*** « les antiprotéases » : inhibition de la maturation

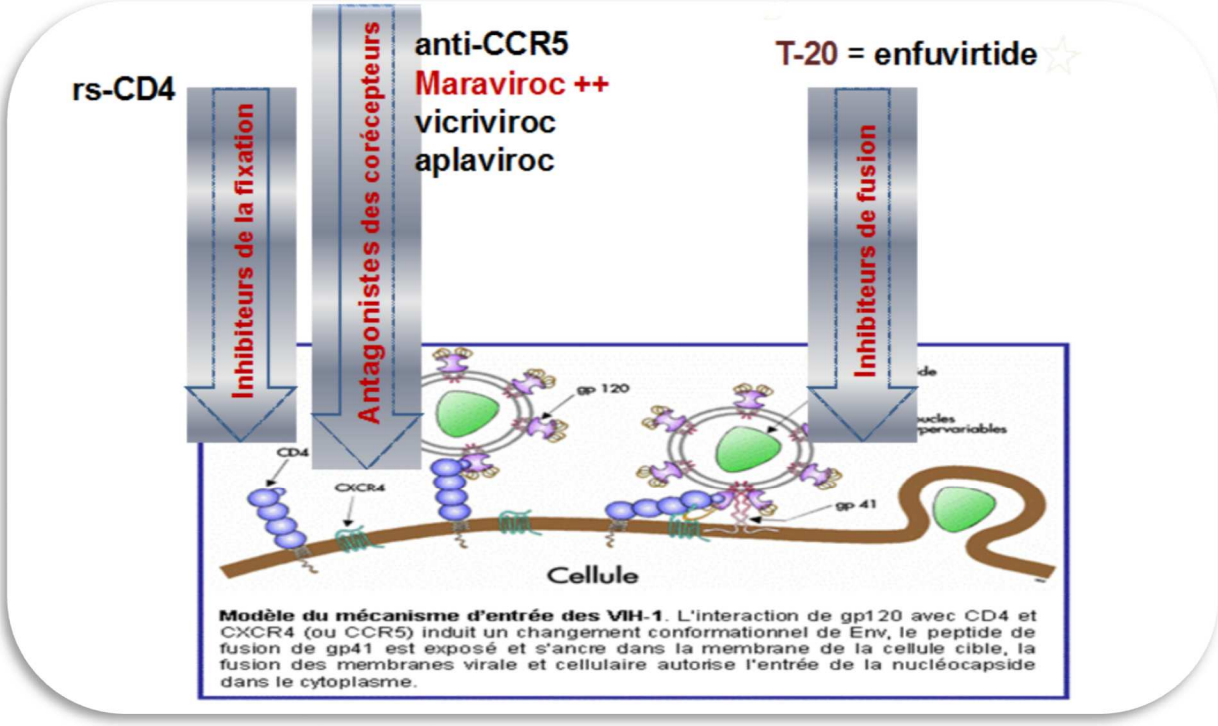
Indinavir	*Crisivan ®*
Nelfinavir	*Viracept ®*
Ritonavir	*Norvir ®*
Saquinavir	*Rortovase ®, Invirase®*

a- Mécanisme d'action :

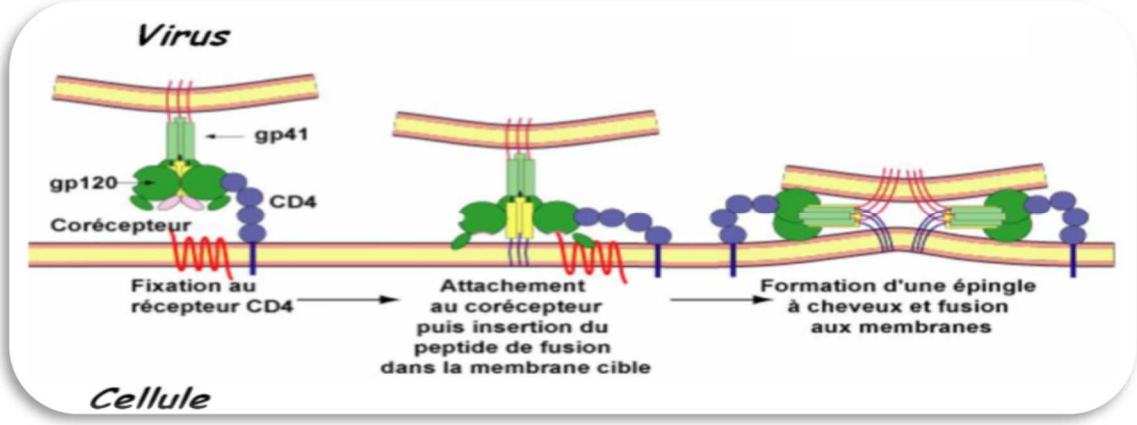
- Les protéases : enzymes originales ➔ cibles de choix
- Après synthèse de précurseurs protéiques de grande taille, clivage/protéase spécifique en produits fonctionnels
- Les inhibiteurs de protéase se fixent au niveau du site catalytique de l'enzyme et bloquent son activité : pas d'activation métabolique

- Les IP conduisent à la production de virions défectueux qui sont incapables d'infecter de nouvelles cellules

- ***Les antirétroviraux en développement clinique :***
    - *Les inhibiteurs de pénétration :*



- Exemple : Enfuvirtide : il s'oppose à l'entrée du VIH-1 dans sa cellule cible en se fixant au niveau du domaine HR1 de la GP41



    - *Inhibiteurs de l'intégrase « -gravir » :*

- L'intégrase est responsable de l'insertion de l'ADN viral (issu de la retro transcription de l'ARN viral) dans l'ADN de la cellule hôte
    - Raltégravir :
    - Puissante activité antivirale
    - Une tolérance clinique et biologique
    - Peu d'effets indésirables
    - Elvitégravir
    - MK 2048

5- ***Association d'antirétroviraux :*** trithérapie

6- Autres stratégies :

- Immunothérapie non spécifique : cytokines :
  - IL 2 recombinante ou aldesleukine est actuellement en ATU
  - Intérferon alpha, interleukine-7 : essais en cours
  - Ils favorisent le renouvellement ou la mobilisation des CD4 et/ou diminuent les phénomènes d'apoptose et/ou rétablissent le réseau perturbé des différentes cytokines
- Immunothérapie active spécifique « vaccination » :
  - Immunogène REMUNE (AGI661)
  - Canarypox (ou canarypox + lipopeptides) qui expriment des antigènes du VIH

B- ***<u>Les antiviraux de l'hépatite virale :</u>*** Ribavirine (Rebetol®) et Vidarabine (Vira MP ® IM)

1- Ribavirine :

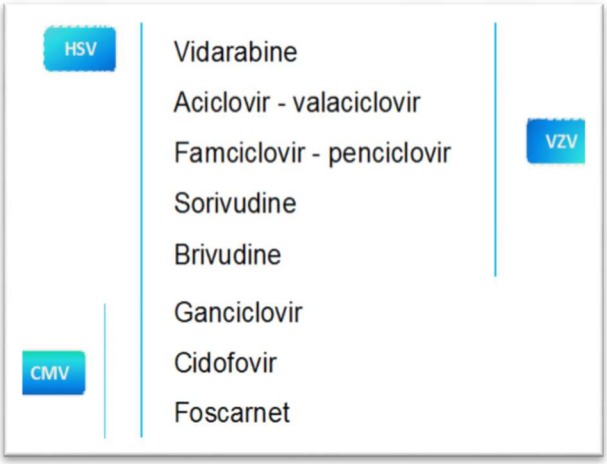
- + l'interféron α-2b ➔ Ribavirine est inefficace en monothérapie
- 2éme intention si échec interféron en monothérapie
- Active sur les Virus à ADN et à ARN (Hépatite B et C) ➔ large spectre
- Le mécanisme de son efficacité en association avec l'interféron α n'est pas connu

2- Vidarabine :

- Indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique virale B
- Après phosphorylation, le Vidarabine inhibe partiellement l'ADN polymérase du virus de l'hépatite B, ce qui inhibe la réplication du virus

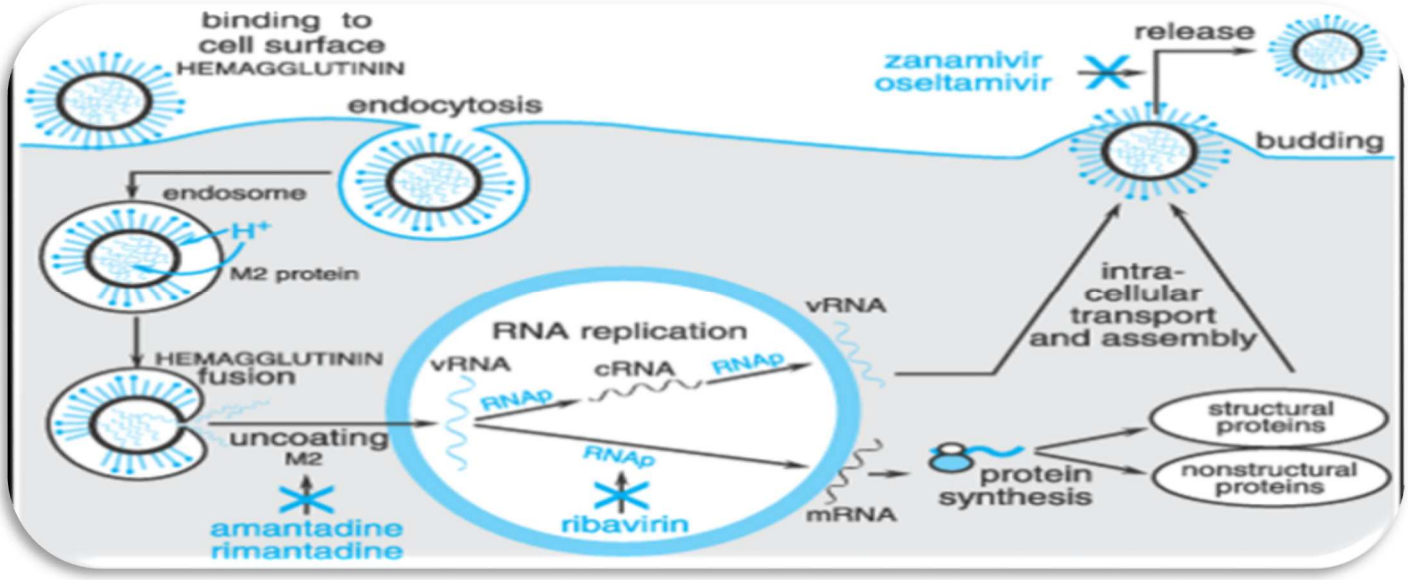
C- ***<u>Les anti-herpes virus</u>*** :

- Virus à ADN, grande famille, virus latents, il existe 8 herpes virus humains, mais les traitements ne concernent à ce jour que les infections à :
  - Herpes simplex ou HSV : responsable de l'herpes labial (HSV1) et génital (HSV2)
  - Le VZV ou virus de la varicelle et de ses récidives, le zona
  - Le CMV (cytomégalovirus) : à l'origine, notamment de rétinite chez le sujet immunodéprimé
  - Le virus de l'Epstein Barr (VEB) : responsable de la mononucléose infectieuse



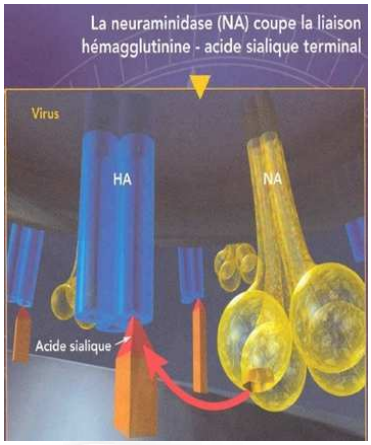
D- *Les antiviraux de la grippe :*

1- ***Les inhibiteurs de la décapsidation :*** Amantadine, Rimantadine ; interagissent avec la protéine M2 (Canal H^+)

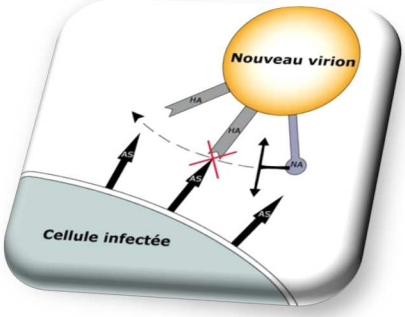


2- ***Les inhibiteurs de la neuraminidase :***

- Pour se fixer à la cellule, les virus grippaux s'accrochent par les Spicules HA aux extrémités des molécules d'acide sialique dépassant de La membrane cellulaire
- Lors du bourgeonnement des nouveaux virions, ils restent collés A la cellule par le même mécanisme
- La neuraminidase rompt cette liaison :
  - Elle favorise la libération des virions
  - Elle détache et désagrège les nouveaux virions



- Les antineuraminidases (analogues de l'acide sialique)
  - Inhibiteurs sélectifs et puissants de la NA
  - Bloquent la libération des virions de la cellule infectée
    - Zanamivir (Relanza®)
    - Oseltamivir (Tamiflu®)
  - Inhibent donc la libération des virions grippaux néoformés



III- *Conclusion :*

- La chimiothérapie antivirale se heurte à 3 obstacles :
  - L'interférence avec le métabolisme cellulaire normal (risque de cytotoxicité)
  - La variabilité génétique des virus
  - Son incapacité à éradiquer l'infection virale latente

- Règles générales d'utilisation :
  - Associer plusieurs antiviraux (VIH) ➔ pour augmenter l'effet, diminuer la toxicité et limiter résistances
  - Mettre en route le traitement le plus rapidement possible
  - Utiliser les doses optimales (résistances)