

Les antiviraux

→ Introduction :

Molécules synthétisée chimiquement capable d'interférer avec le métabolisme de virus pour inhiber son cycle de multiplication.

Ils sont virostatiques et pas virucides

Ces molécules possèdent des limites :

- toxicité cellulaire IIaire (interférence avec le métabolisme cellulaire normale)
- Inefficacité sur les virus latents (intégrité des gènes) comme VIH
- Acquisition des résistances dues aux variabilités génétiques (mutations)

→ Mode d'action :

- les antiviraux ont pour cible l'une des étapes de la multiplication :

Inhibiteurs	molécule	Mode d'action	voie	Effets 2aires
I. <u>attachement</u>	Maraviroc	Inhibiteur du corécepteur CCR5 - Empêche la fixation du VIH sur la cellule cible (utilisée pour le traitement du VIH)	orale	bonne tolérance
II. <u>pénétration</u>	Enfuvirtide ou T20 (Fuzeon)	- peptide dérivé de la GP41, inhibe la fusion du virus à la cellule. - utilisé en association dans le trt de VIH-1	sous cutanée	nodules au point d'injection
III. <u>décapsidation</u>	Adamantine (Anti M2) * Amentadine * Rimantadine	- Cible spécifique : protéine M2 des virus grippaux type A (virus reste encapsidé) - pas d'efficacité sur virus de grippe type B (absence de protéine M2)		traitement préventif

IV- Inhibiteurs de la réplication :

- cible de la plupart des antiviraux commercialisée
- La majorité sont des inhibiteurs d'ADN polymérase virale

1- Les analogues de nucléotides et nucléosides :

- Se distingue des nucléosides naturels par une modification de leur sucre ou base purique ou pyrimidique et l'absence de groupement -OH en position 3'
- Ils doivent être triphosphorylés dans la cellules pour être actif :
 - * par enzymes cellulaires
 - * par enzymes virales : HSV et VZV : thymidine Kinase (TK)
CMV : phosphotransférase

Mécanisme d'action :

- Prennent la place des nucléosides normaux
- Cible principale : enzymes virales : * ADN polymérase virale pour les principaux antis herpétiques
* Transcriptase inverse pour VIH
- Affinité pour les polymérases virales >> polymérases cellulaires
- Incorporation dans l'ADN viral, blocage de l'élongation de l'ADN par manque du radical OH à la position 3' nécessaire à l'accrochage d'un autre nucléotide triphosphate

A. Anti-herpétique :

Molécules	Structure	Indication	Voie	Effets 2aires
Aciclovir	analogue de guanosine	trt des infections graves à HSV1 et 2 herpes récurrent labial – herpes cutanéomuqueux extensif de l'ID – herpès génital et Zona.	IV per os cutanée	bonne tolérance, n'agit que sur les cellules infectées
Guanciclovir	analogue de guanosine	Actif in vitro sur herpès mais plus actif sur CMV indiqué dans les infections graves à CMV chez l'ID * dans la prévention des infections à CMV chez les transplantés de moelle		

Penciclovir	1 ^{er} phosphorylation sur HSV1, 2 et le VZV	préventive des complications oculaires du zona chez l'adulte immunocompétant+50ns	parentérale
précurseurs d'analogue de nucléotide		Famciclovir : => en penciclovir lors du passage par le foie - Valaciclovir => ester L-valine Aciclovir - Valganciclovir => ester L-valine Ganciclovir	digestif
Cidofavir	Analogue de cytosine déjà phosphorylé	actif sur tous les virus ADN doubles brins * Traitement de la rétinite à CMV chez les VIH (sans IR car néphrotoxique) * Traitement d'infection à papillomavirus	Parentérale cutanée

B. Inhibiteurs de la transcriptase inverse VIH (INTI)

Sont tous des analogues nucléotidiques

- | | |
|---------------------|-----------------------|
| * Zidovudine (AZT) | * Lamivudine (3TC) |
| * Didanosine (ddi) | * Abacavir (ABC) |
| * Zalcitabine (ddc) | * Tenofovir (TDF) |
| * Stavudine (d4T) | * Emtricitabine (FTC) |

Les effets Ilaire des INTI :

Sont liés à la toxicité mitochondrial et ils donnent un syndrome lipo-atrophique (une perte progressive de la graisse périphérique) aux niveaux des membres, fesses et visage.

- toxicité hématologique (anémie, neutropénie, thrombopénies)
- neuropathies périphériques
- pancréatites
- FTC : hépatotoxicité

C. Anti-Hépatites :

L'hépatite A et E ne nécessitent pas un traitement (hépatites Bénignes)

- 20% De l'hépatite B deviennent chronique et si on ne traite pas elle donnera une cirrhose du foie puis un carcinome hépatique (Donc elle est considérée comme maladie nosocomial)
- 80% de l'hépatite C deviennent chronique si on ne traite pas et elle donnera une cirrhose du foie puis un carcinome hépatique.

	analogue	Mode d'action	Indication	Voir	Effets 2aires
Lamivirudine (3TC)	cytosine	actif sur VIH 1,2 - inhibe la polymérase de VHB	Hépatite B chronique * VIH (en association)	orale	peu toxique
Adéfovir	adénosine	Inhibe ADN polymérase du VHB et la reverse transcriptase d'HIV	Hépatite B chronique * Infection à HSV		: VIH, la dose élevée par trt de VIH est néphrotoxique (dose-dépdnt)
Ténofovir TDF			infection à VIH * Co infection VIH-VHB	orale, IV	Néphrotoxicité, ostéoporose
Entécavir	guanosine	Inhibe le reverse transcriptase de VHB	Hépatite B chronique		peu toxique
Telbivudine LDT	thymidine	efficacité > amuvudine et adéfovir	Hépatite B chronique		
Ribavirine	guanosine	- Inhibe IMP déshydrogénase (et non ADN Polymérase) - l'Inhibition de cette Enzyme aboutit à une déplétion du pool de GTP et par conséquence la sunthèse des ADN et ARN viraux - Spectre : Virus à ADN et à ARN	* s/f d'aérosol dans le traitement des formes graves de l'infection à virus respiratoires syncytials VRS du nourrisson	orale : l'Hépatite C Chronique (+ Interféron α) IV : fièvre hémorragique	Toxicité : Anémie+++, Embryopathies. Contre-Indication : Grossesse

	<u>Analogue</u>	<u>Mode d'action</u>	<u>indication</u>	<u>Voie</u>	<u>Effets Secondaires</u>
2. Analogue de pyrophosphate inorganique					
Foscarnet	pyrophosphate	agit sur l'ADN polymérase des virus herpétiques et la rétrotranscriptase de VIH	rétinite à CMV du sida, l'infection à HSV résistante à l'Aciclovir	IV	Néphrotoxicité Contre-indication : grossesse – allaitement
3. inhibiteurs non nucléosidiques de la RT de VIH-1 : INNI					
Nevirapine Efavirenz Delavirdine Etravirine		se fixent à proximité du site catalytique de l'enzyme au sein d'une poche hydrophobe, il en résulte une perte de flexibilité de la TI altérant son activité	VIH		troubles neurologiques (Efavirenz)
4. Inhibiteur de l'intégrase de VIH					
Raltegravir Etravirine		Raltegravir : empêche l'intégration du brin d'ADN proviral au sein de l'ADN de la cellule hôte		orale	bonne tolérance

V- Inhibiteurs de la traduction des ARNm viraux

L'interféron α :

- Obtenu par recombinaison génétique
- l'interféron reconnaît un récepteur membranaire spécifique, cette interaction aboutit à la production par la cellule de la 2-5synthétase qui active une ARNase cellulaire dégradant l'ARNm viral.
- il a aussi une action immuno-modulatrice.
- utilisé dans le traitement des Hépatites chroniques B et C
- * Interféron standard : (1 injection/jour) Interféron α_2 , Interféron α_2b
- * Interféron pégulé (1 injection/semaine) Interféron α_2 ; Interféron α_2b
- Effets secondaires : Syndrome pseudo-grippal, Dépression, Asthénie, Leucopénie - Contre-indication : grossesse

VI- Etape finale de la multiplication :

1-Antiprotéases :

- Ils bloquent la maturation des protéines virales
- Sont des inhibiteurs de NS3 du VHC
- * **Boceprevir** * **Telaprevir**
- utilisé en association avec l'interféron α et la ribavirine dans le traitement de l'hépatite chronique C due au VHC 1.

Inhibiteur de la protéase du VIH :

Saquinavir ; Ritonavir ; Darunavir

- se lie au site actif de la protéase - EI :

- * lipodystrophie
- * trouble lipidique et glycémique

2-Inhibiteurs de la neuraminidase :

Oseltamivir : oral (Tamiflu)

Zanamivir : poudre à inhaler (milieu hospitalier)

- il en résulte une diminution de la propagation de virus.
- ils sont utilisés dans le traitement curatif de la grippe A et B.

* **Zanamivir :**

- traitement curatif
- administré dans la 1^{ère} 48h du début des symptômes chez l'adulte et l'enfant > 12ans.

* **Oseltamivir :**

- Prophylaxie de la grippe (post-exposition)
- chez l'adulte et l'enfant > 1ans après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué en période de circulation du virus
- traitement curatif
- efficacité si le traitement dans les 2 j suivant le début des symptômes.