

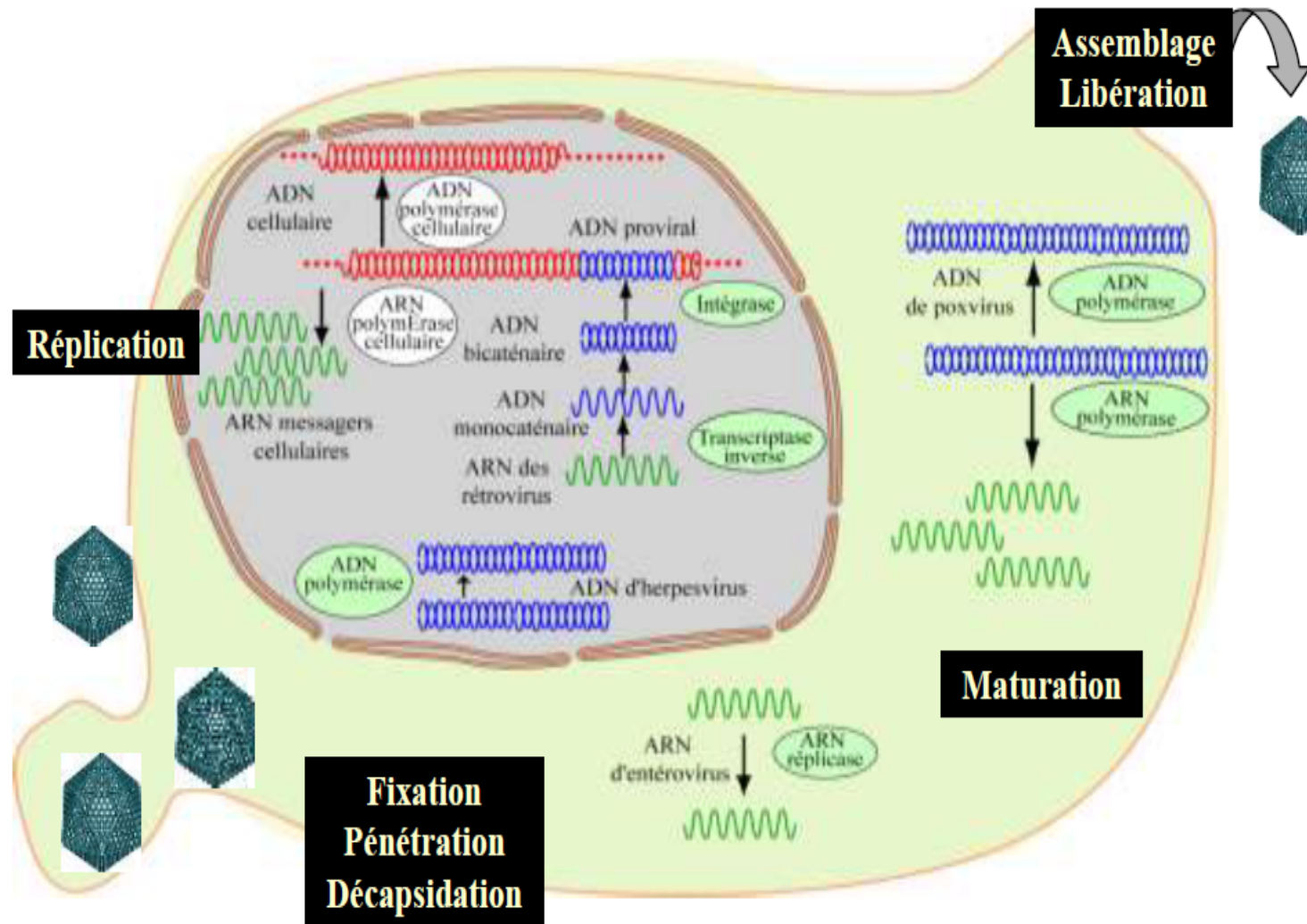
Faculté de Médecine de Annaba
Cours de Pharmacie clinique
5eme Année Pharmacie

Les infections virales

Partie 1

Dr Douaoui Abdelkader
Maitre assistant HU en Pharmacologie
douaouipharmaco@gmail.com

Généralités



- ❖ Pénétration
- ❖ Décapsidation
- ❖ Réplication
- ❖ Transcription
- ❖ Traduction
- ❖ Assemblage
- ❖ Libération

- CLASSIFICATION SIMPLIFIÉE DES VIRUS -

(les noms officiels des familles virales s'écrivent en italiques et avec des capitales)

VIRUS A ADN

Virus enveloppés	Herpèsvirus (<i>Herpesviridae</i>) * Herpes simplex virus 1 et 2 (HSV-1, HSV-2) * Virus varicelle-zona (VZV) * Cytomégalovirus (CMV) * Virus Epstein-Barr (EBV) * Herpèsvirus humains 6, 7 et 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8) Hépadnavirus (<i>Hepadnaviridae</i>) * Virus de l'hépatite B (HBV, VHB) Poxvirus (<i>Poxviridae</i>)
Virus nus	Adénovirus (<i>Adenoviridae</i>) Papillomavirus (<i>Papillomaviridae</i>) Polyomavirus (<i>Polyomaviridae</i>) Parvovirus (<i>Parvoviridae</i>)

VIRUS À ARN

Virus enveloppés	Orthomyxovirus (<i>Orthomyxoviridae</i>) * Virus grippaux (influenza) A, B, C Paramyxovirus (<i>Paramyxoviridae</i>) * Virus parainfluenza 1 à 4 * Virus des oreillons * Virus de la rougeole * Virus respiratoire syncytial (RSV) Coronavirus (<i>Coronaviridae</i>) Rhabdovirus (<i>Rhabdoviridae</i>) * Virus de la rage Togavirus (<i>Togaviridae</i>) * Virus de la rubéole Flavivirus (<i>Flaviviridae</i>) * Virus de l'hépatite C (HCV, VHC) Arénavirus (<i>Arenaviridae</i>) * Virus de la chorioméningite lymphocytaire * Virus de la fièvre de Lassa Filovirus (<i>Filoviridae</i>) * Virus Marburg * Virus Ebola Hantavirus (famille des <i>Bunyaviridae</i>) Rétrovirus (<i>Retroviridae</i>) * HTLV-1 et 2 * HIV-1 et 2 (VIH-1 et 2) Virus delta ou de l'hépatite D (HDV) (à noter : génom capsid de HDV sont associés à l'enveloppe de HBV)
Virus nus	Picornavirus (<i>Picornaviridae</i>) * Poliovirus * Coxsackievirus * Echovirus * Virus de l'hépatite A (HAV, VHA) Calicivirus (<i>Caliciviridae</i>) Hepevirus (<i>Hepeviridae</i>) * Virus de l'hépatite E (HEV, VHE) Rotavirus (famille des <i>Reoviridae</i>)

POINTS A RETENIR

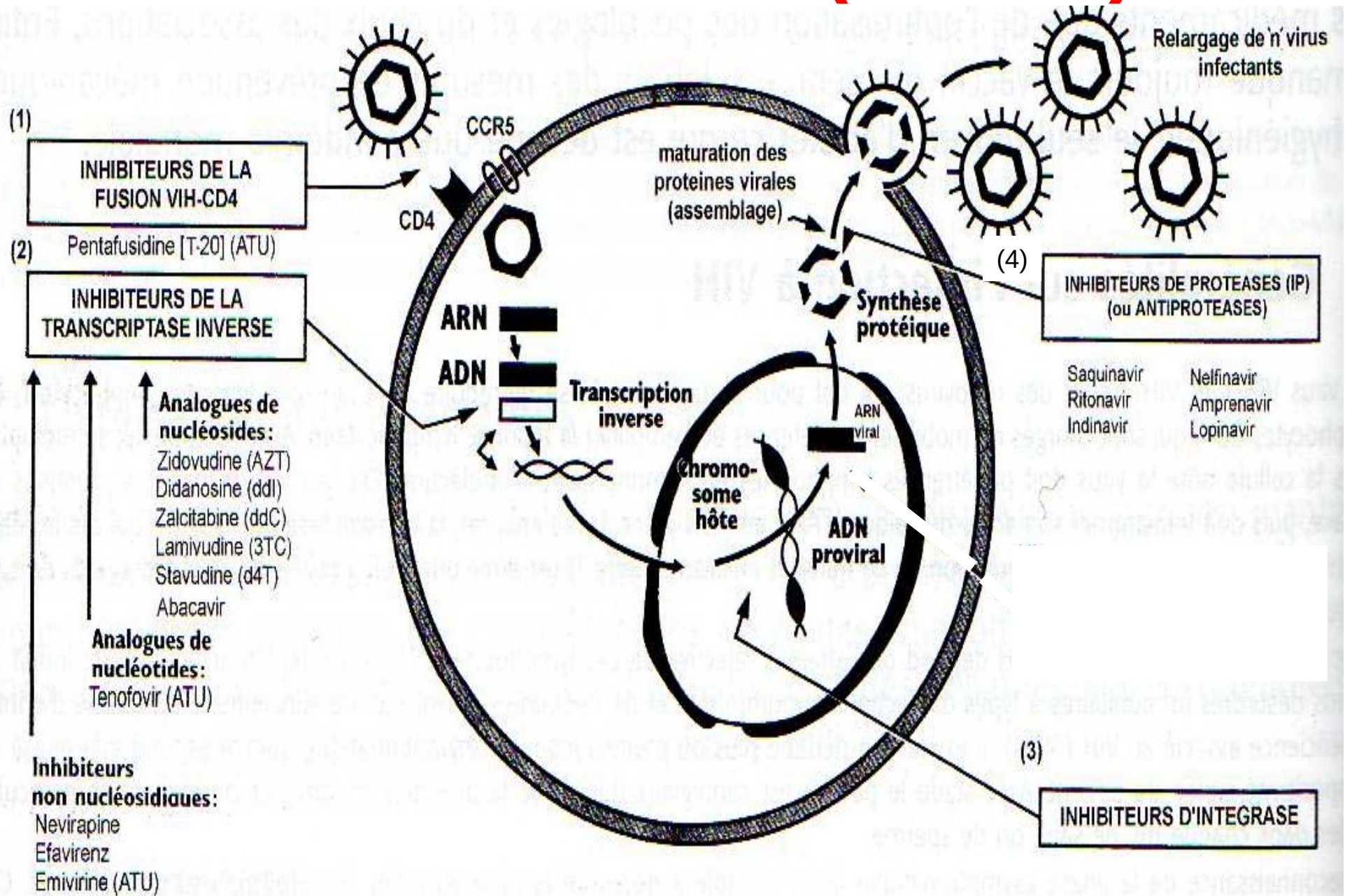
- La structure des particules virales est simple, se limitant grossièrement à deux ou trois éléments : génome, capside et enveloppe (dans le cas des virus enveloppés seulement).
- Cette structure explique, en grande partie, l'épidémiologie des infections virales : les virus enveloppés sont plus fragiles, conservent moins bien leur infectiosité dans le milieu extérieur, et sont transmis essentiellement dans des relations de proximité.
- Le génome viral est constitué soit d'ADN, soit d'ARN.
- La multiplication des virus se fait nécessairement à l'intérieur d'un hôte cellulaire et sous le contrôle du génome viral : le cycle viral inclut plusieurs étapes dont l'attachement à un récepteur spécifique, la libération du génome viral dans la cellule, la réplication des composants viraux, l'auto-assemblage des particules virales et leur sortie hors de la cellule infectée.
- La chimiothérapie antivirale vise à inhiber le déroulement du cycle viral et se fonde principalement sur des inhibiteurs spécifiques des enzymes codées par le génome viral.

Classification des Antiviraux

1. Anti-rétroviraux: actifs contre les rétrovirus (HIV)
2. Antihépatite B et C
3. Antiherpétiques : systémiques / action locale et Anti-cytomégalovirus
4. Antivirus de la grippe.

Les antirétroviraux

Cibles des antirétroviraux (Anti-VIH)



Les antirétroviraux (Anti-VIH)

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 protéases (IP), aussi appelés « antiprotéases »*.

Les antirétroviraux en cours de développement:

- Les inhibiteurs de fusion
- Les Inhibiteurs de l'intégrase du VIH
- Immunothérapie non spécifique
- Immunothérapie active spécifique ou « vaccination »

Les antirétroviraux (Anti-VIH)

1. Les Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI).

<i>Inhibiteurs nucléosidiques</i>	
<i>Zidovudine</i>	<i>Retrovir®</i>
<i>Didanosine</i>	<i>Videx ®®</i>
<i>Zalcitabine</i>	<i>Hivid®</i>
<i>Lamivudine</i>	<i>Epivir®</i>
<i>Stavudine</i>	<i>Zerit®</i>
<i>Abacavir</i>	<i>Ziagen ®</i>

Les antirétroviraux (Anti-VIH)

1. Les *Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI)*.

Mécanisme d'action

- Ils sont actifs sur VIH-1 et VIH-2.
- Pour être actifs ces médicaments nécessitent une métabolisation intracellulaire en dérivés **triphosphorylés** qui inhibent « la **transcriptase inverse** », par compétition avec son substrat naturel.

Les antirétroviraux (Anti-VIH)

1. Les *Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI)*.

Pharmacocinétique

Inhibiteurs nucléosidiques	Résorption	Diffusion	Demi-vie d'élimination	Métabolisme	Elimination
Zidovudine	65 %	Assez bonne dans le LCR 55 % des taux sériques	1 heure	Hépatique avec glycurono conjugaison	Urinaire pour les métabolites
Didanosine	Moyenne et réduite de 50% par l'alimentation	Diffusion moyenne, 21 % des taux sériques dans le LCR	1,4 heure		20 % éliminé directement dans les urines (filtration et sécrétion)
Zalcitabine	> 80%	Bonne diffusion dans le LCR	Du métabolite actif : 7-10 heures	Métabolisme en un composé actif	<u>Urinaire</u>
Lamivudine	> 85 %	Diffusion dans le LCR	5-7 heures	Pas de métabolisme	<u>éliminé directement dans les urines (filtration et sécrétion)</u>

Les antirétroviraux (Anti-VIH)

1. Les *Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI)*.

Effets indésirables

- **Zidovudine** : toxicité hématologique,
- **Didanosine** : pancréatite (pouvant être fatale)
- **Zalcitabine** : neuropathies périphériques, nausées
- **Lamivudine** : pancréatite, nausées
- **Stavudine** : élévation des transaminases (arrêt trt si $> 5X$ la normale)

Les antirétroviraux (Anti-VIH)

1. Les *Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI)*.

INDICATIONS : En association

- SIDA déclaré (adulte/enfant)
- Séropositifs

Les antirétroviraux (Anti-VIH)

1. Les *Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI)*.

Interactions médicamenteuses

Lamivudine	- + Zalcitabine = antagonisme par compétition de la réaction de phosphorylation
Stavudine, Zalcitabine	- + Zidovudine = antagonisme par compétition de la réaction de phosphorylation

Les antirétroviraux (Anti-VIH)

2. Les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INNTI).

Ténofovir

Mécanisme d'action:

pseudo-nucléoside monophosphorylé (possèdent déjà une phosphorylation)

Effets secondaires

toxicité tubulaire rénale bien établie.

Présentation

Comprimés pelliculés de 300 mg.

Posologie : 300 mg/j.

Indications

Pas d'indication chez l'enfant, l'adolescent, ni la femme enceinte.

Les antirétroviraux (Anti-VIH)

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

<i>Inhibiteurs non nucléosidiques</i>	
<i>Névirapine</i>	<i>Viramune®</i>
<i>Efavirenz</i>	<i>Sustiva®</i>

Mécanisme d'action : Actifs uniquement sur VIH-1

- Inhibition de la transcriptase inverse du VIH-I par liaison directe, en perturbant le site catalytique de l'enzyme
- Développement fréquent de mutants résistants. Le risque de résistance croisée entre les INNTI est important,

Les antirétroviraux (Anti-VIH)

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

Pharmacocinétique

	Résorption	Diffusion	Demi-vie d'élimination	Métabolisme	Elimination
Névirapine	> 90 % et rapide	60% liaison aux protéines	25-30 heures	<u>Hépatique</u> <u>intense</u> (CYP4503A)	Urinaire pour les métabolites
Efavirenz	rapide et élevée	<u>99,5% liaison aux</u> <u>protéines</u>	<u>40-55 heures</u>	<u>Hépatique</u> <u>intense</u> (CYP4503A4 et 2D6)	Urinaire pour les métabolites

Indications:

VIH-1, seulement en association

Les antirétroviraux (Anti-VIH)

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

Interactions médicamenteuses

Névirapine , Efavirenz	- +estroprogestatifs contraceptifs = risque de baisse de l'efficacité contraceptive - + saquinavir = risque de baisse de l'efficacité du saquinavir par augmentation de son métabolisme hépatique
------------------------	---

Contre-Indications

médicament	Contre-indications
Efavirenz	Insuffisance hépatique et rénale sévères Grossesse et allaitement
Névirapine	Risque d' allergie cutanée ou d'une toxicité hépatique

Les antirétroviraux (Anti-VIH)

4. Les Inhibiteurs des Protéases (IP) : « les antiprotéases » inh.de la maturation

<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> ®

Mécanisme d'action

Les inhibiteurs de protéases se fixent au niveau du site catalytique de l'enzyme

Indications : VIH1 et VIH2

- En association
- traitement des adultes et enfants VIH séropositifs

Les antirétroviraux (Anti-VIH)

4. Les Inhibiteurs des Protéases (IP) : « les antiprotéases » inh.de la maturation

Pharmacocinétique:

	Résorption	Diffusion	Demi-vie d'élimination	Métabolisme	Élimination
Indinavir	<u>Biodisponibilité 65% fortement diminuée par un repas riche en lipides</u>	Pas de données Liaison aux protéines 35 %	1.8 heures	<u>Hépatique par le cytochrome CYP3A4</u>	Essentiellement fécale
Nelfinavir	Moyenne augmentée par l'alimentation	<u>99% liaison aux protéines</u>	2 heures	<u>Hépatique par le cytochrome CYP3A4</u>	Essentiellement fécale
Ritonavir	Biodisponibilité 60% améliorée par l'alimentation	<u>99% liaison aux protéines</u>	3-5 heures	<u>Hépatique par les cytochromes CYP3A4 et 2D6</u>	Essentiellement fécale

Les antirétroviraux (Anti-VIH)

Effets secondaires des antiprotéases

Communs à tous les IP

- ☐ Troubles digestifs
- ☐ ↑ enzymes hépatiques
- ☐ Dyslipidémies
- ☐ SNC : céphalées, somnolence, anxiété et insomnie...

Rencontrés avec un IP donné

Ritonavir	leucopénie (rare)
Indinavir	insuffisance rénale anémie hémolytique
Nelfinavir	diarrhée +++
Saquinavir	ulcérations buccales
Amprénavir	Eruptions cutanées bénignes

Les antirétroviraux (Anti-VIH)

4. Les Inhibiteurs des Protéases (IP) : « les antiprotéases » inh.de la maturation

Contre-indications

- Insuffisance hépatique sévère pour tous.
- Insuffisance rénale sévère pour **saquinavir**.
- Antécédents de lithiase pour **indinavir**.
- En raison de leur forte affinité avec les **Cyt CYP450 3A4**, les IP sont à l'origine de nombreuses contre-indications (**statines, cisapride, inducteurs enzymatiques anticonvulsivants...**)

Les autres antirétroviraux (Anti-VIH)

Les inhibiteurs de la pénétration

rs-CD4

Inhibiteurs de la fixation

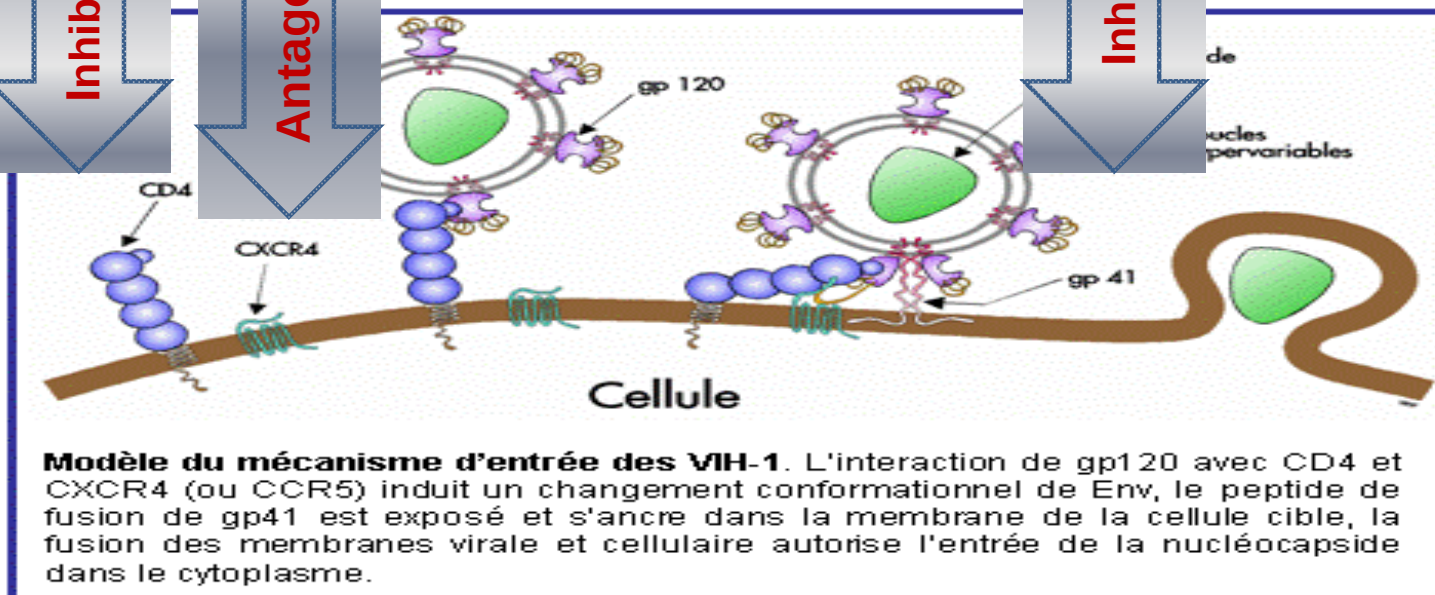
Antagonistes des corécepteurs

anti-CCR5
Maraviroc ++
vicriviroc
aplaviroc



T-20 = enfuvirtide ★

Inhibiteurs de fusion



Les autres antirétroviraux (Anti-VIH)

Les inhibiteurs de la pénétration

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

- Résistance rapide ➡ association à d'autres antirétroviraux
- sous-cutanée
- F= 80 %
- n'inhibe pas les enzymes du cyt P450
➡ aucune interaction pharmacocinétique

Les autres antirétroviraux (Anti-VIH)

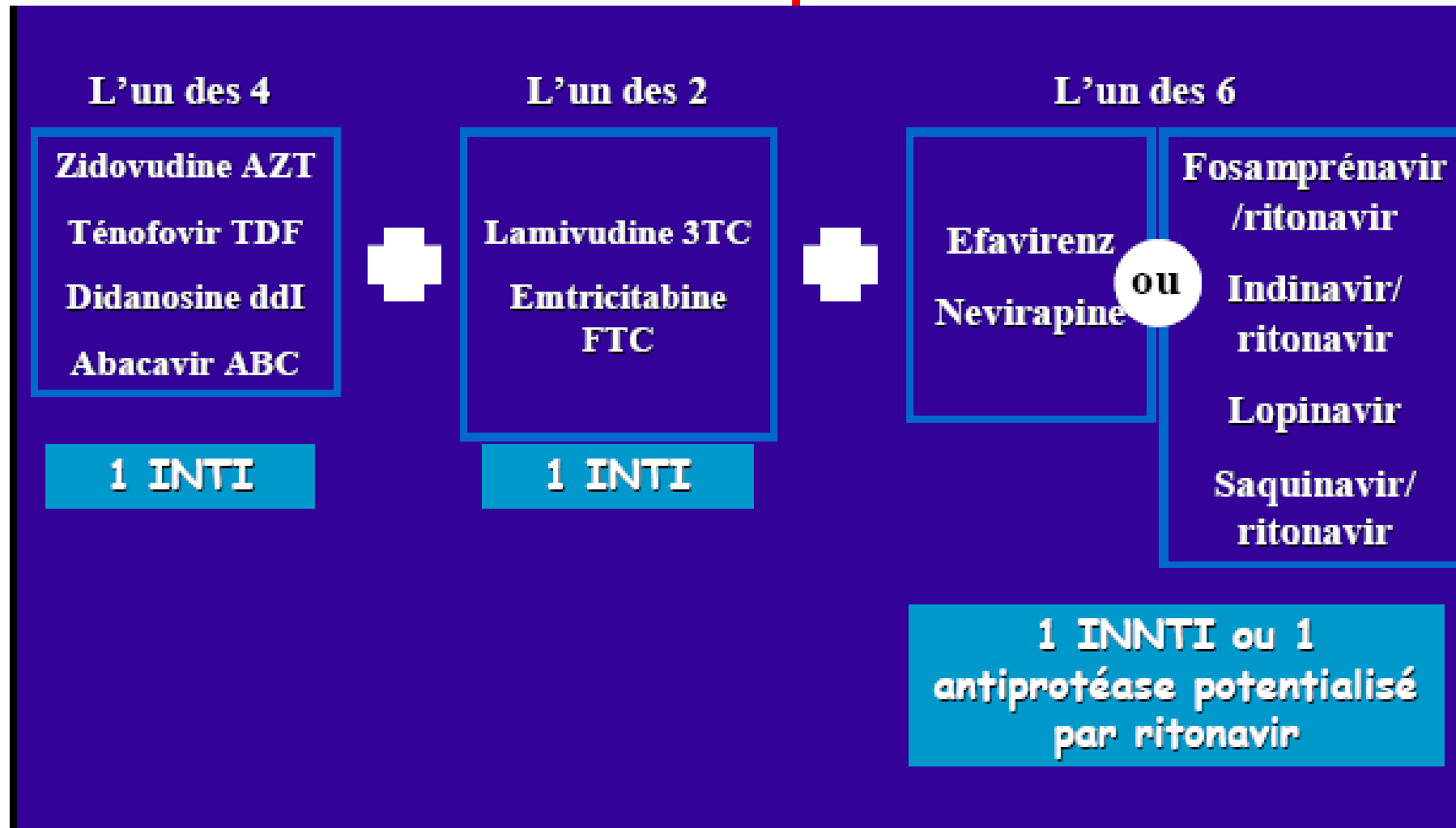
inhibiteurs de l'intégrase

« -gravir »

- **Le raltégravir**
 - o puissante activité antivirale
 - o une tolérance clinique et biologique
 - o peu d'effets indésirables
- **Elvitégravir**
- **MK 2048**

Les antirétroviraux (Anti-VIH)

Association d'antirétroviraux Trithérapie



Les antirétroviraux (Anti-VIH)

Autres stratégies

- **Immunothérapie non spécifique: Cytokines**
 - IL 2 recombinante ou adesleukine (11-2)
 - Interféron alpha, interleukine-7
- **Immunothérapie active spécifique « vaccination »**

Trois essais cliniques différents d'un vaccin anti VIH sont en cours

 - L'essai HVTN702
 - L'essai Imbokodo
 - L'essai Mosaico