

Item 82 : Grippe. Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient

Item 83 : Hépatites virales. Anomalies biologiques hépatiques chez un sujet asymptomatique, Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient

Item 84 : Infections à herpès virus de l'enfant et de l'adulte immunocompétents, Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient

Item 85 : Infections à VIH, Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient

Objectifs:

- Savoir distinguer les différents types d'antiviraux
- Connaître les mécanismes d'action des antiviraux
- Connaître leurs indications
- Connaître les propriétés pharmacocinétiques qui ont une influence sur le maniement de ces médicaments
- Connaître les effets indésirables et les contre-indications
- Connaître les règles de suivi des patients atteints d'hépatite virale, d'infection à herpès virus et à VIH

Plan

Introduction

1. les antiviraux généraux

1.1 Les Antihépatites et les anticytomégalo virus

1.2 Les antihépatites

1.3 Les autres antivirus (respiratoires)

2. les antirétroviraux

2.1. Les inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH

2.2. Les antiprotéases

Pour vous aider à mémoriser les informations, elles sont présentées avec la mise en forme suivante

- Information très importante
- *Information importante*

Introduction

Le nombre de médicaments antiviraux a fortement progressé au cours des dernières années, principalement en réponse au développement du SIDA. Toutefois, il est nécessaire de rappeler qu'aucun médicament n'est susceptible d'obtenir la guérison et que leurs seuls effets sont d'entraver et de ralentir la réplication virale. On attend d'un bon antiviral qu'il respecte les synthèses cellulaires normales et qu'il inhibe, à l'intérieur des cellules, la synthèse des constituants viraux effectuée sous le contrôle du génome viral. Différents mécanismes sont possibles pour obtenir ces effets, ils reposent sur certaines phases de réplication des virus qui sont sommairement rappelées ci-dessous :

Phases de réplication	Classe d'inhibiteurs disponibles (ou en développement)
Entrée dans la cellule-hôte	Anticorps antirécepteurs
Libération du génome viral	Stabilisateurs de capsule, inhibiteurs de fusion
Transcription du génome viral et transcription de l'ARN viral	Inhibiteurs ADN polymérase du viral, Inhibiteurs ARN polymérase, inhibiteurs de la transcriptase reverse
Réplication du génome viral	Oligonucléotides antisens
Translation des protéines virales	Interférons, Oligonucléotides antisens, ribozymes
Modifications postranslationnelles	Inhibiteurs de protéase
Assemblage des constituants viraux	Interférons
Lyse cellulaire	Anticorps antiviraux,

Dans ce chapitre ne seront traités que les médicaments qui agissent au niveau de l'ADN ou de l'ARN viral ou qui entraînent des modifications postranslationnelles. Leur présentation sera basée sur leur classification clinique.

1. les antiviraux généraux

1.1. Antiherpétiques et anticytomégalovirus

On connaît actuellement 8 herpes virus humains mais les traitements ne concernent à ce jour que les infections à herpes virus simplex de type 1 (HSV-1) et 2 (HSV-2), à virus de la varicelle (VZV) et du zona et du cytomégalovirus (CMV).

Le cycle répliatif des herpes virus comprend 2 phases encadrant la réplication de l'ADN :

- une phase précoce où sont synthétisés des protéines enzymatiques
- une seconde phase tardive où sont synthétisés des protéines structurales.

C'est au moment de la réplication qu'intervient une partie des enzymes d'information virale synthétisées en phase précoce. Deux enzymes sont particulièrement intéressantes :

- d'une part l'ADN polymerase qui assure l'élongation des chaînes d'ADN, en liant les désoxyribonucléotides par un pont phosphodiester, dans une réaction où est libéré un radical pyrophosphate. C'est la cible des analogues de nucléosides et de pyrophosphates ;
- d'autre part, l'enzyme qui contrôle la phosphorylation d'un analogue de nucléosides dans les cellules infectées par l'herpesvirus, la thymidine kinase virale pour HSV et VZV et la phosphotransférases virale UL97 pour le CMV. On attend d'un bon antiviral qu'il respecte les synthèses cellulaires normales et qu'il inhibe, à l'intérieur des cellules, la synthèse des constituants viraux effectuée sous le contrôle du génome viral.

Les médicaments

A usage systémique	
Aciclovir	Forme I.V. Zovirax® Forme orale Aciclovir®, Zovirax® cp. Susp buv

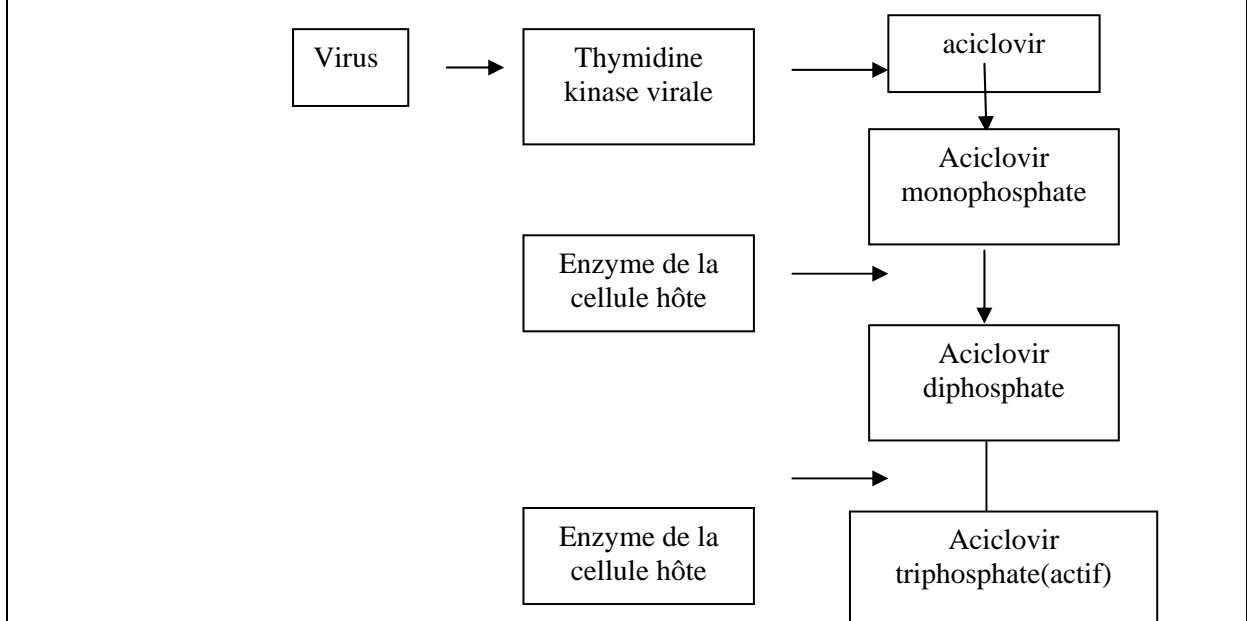
Valaciclovir	Zélitrex ® (forme orale uniquement)
Ganciclovir	Cynévan ® (IV et orale)
Famciclovir	Oravir®
Foscarnet	Foscavir ® (IV uniquement)

L'aciclovir, 9-[(2-hydroxyethoxy) methyl] guanine est un analogue structural de la guanosine. Le pentose est remplacé par une chaîne acyclique. Le Valaciclovir, le L -valine ester d'aciclovir est converti rapidement et totalement en aciclovir. Le ganciclovir (DHPG. 9-(1.3 dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine est aussi un analogue structural de la guanosine. Le pentose est remplacé par une chaîne acyclique qui ne diffère de l'aciclovir que par l'addition d'un carbone avec un groupe hydroxyle en 3'. Le foscarnet ou acide phosphonoformique trisodique est un analogue du pyrophosphate.

Mécanisme d'action et effets pharmacologiques

Aciclovir, valaciclovir , Ganciclovir	Agissent sur la réplication virale en inhibant l'ADN polymérase des <u>herpesvirus</u> car ces sont des analogues nucléosidiques inhibiteur du substrat de l'enzyme. Pour l'aciclovir, la chaîne cyclique qu'il possède étant dépourvue de groupement hydroxyle, ce médicament entraîne un arrêt complet de l'élongation de la chaîne d'ADN viral ce qui n'est pas le cas du ganciclovir qui ne fait que ralentir l'élongation. <u>Point important : Ils doivent être sous forme triphosphate pour être actif, la première phosphorylation étant effectuée par la thymidine kinase virale (phosphotransférase UL97 pour le ganciclovir) présente dans les cellules infectées par HSV, VZV et le virus Epstein-Barr (voir schéma ci-dessous).</u> C'est pourquoi, ces antiviraux inhibent sélectivement la multiplication virale avec un très faible toxicité pour les cellules hôtes
Famciclovir	Transformé en penciclovir, un analogue structural du ganciclovir, même mécanisme d'action que l'aciclovir
Foscarnet	Le foscarnet inhibe l'ADN polymerase et la reverse transcriptase, et ce sans phosphorylation préalable, en se fixant de manière réversible sur le site de liaison du pyrophosphate.

L'activation de l'aciclovir : Les biotransformations subies par l'aciclovir dépendent de la présence de thymidine kinase virale à l'intérieur de la cellule : en l'absence d'infection, l'aciclovir n'est pas transformé en aciclovir monophosphate et les étapes ultérieures, assurées par les enzymes de la cellule hôte ne sont donc pas possibles :



Selon les médicaments, l'activité antivirale sur les différents virus et les CI 50 sont variables (concentration inhibitrice 50%, qui est la concentration d'antiviral réduisant de 50% la production virale en culture in vitro) comme l'illustre le tableau ci-dessous :

	HSV-1 HSV-2	VZV	CMV
Aciclovir,	+++ , CI50 : 0.1 à 1.6 µM	++ CI50 : 2.6 µM	+ /- CI50 : > 47.1 µM
Ganciclovir	+	+	+++
Famciclovir*	+++ , CI50 : 1.6 µM	++ CI50 : 4.6 µM	+ /-
Foscarnet **	++	++	++

* actif sur certaines souches de HSV et VZV résistantes à l'aciclovir .

** actif sur les HSV et VZV déficients en thymidine kynase et donc insensible à l'aciclovir.

Associations :

- foscarnet et zidovudine : effet additif sur le CMV et le HIV in vitro
- foscarnet et ganciclovir : synergie sur le CMV in vitro

Effets thérapeutiques – Indications

Aciclovir, valaciclovir :

- traitement de la primo infection génitale à virus herpes simplex et de ses récurrences ultérieures éventuelles (mais l'aciclovir n'éradique pas les virus latents)
- prévention des infections à virus herpes simplex chez les sujets immuno-compétents ayant au moins 6 à 8 récurrences par an
- prévention des infections à virus herpes simplex chez les immuno déprimés
- prévention des douleurs associées au zona (réduction de leur fréquence et de leur durée chez le sujet immunocompétent de plus de 50 ans et prévention des complications oculaires du zona ophtalmique chez le sujet immunocompétent
- formes injectables : méningo-encéphalites herpétiques, herpes néonatal, infections à virus herpes simplex, virus de la varicelle, chez le sujet immuno compétent ou immuno déprimé.

L'efficacité de l'aciclovir IV dans la prophylaxie du CMV chez le greffé de moelle a été montré par une étude mais reste inexploquée en raison de l'inefficacité relative de cet antiviral sur le CMV.

Ganciclovir

- infections sévères à CMV (rétinites, pneumonies, colites et atteintes de l'appareil digestif, éventuellement encéphalites) mettant en jeu la vision ou la vie des patients ayant un déficit sévère de l'immunité cellulaire (SIDA, transplantations d'organes et greffes de moelle osseuse avec traitement immunosuppresseur, éventuellement déficit de l'immunité cellulaire induit par une néoplasie et /ou une chimiothérapie)

Famciclovir

- prévention des douleurs associées au zona (réduction de leur fréquence et de leur durée chez le sujet immunocompétent de plus de 50 ans et prévention des complications oculaires du zona ophtalmique chez le sujet immunocompétent

Foscarnet

- traitement de la rétinite et des atteintes digestives (colites, oesophagites) à CMV chez des patients infectés au VIH au stade de SIDA (rémission totale ou partielle de la rétinite dans 80 à 90% des cas)
- traitement d'attaque des infections muco-cutanées à HSV résistants ou insensibles à l'aciclovir chez le patient immunodéprimé

Pharmacocinétique

Elle est dominée par une biodisponibilité orale très réduite qui est améliorée pour les formes promédicaments et par une élimination urinaire.

Aciclovir	<u>Biodisponibilité par voie orale : 10-20 % (diminuée de 20 % par la prise concomitante d'aliments)</u> , diffusion rapide dans les tissus (cerveau, reins, poumons, muscles, le LCR) demi-vie plasmatique : 2-3 heures, demi-vie intracellulaire de l'aciclovir triphosphate : 1-2 heures ; élimination urinaire en majeure partie (85 % sous forme inchangée) Passage transplacentaire et dans le lait.
Valaciclovir	Biodisponibilité par voie orale : 54 %, métabolisme hépatique en aciclovir, pour les autres propriétés se conférer à l'aciclovir
Ganciclovir	<u>Biodisponibilité par voie orale : 3-7 % (augmentée par la prise concomitante d'aliments)</u> , demi-vie plasmatique : 2,5 heures, demi-vie intracellulaire du ganciclovir triphosphate : 12 heures ; <u>élimination urinaire en majeure partie (90 % sous forme inchangée)</u> . Passage transplacentaire et dans le lait.
Famciclovir	Biodisponibilité par voie orale : 77 %, métabolisme hépatique en penciclovir, demi-vie plasmatique : 2 heures, demi-vie intracellulaire du penciclovir triphosphate : 7-20 heures ;, élimination urinaire sous forme de penciclovir. Passage transplacentaire et dans le lait.
Foscarnet	<u>Biodisponibilité par voie orale : 0 %, utilisable uniquement en forme IV</u> . demi-vie plasmatique : 2-4 heures, demi-vie intracellulaire du penciclovir triphosphate : 7-20 heures ; élimination triphasique en raison d'un stockage dans la moelle, <u>élimination rénale par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire (fortes concentrations urinaires pouvant entraîner des ulcérations génitales)</u> . Passage transplacentaire et dans le lait.

Effets indésirables

Aciclovir, Valaciclovir (plutôt rares)

- *céphalées (13%), nausées et vomissements, diarrhée, anorexie, cristalurie (peut être prévenue par une hydratation suffisante)*
- *réactions allergiques, fièvre, arthralgies, élévation des transaminases*

Ils peuvent être fréquents et graves pour le ganciclovir et le forscanet

Ganciclovir

- toxicité hématologique dose-dépendante, réversible : neutropénie (40%), thrombopénie, anémie
- *troubles neuro-psychiques : convulsions, troubles de l'attention, troubles du comportement*
- *troubles digestifs : anorexie, nausées et vomissement, plus rarement diarrhée et douleurs gastro-intestinales*
- *élévation des transaminases, des phosphatases alcalines, de la créatinémie, de l'uricémie,*
- *rarement (<1%) : sueurs, oedèmes, malaise général, hypotension, infarctus du myocarde, arythmies, phlébite, alopecie, acidose métabolique, anurie, hématurie*

Famciclovir (rares)

- *céphalées modérées, nausées, diarrhée*
- *vomissements, confusion, vertiges, hallucinations*

Foscarnet

- *néphrotoxicité (30%) avec élévation de la créatinémie, diminution de la clairance de la créatinine, insuffisance rénale aiguë. Ces troubles sont réversibles en 1 à 10 semaines après l'arrêt du traitement.*
- Troubles électrolytiques : (par mécanisme de chélation) hypocalcémie (30%), hypokaliémie, hypomagnésémie, hypophosphorémie.
- *Nausées, vomissements : (30%)*
- *Ulcérations génitales (30-50%)*

Interactions médicamenteuses

Elles relèvent des associations déconseillées :

- *Ganciclovir + didanosine =augmentation des taux circulants de didanosine avec majoration de ses effets indésirables*

Maniement– Contre-indications

Adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale pour tous ces antiviraux.

NB. Les antiherpétiques locaux sont utilisés en application sur la peau ou les muqueuses, avec le cas particulier des préparations ophtalmiques, pour la muqueuse oculaire. Ils ne sont actifs que contre les virus à ADN, ils sont inactifs dans la kérato conjonctivite banale à adénovirus.

Contre-indications

L'innocuité de ces médicaments n'a pas été démontrée au cours de la grossesse et de l'allaitement

Résistance

Des résistances à l'aciclovir et au ganciclovir sont décrites pour le HSV et le CMV. Elles consistent en l'incapacité pour ces souches virales d'effectuer la première étape de phosphorylation dans les cellules infectées. Elles sont favorisées par les traitements prolongés et surtout sous-dosés.

De même pour le foscarnet, des formes résistantes de CMV, HSV et VZV ont été isolées chez des patients sidéens très immuno déprimés traités pendant plusieurs mois. Le plus souvent ces souches restent sensibles à l'aciclovir.

1.2. Les Antihépatites

Les médicaments

<i>Ribavirine</i>	<i>Rebetol ®</i>
<i>Vidarabine</i>	<i>Vira MP ® (IM)</i>
<i>Lamivudine</i>	<i>Voir les antirétroviraux</i>

Mécanisme d'action et effets pharmacologiques

La ribavirine a un large spectre antiviral, à la fois contre des virus à DNA et à RNA. Le mécanisme de son efficacité en association avec l'interféron alfa n'est pas connu.

Après phosphorylation par les thymidine kinases virales et cellulaires, la vidarabine inhibe partiellement la DNA polymérase du virus de l'hépatite B, ce qui inhibe la réplication du virus.

Effets thérapeutiques - Pharmacologie clinique - Indications

Ribavirine : uniquement en association avec l'interféron alfa 2b (la ribavirine est inefficace en monothérapie)

- traitement des patients de patients adultes atteints d'hépatite C chronique ayant préalablement répondu à un traitement par l'interféron mais ayant rechuté
- traitement des patients de patients adultes atteints d'hépatite C histologiquement prouvée, n'ayant pas été traitée préalablement, sans décompensation hépatique, avec des ALAT élevées,, l'ARN VHC positif et ayant une fibrose ou une activité inflammatoire élevée.

Vidarabine :

- indiqué dans le traitement de l'hépatite chronique active virale B. Actif aussi sur les virus HVS, VZV mais remplacé par l'aciclovir dans ces indications.

Pharmacocinétique

Ribavirine :

Sa pharmacocinétique est marquée par une variabilité intrasujet de 30%. L'absorption est rapide avec un Tmax de 1,5heures. La demi-vie d'élimination est longue : 79 heures après administration unique. On observe une accumulation du produit avec une demi-vie de 298 heures à l'arrêt du traitement témoignant de compartiments de stockage. La ribavirine est métabolisée puis ses métabolites sont éliminés par le rein.

Vidarabine :

Rapidement métabolisé en hypoxanthine arabinoside (Ara-Hx)qui est seul détectable dans le plasma. La demi-vie d'élimination de l'Ara-Hx est de 4 heures, il n'y a pas d'accumulation.

Effets indésirables

Ribavirine Il est difficile de les dissocier de ceux de l'interféron: leur fréquence semble faible et leur intensité modérée

- anorexie, diminution du poids, dyspepsie
- insomnie
- anémie
- prurit, rash, peau sèche

Vidarabine

- myalgies diffuses (nécessite un contrôle neurologique et l'arrêt du traitement en cas de neuropathie périphérique)
- troubles digestifs (légers à modérés)

Interactions médicamenteuses

Ribavirine

Pas d'interaction significative sur le plan clinique connue pour le moment

Vidarabine

Associations déconseillée

+ allopurinol = risque de confusion

Maniement– Contre-indications

La **ribavirine** est tératogène et embryotoxique. Ce risque a été démontré dans plusieurs espèces animales et pour des doses largement inférieures à celles utilisées chez l'homme. Ces effets sont dose-dépendants.

Ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte. Toutes les précautions doivent être prises pour éviter une grossesse chez une femme traitée y compris pendant les 4 mois qui suivent l'arrêt du traitement. De même toutes les précautions doivent être prises pour éviter une grossesse chez les partenaires des patients traités par la ribavirine y compris pendant les 7 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

Vidarabine : adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale

1.3. Autres antiviruses (respiratoires)

Les infections virales respiratoires sont très fréquentes, dues à de nombreux virus qui atteignent l'enfant et l'adulte. Toutefois peu de molécules ont été développées avec cette indication.

Les médicaments

Amantadine	Mantadix ®
Zanamivir	Relenza ®

Mécanisme d'action et effets pharmacologiques

L'amantadine

Son mode d'action reste incomplètement connu. Elle préviendrait ou ralentirait la libération de l'acide nucléique dans la cellule hôte réduisant la formation de nouvelles particules.

Le Zanamivir

Inhibiteur sélectif de la neuraminidase, une des enzymes de surface des virus de la grippe responsable de la libération des particules virales nouvellement formées à partir des cellules infectées et donc de la dissémination des virus.

Effets thérapeutiques - Pharmacologie clinique - Indications

L'amantadine est efficace sur les virus de l'Influenza de type A. Indiqué dans la prophylaxie de la grippe et des infections respiratoires dues au virus de l'Influenza de type A

Zanamivir :

Indiqué dans le traitement de la grippe A et B chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant les symptômes de la grippe. Réduit de 1,5 jours en moyenne la durée des symptômes grippaux.

Pharmacocinétique

Amantadine

La résorption digestive est rapide, pas de métabolisme, élimination urinaire augmentée par l'acidification des urines. *Demi-vie de 20 heures doublée en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min)*

Zanamivir

La résorption digestive est très faible avec une biodisponibilité de 2 %, par inhalation, la biodisponibilité est de 10-20%. Après résorption orale, le produit se fixe à concentration élevées dans les voies respiratoires au site de l'infection de la grippe. Pas de métabolisme, élimination urinaire.

Demi-vie : 2,6-5 heures triplée ou quadruplée en cas d'insuffisance rénale sévère.

Effets indésirables

Amantadine : ses effets indésirables sont dose-dépendants :

- troubles neuro psychiques, insomnie (30% des cas, éviter la prise d'amantadine après 17 heures), difficultés de concentration,
- troubles digestifs : anaorexie, nausées, douleurs abdominales, vomissement
- œdèmes des membres, dyspnées, toux, hypotension orthostatique

Zanamivir Comparables sous Zanamivir et placebo.

Interactions médicamenteuses

Association déconseillée :

Amantadine + anticholinergiques = potentialisation des troubles psychiques

Maniement

Amantadine

- Diminution de la posologie si la clairance de la créatinine est inférieure à 50ml/min.

Zanamivir

- Le traitement doit démarrer le plus tôt possible après l'apparition des symptômes de la grippe.

2. Les Antirétroviraux

D'importants progrès ont été réalisés à la fois dans la compréhension de la physiopathologie de l'infection par le VIH et dans son traitement. Les antirétroviraux actuellement disponibles en France ont comme cible deux enzymes virales : la transcriptase inverse et la protéase. La stratégie actuelle est l'association d'antiviraux agissant à différents niveaux du cycle de réplication virale, elle permet une réduction très importante de la charge virale plasmatique.

2.1 Les inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH

Les médicaments

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

Inhibiteurs non nucléosidiques	
Névirapine	Viramune®
Efavirenz	Sustiva®

Mécanisme d'action et effets pharmacologiques

Le mécanisme d'action des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase reverse est identique pour toutes les molécules.

Ils subissent tout d'abord une triphosphorylation par addition successive de 3 groupements phosphate en 5' au niveau de leur désoxyribose . la transcriptase inverse incorpore des nucléotides triphosphorylés naturels avec formation de liaison phosphodiester entre l'hydroxyl 3' du sucre du nucléotide précédent et le premier radical phosphate en 5' du sucre du nucléotide suivant avec libération d'un pyrophosphate. Les analogues nucléosidiques, sous forme triphosphorylés , entrent en compétition au niveau du site de fixation de l'enzyme avec le nucléoside naturel endogène correspondant lors de la formation de la chaîne d'ADN viral par la transcriptase inverse. Ils induisent une terminaison de l'élongation de la chaîne du fait de l'absence de radical hydroxyl libre en 3'. En fait les analogues nucléosidiques triphosphorylés se lient à la transcriptase inverse beaucoup mieux que le nucléoside naturel. De plus, ils ont une affinité 100 fois plus grande pour la transcriptase inverse que pour les ADN polymerases cellulaires

L'action antivirale de la zidovudine est antagonisée par l'apport de thymidine ou de ribavirine. Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase reverse sont actifs sur le VIH 1 et le VIH 2.

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase reverse n'ont pas d'activité sur le VIH 1 groupe O et le VIH -2, ils ne sont actifs que sur le VIH 1 groupe M. Le mécanisme d'action des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase reverse implique une fixation directe de ces composés au niveau d'une poche hydrophobe de la sous-unité 66 très proche du site catalytique, bloquant ainsi son activité. N'ayant pas besoin de phosphorylation, ils sont indépendants des capacités de phosphorylation intracellulaire.

Effets thérapeutiques - Pharmacologie clinique - Indications

Indication générale : En association à un ou plusieurs autres médicaments anti-retroviraux (au moins deux autres pour les inhibiteurs non nucléosidiques)

- traitement des adultes et enfants VIH séropositifs présentant un déficit immunitaire évolutif ou avancé

Plus spécifiquement pour l'AZT :

- traitement des femmes enceintes VIH séropositives après 14 semaines de grossesse et traitement de leur nouveau-né

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>
Stavudine	86 %	?	3,5 heures	Mal connu	40 % éliminé directement dans les urines (filtration et sécrétion)

Abacavir	83 %	?	1,5 heures	hépatique	Urinaire pour les métabolites 2% sous forme inchangée
Inhibiteurs non nucléosidiques					
	Résorption	Diffusion	Demi-vie d'élimination	Métabolisme	Elimination
Névirapine	> 90 % et rapide	60% liaison aux protéines	25-30 heures	Hépatique intense (CYP4503A)	Urinaire pour les métabolites
Efavirenz	rapide et élevée	99,5% liaison aux protéines	40-55 heures	Hépatique intense (CYP4503A4 et 2D6)	Urinaire pour les métabolites

Effets indésirables

Ils sont nombreux et certains sont spécifiques à chaque molécule. On peut retenir les plus graves ou les plus fréquents :

- Zidovudine : toxicité hématologique, céphalées, nausées, douleurs abdominales, asthénie
- Didanosine : pancréatite (pouvant être fatale) , neuropathies périphériques, élévation des transaminases
- Zalcitabine : neuropathies périphériques, pancréatite, nausées
- Lamivudine : pancréatite, nausées
- Stavudine : toxicité neurologique dose-dépendante , neuropathies périphériques, élévation des transaminases (arrêt du traitement si > 5X la normale), céphalées, diarrhées, fièvres, nausées et vomissements,
- Abacavir : hypersensibilité, insuffisance rénale (arrêt du traitement), .
- Névirapine : réactions cutanées (sévères imposant l'arrêt du traitement), élévation des transaminases (arrêt du traitement si > 5X la normale), hépatite (fatale dans 1 cas)
- Efavirenz : réactions cutanées (sévères imposant l'arrêt du traitement), élévation des transaminases (arrêt du traitement si > 5X la normale), neuro-psychiques

Interactions médicamenteuses

Elles sont nombreuses et plusieurs relèvent des contre-indications :

Névirapine , Efavirenz	- +estrogostatifs contraceptifs = risque de baisse de l'efficacité contraceptive - + saquinavir = risque de baisse de l'efficacité du saquinavir par augmentation de son métabolisme hépatique
Lamivudine	- + Zalcitabine = antagonisme par compétition de la réaction de phosphorylation
Stavudine, Zalcitabine	- + Zidovudine = antagonisme par compétition de la réaction de phosphorylation

Maniement – Contre-indications

Le maniement de ces médicaments est en constante évolution. Ils ne doivent être prescrits que par des médecins formés à leur maniement et expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH mais le médecin généraliste est amené à suivre des patients traités. (voir fin de chapitre)

2.2. Les antiprotéases

La mise au point des inhibiteurs de la protéase du VIH est un modèle de développement rationnel de nouveaux antirétroviraux, conçus à partir de la structure de l'enzyme. La protéase du VIH, produit du gène pol , est une aspartyl protéase présentant une forte homologie avec la rénine ; la recherche sur les inhibiteurs de protéases a bénéficié des connaissances acquises depuis 1980 dans l'études de

molécules peptidomimétiques inhibitrices du système rénine angiotensine. La protéase agit surtout à un stade tardif de la réplication mais aussi sur l'étape précoce de pré-intégration où intervient une protéine interne. Elle coupe les liaisons entre acides aminés aromatiques : proline-phénylalanine, et proline-tyrosine qui ne sont pas hydroxylées par les protéases des mammifères.

Les médicaments

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

Mécanisme d'action et effets pharmacologiques

Les inhibiteurs de protéases se fixent au niveau du site catalytique de l'enzyme. D'une manière générale, les inhibiteurs de protéase sont in vitro de puissants inhibiteurs de la réplication virale avec des CI 50 de l'ordre de 0.3 à 10 nmol/l et un index de sélectivité supérieur à 1000.

Effets thérapeutiques - Pharmacologie clinique - Indications

Indication générale : En association à un ou plusieurs autres médicaments anti-retroviraux (dont les inhibiteurs de la transcriptase reverse)

- traitement des adultes et enfants VIH séropositifs présentant un déficit immunitaire évolutif ou avancé

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
Saquinavir	<u>Biodisponibilité très faible 4% effet de premier passage hépatique important améliorée par l'alimentation et le jus de pamplemousse</u>	<u>98% liaison aux protéines</u>	Non évaluée	<u>Hépatique par les cytochromes CYP3A4,</u>	Essentiellement fécale

Effets indésirables

Dominés par les diarrhées particulièrement fréquentes (20-50%) pour le nelfinavir, le ritonavir et le saquinavir.

Autres effets :

- nausées,
- augmentation des transaminases

- hyperglycémie et aggravation d'un diabète préexistant
- lithiase urinaire pour l'indinavir
- paresthésie, neuropathie périphérique pour le ritonavir et le saquinavir.

Interactions médicamenteuses

En raison de leur forte affinité avec les Cyt CYP450 3A4, les antiprotéases sont à l'origine de nombreuses contre-indications :

Pour tous	+ astémizole, statines, cisapride, inducteurs enzymatiques anticonvulsivants, pimozide, rifabutine, rifampicine.
Indinavir, nelfiavir , ritonavir	+ dérivés ergot de seigle + oestroprogestatifs contraceptifs
saquinavir	+ nevirapine

:

Maniement- Contre-indications

Contre-indications

Insuffisance hépatique, certaines associations médicamenteuses, (voir plus haut)

Innocuité non établie en cas de grossesse. Allaitement déconseillé.

Le maniement de ces médicaments est en constante évolution. Ils ne doivent être prescrits que par des médecins formés à leur maniement et expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH. Toutefois le médecin généraliste est amené à suivre des patients traités et doit donc connaître les règles de suivi.

Les méthodes d'évaluation des antirétroviraux intègrent des critères biologiques (charge virale et nombre de lymphocytes CD4. L'activité antivirale est étudiée avec des souches de référence VIH 1 et VIH 2. On détermine ainsi les concentrations inhibitrices 50 et 90 % (CI50, CI90) ainsi que les concentrations cytotoxiques 50 et 90 %. L'index de sélectivité, qui est le rapport des concentrations cytotoxiques sur les concentrations inhibitrices, permet de juger de l'intérêt d'un développement ultérieur du composé. <Il doit être au moins égal à 100 pour que celui-ci soit pris en considération.

L'étude de l'émergence de mutants résistants, in vitro est systématiquement réalisée en cultivant le virus en présence de concentrations croissantes de la molécule testée. Il existe, en général, une relation entre la vitesse d'émergence de mutants résistants in vitro et in vivo. L'analyse des mutations associées à cette résistance s'effectue après l'analyse génomique, en introduisant dans une souche sauvage, des mutations identifiées. De plus l'évaluation in vitro comporte l'analyse de l'activité antivirale sur des souches résistantes à d'autres composés, ainsi que la recherche d'effet synergique de l'utilisation de plusieurs drogues en association.

L'évaluation in vivo, associent les virémies quantitatives cellulaire et plasmatique. La technique de mesure de « charge virale » correspond en fait à une quantification de l'ARN plasmatique. L'étude des résistances consiste en l'analyse des mutations du génome viral par PCR sélective.

Pour en savoir plus :

- Le dictionnaire Vidal pour les propriétés spécifiques à chaque molécule
- Voir les autres interactions médicamenteuses sur le site de l'AFSSaPS : Sécurité sanitaire et vigilances les interactions médicamenteuses mise à jour décembre 2004 <http://agmed.sante.gouv.fr/hm/10/iam/indiam.htm>
- Balfour HH Antiviral drugs. New England Journal of Medicine 1999 ; 340-16 : 1255 -1268