

29/04/2015 (11h-12h)
MAQUIN Camille CR : BRASSIER Julia
AIH
Pr Nougairede
6 pages

Antiviraux

Plan

A. Généralités

B. Liste des antiviraux

- I. Anti herpesviridae
- II. Anti-rétroviraux
- III. Antigrippaux

A. Généralités

Les antiviraux font parties des thérapeutiques antivirales:

- **Vaccins** : Moyen de prévenir les infections, permettent une immunisation contre les agents pathogènes
- **Ig** : Immunisation passive, on injecte les AC. Effet à court termes.
- **Antiviraux** : **Toutes les molécules qui permettent de traiter ou prévenir les infections virales.**

Il existe peu de molécules antivirales commercialisées et elle permettent de traiter peu d'infections virales. C'est très différents des bactérie ou le spectre d'action est très large.

Lorsque l'on a une molécule antivirale active sur un virus, elle marche uniquement sur **UNE** espèce virale, à la différence des bactéries où on trouve des ABs à large spectre.

Les antiviraux sont uniquement **virostatiques** et pas virucides. Ils inhibent la réplication du virus **mais ne permettent pas son élimination totale**.

En revanche, les personnes qui guérissent après un traitement antiviral vont éliminer le virus par leur système immunitaire.

Difficulté supplémentaire : les virus sont des **parasites intracellulaires stricts**. Si on veut cibler la réplication virale, on va cibler la machinerie cellulaire ce qui va induire des toxicités importantes.

Index thérapeutique : Rapport de la quantité de produit inhibant les fonctions vitales de la cellule (dose toxique) sur celle bloquant la multiplication virale (dose thérapeutique). Il doit être le plus élevé possible. Il évalue la toxicité virale.

Lorsque l'on traite des infections virales, il est important de connaître leur nature. Celle ci peut être :

- **Aiguë** : Il faut traiter au début des symptômes, lorsque le virus commence seulement à se répliquer dans l'organisme, après cela n'a plus d'intérêt/efficacité
- **Latente/ Réactivation** (Herpes virus) : les molécules antivirales n'ont pas d'action sur les virus en latence, mais uniquement en cas de réactivation. On peut donc traiter les primo-infections et aussi les réactivations.
- **Chronique** (VHB, VHC, VIH) : Les molécules antivirales vont permettre de réduire la réplication à bas bruit du virus. Mais apparition de **multi-résistances** car le traitement est du coup chronique.

Les molécules antivirales sont comme tous les médicaments, on regarde donc leur structure, leur mécanisme d'action ou spectre d'action, leur mode d'administration, leur pharmacocinétique, leurs indications, leurs effets indésirables, leurs contre-indications, et leurs précautions d'emploi lorsqu'on veut les utiliser.

Types de traitements :

- **Préventif** (prophylaxie) : par exemple prévention de la transmission du VIH lors d'un accident d'exposition au sang
- **Préemptif** : On utilise des doses curatives pour traiter l'infection. On anticipe l'infection avant l'apparition des symptômes. C'est une prophylaxie post-exposition si il y a une forte suspicion d'infection
Exemple de la grippe si l'enfant est infecté et sa mère est enceinte
- **Curatif** : Patient malade avec documentation micro-biologique de l'infection

Règles générales d'utilisation des molécules antivirales :

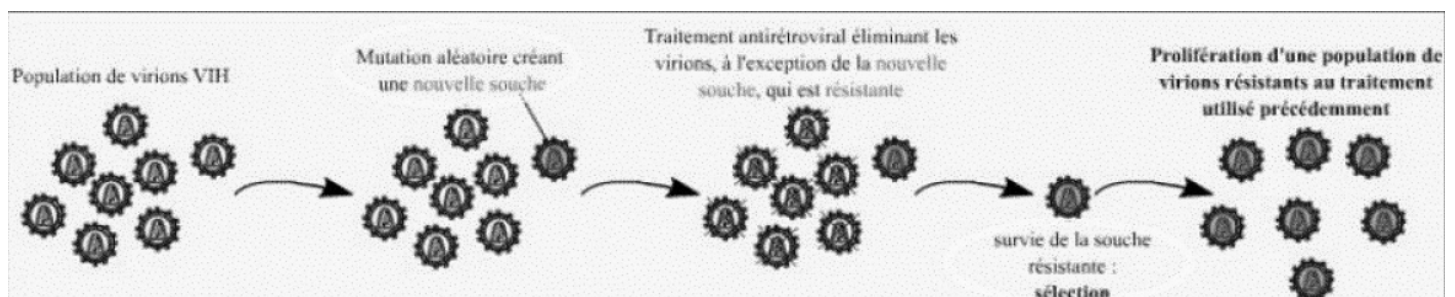
- Pour les infections chroniques on conseille d'associer les molécules : Cela augmente d'effet, diminue la toxicité et les résistances.
- Mise en place rapide du traitement pour les infections aiguës
- Dans les deux cas il est important d'utiliser les doses optimales

Les résistances s'observent surtout pour les virus à infection chronique mais pas seulement :

- **Résistances naturelles** : Une espèce ou sous-espèce de virus va être naturellement résistante au traitement
- **Résistances Acquisies** : Pour un même virus, certains vont être sensibles et d'autres résistants. Il peuvent être d'emblée résistants, mais le plus souvent nous sommes infecté par un virus sensible et au cours du traitement une résistance apparaît. Cela se passe surtout avec les virus à génome ARN car ils ont une variabilité génétique importante.

Au cours de la réplication des virus, des erreurs sont produites aléatoirement, il y a donc une **variabilité génétique des virus** (= hétérogénéité des populations virales) qui sera utilisée pour s'adapter à l'environnement.

La mutation dans le génome du virus a généralement un impact négatif pour le virus donc il l'élimine mais parfois cela peut avoir un impact positif comme une résistance au traitement qui sera donc conservée (c'est la **sélection positive**), c'est un avantage sélectif ainsi le virus va se répliquer beaucoup plus rapidement. La proportion de ce virus modifié va augmenter dans la population virale jusqu'à devenir majoritaire, on peut aller même jusqu'à 100% de la population qui est résistante, c'est un échec thérapeutique.



L'émergence de résistances est favorisée par :

- Une forte réplication virale
- Une infection virale chronique
- Des sites difficilement accessibles (sanctuaires) : site où le virus se réplique mais où la concentration des molécules est sub-optimale
- Concentrations insuffisantes d'antiviral : défaut d'observance, posologie incorrecte.

Évaluation de la sensibilité aux antiviraux : la méthode de référence est une culture cellulaire, on va mettre le virus sur les cellules avec des concentrations croissantes de molécules antivirales et on va déterminer les concentrations inhibitrices 50% (CI 50).

On va également déterminer la concentration de molécule qui va tuer les cellules : concentration cytotoxique 50% de cette concentration cytotoxique sera CC50

On peut ainsi calculer l'index thérapeutique : **CC50/CI50 (>100)**

Génotypage : on recherche les mutations qui induisent des résistances et les mutations qui en induisent possiblement. Ce type d'évaluation nécessite de connaître au préalable tous les types de résistances à la molécule.

Il y a une barrière génétique à la résistance d'une molécule, c'est la capacité à ne pas sélectionner des souches virales résistantes alors que persiste une réplication virale résiduelle sous traitement. On peut faire augmenter cette barrière génétique en associant plusieurs molécules pour le traitement.

Cibles des AV :

- Inhibiteurs de fusion
- Inhibiteurs de la décapsidation
- Inhibiteurs de la transcription/ Traduction
- Inhibiteurs de la maturation/ assemblage
- Inhibiteurs du relargage des virons nouvellement formés

B. Liste des antiviraux

I. Anti herpesviridae

On peut traiter les infections par HSV 1-2, VZV, CMV, (HHV6).

Les molécules utilisées sont des analogues de nucléosides. Il s'agit de faux nucléosides qui vont tromper les polymérasases du virus, et qui vont être incorporés dans sa séquence au cours de la réplication et ainsi la stopper. Le problème est qu'il faut qu'elles soient extrêmement spécifiques des polymérasases virales.

Molécule type : **aciclovir** (Zovirax*), analogue de la désoxyguanosine. L'avantage est que c'est une prodrogue. C'est une molécule triphosphatée qui doit être monophosphatée par une kinase pour être active. Elle est active uniquement au niveau des cellules infectées, donc très bien tolérée.

Le reste des molécules n'est pas à savoir.

II. Anti-rétroviraux

Ce sont par exemple, les anti-VIH.

Il existe énormément de molécules commercialisées pour le traitement du VIH. Il y a eu en fait énormément de recherches concernant ce virus et donc beaucoup de moyens déployés.

Il s'agit d'une infection chronique, on va donc associer les molécules entre elles. C'est l'unique moyen de contrôler efficacement la réplication virale.

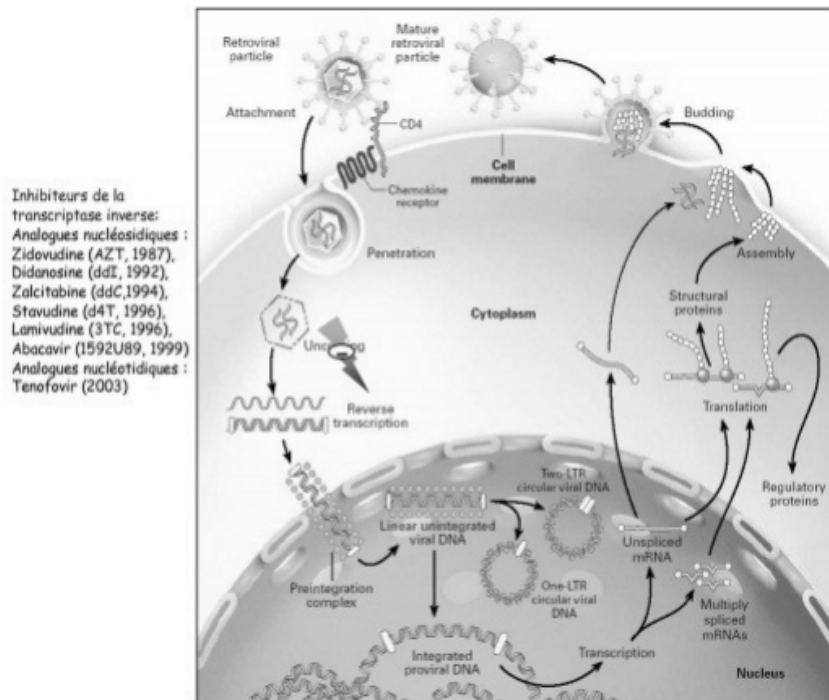
Il y a plusieurs classes d'antirétroviraux :

a) Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse

Leur incorporation bloque l'élongation lors de la synthèse de l'ADN proviral (inhibition compétitive).

La barrière génétique est faible ou intermédiaire.

Résistance à une molécule qui va induire une résistance à plusieurs molécules de la même classe thérapeutique. Beaucoup d'effets indésirables dont la toxicité mitochondriale qui va donner le syndrome de lipoatrophie (fonte de tissus adipeux notamment au niveau des membres et du visage).



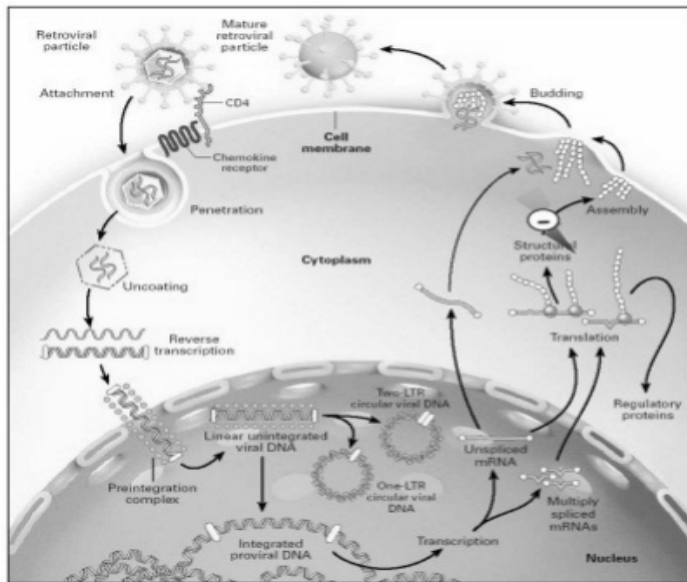
b) Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Ils induisent une inhibition non compétitive, ils se fixent à proximité du site actif de l'enzyme qui va bloquer sa flexibilité. La barrière génétique est faible. La résistance à une molécule va induire une résistance à plusieurs molécules de la même classe thérapeutique. Ces inhibiteurs sont métabolisés par Cytochrome P450 donc problème d'interactions médicamenteuses.

c) Inhibiteurs de la protéase

Barrière génétique importante, la résistance à une molécule qui va induire une résistance à plusieurs molécules de la même classe thérapeutique. Métabolisés par cytochrome P450 ce qui va diminuer leur activité. Un inhibiteur de protéase **ritonavir** est un inhibiteur puissant de CP450 donc il sera utilisé en association pour que l'autre inhibiteur de protéase soit plus actif : on parle d'inhibiteur de protéase boosté. Effets indésirables : digestifs et métaboliques

AIH – Antiviraux



Inhibiteurs de la protéase
 Saquinavir (1996),
 Indinavir (1996),
 Ritonavir (1996),
 Nelfinavir (1998),
 Amprénavir (1999),
 Lopinavir (2000),
 Atazanavir (2004),
 fosAmprénavir (2004),
 Tipranavir (2005)
 Darunavir/TMC114 (ATU 2006)

d) Inhibiteur de fusion

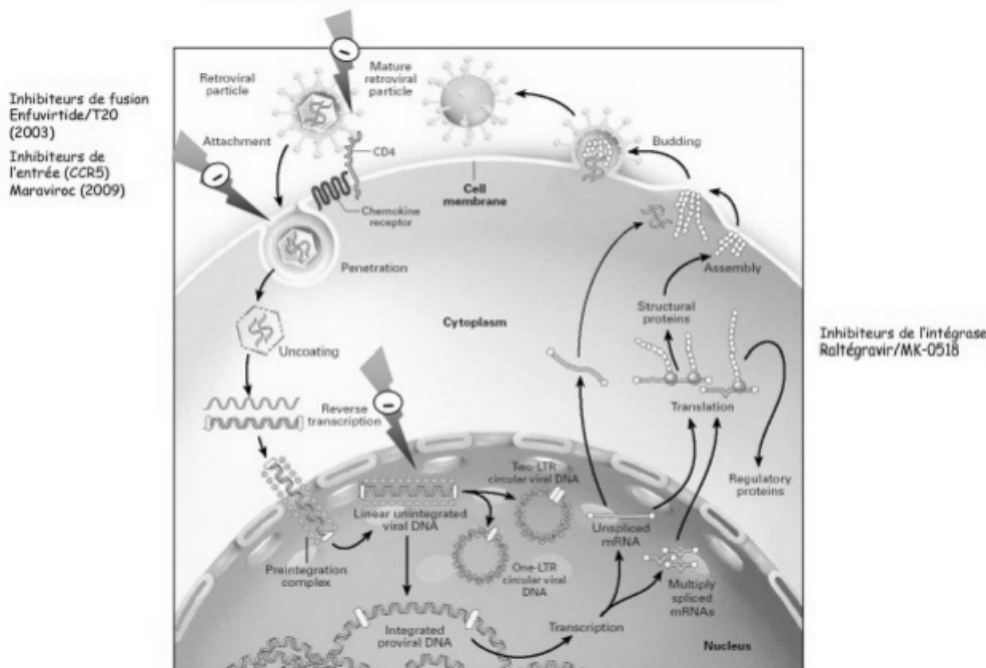
Il existe aussi les inhibiteurs de fusion qui inhibent la fixation du virus sur le récepteur, une seule molécule commercialisée en 2003.

Inhibiteurs de l'entrée du virus : 1 molécule

Inhibiteur de l'intégrase : 1 molécule

Ce sont des nouvelles classes thérapeutiques

SITES d'action des antirétroviraux.



e) Anti VHB/VHC

Le VHB et le VHC sont des infections chroniques parfois mortelles.

On va utiliser les **interférons**.

L'infection de l'organisme par un premier virus peut empêcher l'infection par un 2eme virus, ce phénomène est appelé interférence. Ceci est dû à la synthèse dans l'organisme d'une famille de glycoprotéines synthétisées par les cellules du système immunitaire, ces molécules ne sont pas spécifiques du virus inducteur.

Les interférons vont se fixer à un récepteur présent à la surface des cellules infectées, activer une kinase membranaire et induire la production de protéines antivirales (PAV). Les interférons perturbent une étape du cycle de multiplication commune aux virus à ADN et à ARN : cette étape est la traduction des ARN messagers viraux.

* Interféron alpha : une vingtaine de protéines qui sont capables d'inhiber in vivo les virus à ARN et à ADN. Deux types sont utilisés : alpha 2a et 2b. Les interférons utilisés aujourd'hui sont recombinants et pégylés (sont couplés à polyméthylène de glycol ce qui améliore la pharmacocinétique des molécules qui vont ainsi agir très longtemps on fait donc 1 injection par semaine).

Dans 100% des cas lorsqu'on injecte de l'interféron alpha on a un effet indésirable :
Syndrome pseudo grippal : fièvre, céphalées, myalgies ... (retrouvé dans quasi 100% des infections aiguës)
D'autres effets comme asthénie importante, perte de poids...

* Ribavirine : analogue nucléosidique (guanine) connu pour avoir in vitro une activité anti virale très large. Elle est utilisée pour traiter les infections par VHC uniquement, per os en association avec l'interféron.
EI fréquents : anémie hémolytique dans 10% des cas.

* Anti NS3 (antiprotéases) : bocéprévir/télaprévir
Utilisé per os pour VHC en trithérapie avec interféron et ribavirine
Barrière génétique faible
EI rare mais grave : toxidermie

* Inhibiteurs nucléos(t)idiques anti-VHB
Lamivudine, emtricitabine, entécavir, telbivudine, adéfovir, dipivoxil, ténofovir
Ces molécules sont aussi anti-VIH (co-infection)

III. Antigrippaux

* Inhibiteur de la protéine M2 : amantadine, rimantadine
Peu utilisés : actifs que sur les virus grippaux A, tolérance médiocre, émergence rapide de résistances

* Inhibiteurs de la neuraminidase : oseltamivir (tamiflu*), zanamivir
La Neuraminidase permet la libération des virions néoformés.
Ces molécules sont actives contre les virus grippaux A et B. Elles évitent l'intégration du génome du virus dans celui de la cellule.
On peut les donner en traitement préventif, préemptif et curatif.
La grippe est une **infection aiguë** qui dure quelques jours donc si on veut que le traitement soit actif il faut introduire le traitement dans les 24-48h après l'apparition des symptômes.
Ces traitements ont été commercialisés à l'origine pour réduire la durée des symptômes. L'efficacité de ces molécules sur les formes graves n'est pas totalement établie mais on les utilise quand même obligatoirement en cas de forme grave.