

Pharmaco - Antiviraux

I. Anti-herpès Virus

Aciclovir (ACV) et Valaciclovir (VCV)

- VCV = **prodrogue** de l'ACV
- Mode d'action : **analogue nucléosidique** => **inhibition compétitive de l'ADN polymérase virale** => blocage de l'élongation de la chaîne d'ADN viral
- Effet **spécifique** du virus car nécessité d'activation par 3 phosphorylations par la thymidine kinase virale puis cellulaire
- **Faible toxicité** pour les cellules hôtes
- Résistance :
 - **Mutations** : gènes de la TK virale, gènes de ADN polymérase
 - **Situations à risque d'émergence de résistance** : sujets immunodéprimés, Tt prolongés, situation de sous-dosage
- Pharmacocinétique :
 - Biodisponibilité orale ACV basse par **mauvaise absorption digestive**
 - VCV : biodisponibilité orale ACV 50%+++
 - Métabolisme 15%
 - Élimination **rénale** sous forme inchangée
 - ACV : voie **orale** ou **IV** ; VCV : voie **orale**
- Indications :
 - **Herpès** : Tt curatif des primo-infections et des récurrences, prophylaxie des récurrences
 - **Zona** : initiation au mieux dans les 72h suivant le début des signes
 - **CMV** : prophylaxie après transplantation d'organe
- Effets indésirables : rares
 - **Effets dose-dépendant** : IRénales, toxicité neurologique (délire, tremblements, coma). FdR : dose élevée, voie IV, IRénales et hydratation insuffisante
 - **Effets non dose-dépendants** : réactions immuno-allergiques (éruptions cutanées)

Fanciclovir (FCV)

- **Prodrogue** du penciclovir
- Mode d'action : identique à ACV, **activité inhibitrice**, stabilité plus grande
- Résistance croisée in vitro avec ACV
- Spectre identique à ACV : HSV, VZV
- Pharmacocinétique :
 - Biodisponibilité orale **faible** 5% pour ACV, mais 70% pour FCV
 - 10% métabolisme
 - Élimination **rénale** 90%
- Effets indésirables : **bonne tolérance**

Ganciclovir (GCV) et valganciclovir (VGCV)

- VGCV = **prodrogue** du GCV
- **Analogue nucléosidique**, structure très proche de ACV
- Mode d'action : ralentissement de l'élongation de la chaîne d'ADN viral
- Activité **anti-virale** active sur **tous les herpesvirus**
- 100x plus actif sur CMV que l'ACV
- **Toxicité** sur cellules de mammifères
- Résistance : CMV : **mutation** du gène de l'UL97 ou du gène de l'ADN polymérase virale
- Pharmacocinétique :
 - Biodisponibilité **orale** GCV < 10%, VGCVx10

- **Élimination rénale**
- Indications :
 - GCV : voie **IV**
 - VGCV : voie **orale**
 - **Infection à CMV** (immuno-déprimés : VIH transplantés d'organe ou de moelle) : Tt curatif infection aiguë, Tt prophylactique primaire ou secondaire
- Effets indésirables :
 - **Myélotoxicité** +++ : dose dépendante, réversible, neutropénie, thrombopénies, anémies => surveillance hématologique, CI si neutrophiles < 500/mm³
 - **Effets neurologiques** : rêves anormaux, ataxie coma, crises convulsives, psychose, somnolence, tremblements, céphalées, paresthésies
 - **Effets digestifs** : nausées, perturbations bilan hépatique

Foscarnet :

- **Analogue** de pyrophosphate
- Mode d'action : inhibition ADN polymérase virale (site de liaison du pyrophosphate), pas de phosphorylation préalable
- Activité anti-virale sur tous les herpès-virus, +/- HIV/HBV
- Pharmacocinétique :
 - Biodisponibilité **orale** : 12-22%, IV uniquement
 - **Grande variabilité** des paramètres pharmacocinétiques
 - Élimination **rénale** > 80%
- Indications :
 - Infection aiguë à **CMV**
 - Infections à **HSV** résistant aux autres antiviraux
- Effets indésirables :
 - **Insuffisance rénale fréquente**, nécrose tubulaire aiguë ou néphrite interstitielle, réversible à l'arrêt
 - **Toxicité hématologique** : anémie modérée très fréquente, rarement thrombopénie, neutropénie
 - **Hypocalcémie fréquente**
 - **Ulcérations muqueuses** (chez homme ++)
 - **Trb digestifs**

Cidofovir

- **Analogue de la cytidine**
- **Inhibition synthèse** ADN viral par inhibition de ADN polymérase virale
- Activation par **diphosphorylation**
- Activité sur CMV, HSV souches résistantes aux autres molécules
- Utilisation **IV**
- Pharmacocinétique : Élimination **rénale** 100%
- Effets indésirables : **rein, neutropénie, fièvre, éruption cutanée**

II. Anti-virus des hépatites B et C

| Hépatite C | Hépatite B |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Analogue nucléosidique : ribavirine ▪ Interféron alpha ▪ Antiprotéases : télaprévir et bocéprévir, siméprévir ▪ Nouvelles molécules d'action directe : sofosbuvir, daclastavir | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibiteurs de la transcriptase réverse nucléosidiques ou nucléotidiques : lamivudine, (entécavir, adéfovir, telbivudine, ténofovir) ▪ Interféron alpha |

Hépatite C

Ribavirine

- **Analogue nucléosidique** (guanosine)
- Activation par **triphosphorylation**, mécanisme d'action inconnue
- Activité sur **HCV**
- Pharmacocinétique :
 - Biodisponibilité **orale** 4-66% (effet 1^{er} passage hépatique)
 - **Élimination lente**
 - **Métabolisme important, excrétion rénale**
- Effets indésirables : **nombreux organes** concernés, **atteintes hématologiques** (anémie hémolytique), **état général**

Interféron alpha et PEG-IFNα

- Interféron recombinant
- Utilisation voie **SC**
- **Combinaison** avec PEG pour diminuer l'élimination et augmenter l'exposition
- Propriétés :
 - **Inhibition de la réplication virale** (HCV et HBV)
 - **Suppression de la prolifération cellulaire**
 - **Activités immunomodulatrices** (augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages et l'augmentation de la cytotoxicité spécifique des lymphocytes pour les cellules cibles)
- Effets indésirables : **syndrome grippal, toxicité hématologique, dépression**

Anti-protéases

- **Télaprévir** et **bocéprévir, siméprévir**
- **Inhibiteurs de la sérine protéase NS3** du **VHC**, voie **orale**
- **Association** avec **ribavirine** et **IFN**
- Interactions :
 - Télaprévir métabolisé par CYP3A4 et substrat de P-gP => nombreuses interactions
 - Bocéprévir : inhibiteur du CYP3A4 et substrat P-gP
 - Siméprévir métabolisé par CYP3A4
- Effets indésirables :
 - Télaprévir : éruptions cutanées, syndromes d'hypersensibilité, atteintes hématologiques
 - Bocéprévir : atteintes hématologiques
 - Siméprévir : éruptions cutanées dont photosensibilité

Nouvelles molécules d'action directe

| Sofosbuvir | Daclatasvir |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibiteur nucléotidique de l'ARN polymérase du VHC ▪ Pro-drogue d'un nucléotide ▪ Voie orale, en association avec autres médicaments anti-VHC ▪ Efficacité +++ ▪ Effets indésirables : peu, fatigue, céphalées, nausées | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibiteur de la protéine non-structurale 5A du VHC ▪ Voie orale, en association avec autres médicaments anti-VHC ▪ Substrat du CYP3A4 et de P-gP => CI en association avec inducteurs forts du CYP3A4 et P-gP ▪ Effets indésirables : cf sofosbuvir |

Hépatite B

Lamivudine

- **Analogue cytidine**
- Activation sous forme **triphosphorylée**

- Activité sur HIV et HBV
- Voie **orale**, en **association**
- Pharmacocinétique : biodisponibilité 80%, élimination rénale, pas de métabolisme
- Effets indésirables : HBV état général, biologie (CPK, BH)

III. Anti-virus de la grippe

Amantadine

- Activité sur **virus influenzae type A**
- Utilisé en **prophylaxie**, dans les collectivités chez les sujets à risque, en complément de la vaccination
- Utilisé dans la **maladie de Parkinson**
- Effets indésirables : **neuro-psy, digestifs**

Oseltamivir et zanamivir

- **Inhibiteurs neuraminidase => diminution de la réplication virale, diminution symptômes et durée, contagiosité**
- Curatif (zanamivir)
Curatif + prophylactique (oseltamivir)
Poudre à inhaler (zanamivir)
- Effets indésirables : **effets locaux** (zanamivir), **réactions allergiques, digestives**