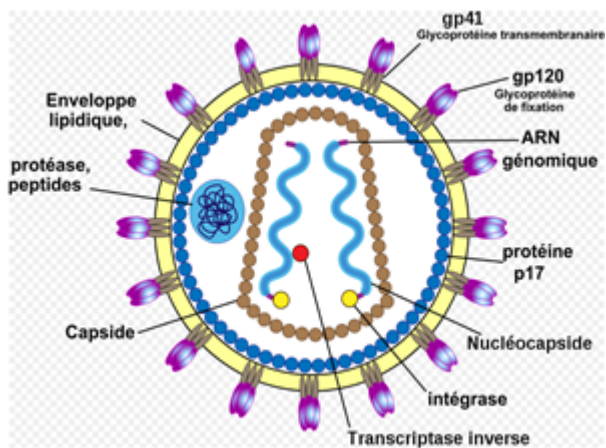


Un antiviral désigne une molécule perturbant le cycle de réplication d'un ou de plusieurs virus, permettant ainsi de ralentir mais rarement d'arrêter une infection virale.

Le VIH est un virus appartenant à la Famille des Rétrovirus (Virus à ARN), il rétrotranscrit l'ARN en ADN grâce à la Transcriptase Inverse.

Morphologiquement, il s'agit d'un virus sphérique (80 à 100 nm), de symétrie combinée (appelée encore symétrie complexe) présentant une tête de symétrie icosaédrique contenant l'acide nucléique (ARN) et une queue de symétrie hélicoïdale.



Sommaire

- 1 Transmission
- 2 Cycle de réplication
 - 2.1 1ère Etape : Fixation du virus sur le CD4
 - 2.2 2ème étape
- 3 Chronologie de l'infection VIH
- 4 Les antirétroviraux
 - 4.1 Classification et mécanisme d'action
 - 4.1.1 1) Inhibiteurs d'entrée
 - 4.1.2 2) Inhibiteurs de la Transcriptase Inverse
 - 4.1.3 3) Inhibiteurs de l'intégrase
 - 4.1.4 4) Inhibiteurs de la protéase
 - 4.2 Modalités du traitement du SIDA
 - 4.3 Toxicité des antirétroviraux
 - 4.4 Traitement
 - 4.5 Etude de la toxicité des antirétroviraux
 - 4.6 Analyse
 - 4.7 But du suivi thérapeutique des antirétroviraux
- 5 Terminologie
 - 5.1 Commentaires

Transmission

Le VIH est transmis par trois (03) voies principales :

- Voie sexuelle (liquide séminal)
- Voie sanguine (Transfusions sanguines)
- Mère à enfant (in utéro ou par allaitement)

Cycle de réplication

1^{ère} Etape : Fixation du virus sur le CD4

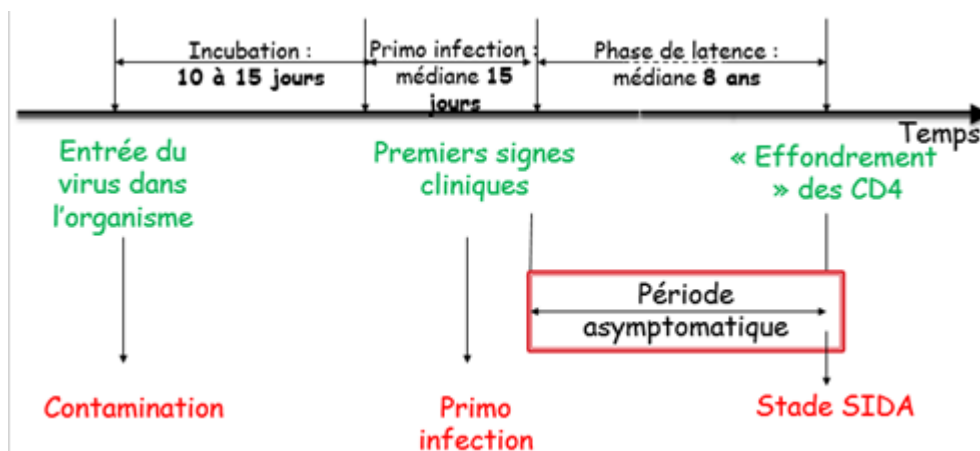
Grâce à la gp120 le virus reconnaît les récepteurs de surface CD4 et les corécepteurs CCR5 et CXCR4. La gp120 change de conformation pour permettre à la gp41 de se fixer sur le CD4. Cette étape déclenche le processus de fusion. L'ARN viral est libéré dans le cytoplasme, et est rétrotranscrit en ADN proviral (monobrin) par la *transcriptase inverse*.

L'ADN proviral est polymérisé en ADN viral (double brin) et passe dans noyau pour être intégré à l'ADN du Lyt CD4 par l'intégrase.

2^{ème} étape

- Transcription de l'ADN en ARN messager.
- Traduction de l'ARN messager en précurseurs protéiques inactifs
- Clivage des précurseurs en protéines actives par la *protéase*.
- Assemblage des nouveaux virions.
- Bourgeonnement des virus formés à la surface des CD4.
- Libération du virus dans le sang.

Chronologie de l'infection VIH



Les antirétroviraux

Ce sont des médicaments qui agissent sur le VIH en interférant avec son cycle de reproduction. Ils doivent inhiber la multiplication virale sans perturber la synthèse des constituants de la cellule normale.

Classification et mécanisme d'action

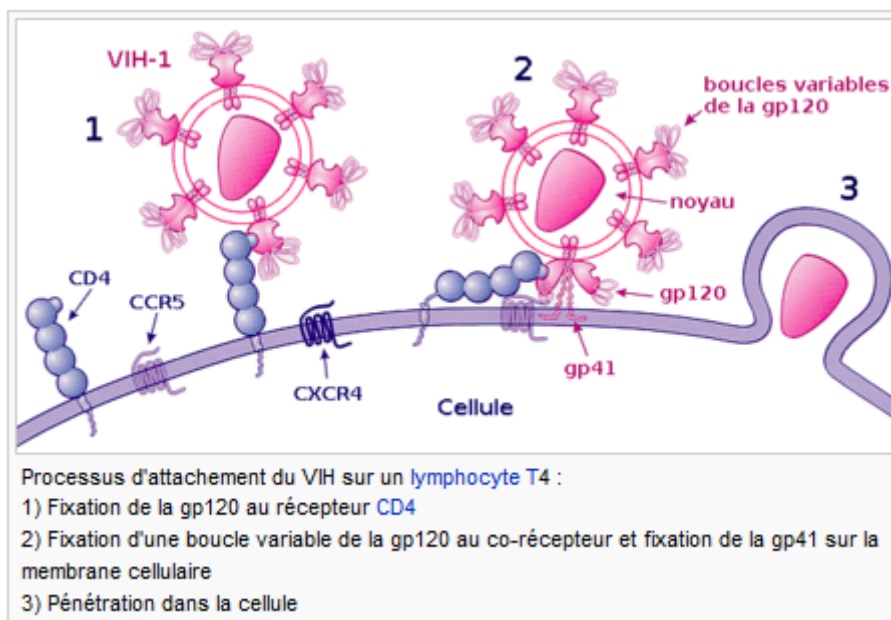
1) Inhibiteurs d'entrée

Inhibiteur des corécepteurs CCR5 (MARAVIROC DCI)

Inhibiteur de fusion T20 (ENFUVIRTIDE DCI)

Inhibiteur des corécepteurs

Ceux sont des substances synthétiques qui se fixent aux corécepteurs CCR5 et CXCR4 les rendant inaccessibles pour le VIH. Le Maraviroc se fixe sur la région transmembranaire du corécepteur CXCR4 gênant ainsi la fixation de la gp120.



Inhibition de fusion membranaire (ou de l'attachement): ENFUVIRTIDE (T20)

L'ENFUVIRTIDE est un analogue d'une région de la gp 41 (protéine d'ancrage du VIH) qui empêche la fusion de la gp 120 de l'enveloppe avec la membrane cellulaire et donc empêche la pénétration cellulaire.

Le traitement est réservé aux infections par une souche d'HIV-1 multirésistante en association avec les autres molécules.

2) Inhibiteurs de la Transcriptase Inverse

Inhibiteurs nucléosidiques & nucléotidiques (INTI)

Ces inhibiteurs interfèrent avec la synthèse des acides nucléiques viraux grâce à leur structure qui leur distinguent des nucléosides naturels par des modifications chimiques au niveau de leurs sucres ou leurs bases puriques ou pyrimidiques.

Cibles principales : enzymes virales : les transcriptases inverses, qui ont pour substrats les désoxynucléotides-triphosphates.

Comme les nucléosides naturels, les INTI sont des prodrogues, ils doivent être triphosphorylés afin de pouvoir être incorporés dans la chaîne d'ADN en cours de formation et exercer leur activité antivirale sur l'ADN polymérase. La phosphorylation est assurée par les enzymes cellulaires et l'enzyme virale qui assure uniquement la première phosphorylation, il s'agit de la THYMIDINE KINASE ou de la PHOSPHOTRANSFERASE.

L'analogue triphosphate est utilisé comme un substrat par la Réverse Transcriptase. Il va donc bloquer l'élongation par incapacité d'établir une liaison *phosphodiester* avec le nucléotide suivant.

Les INNTI (inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse)

Les INNTI sont des substances qui établissent des liaisons directes non compétitives avec les acides aminés hydrophobes proches du site catalytique de la transcriptase inverse, sans transformation préalable, et par conséquent, inhibent l'activité enzymatique de cette dernière. Ceux sont des inhibiteurs puissants et très sélectifs du VIH-1, inactifs sur le VIH-2.

Leur inconvénient réside dans l'émergence rapide de résistance, ce qui fait qu'ils doivent être utilisés en association.

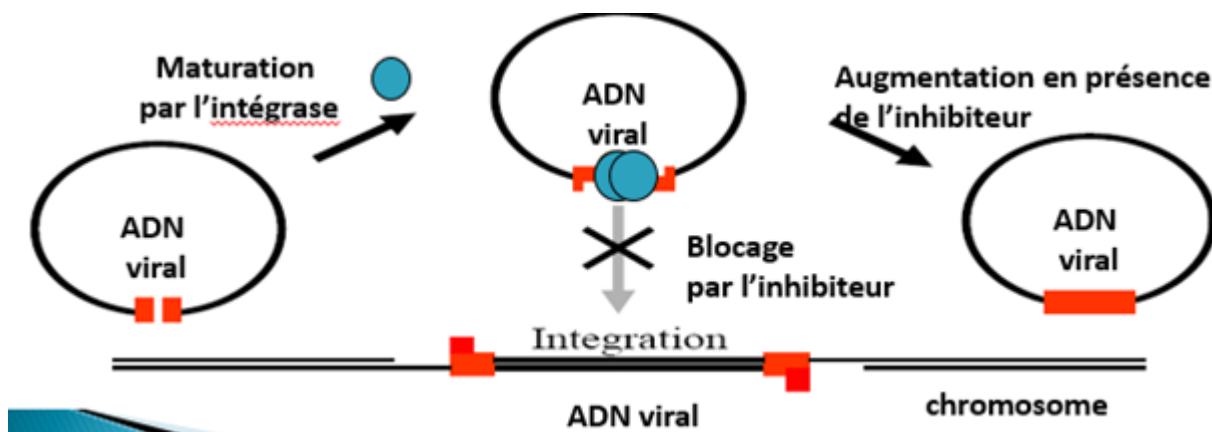
Névirapine : malgré son excellente biodisponibilité (>90%) il présente un risque de toxicité cutanée et hépatique.

Efavirenz : toxicité cutanée et neuropsychiatrique.

3) Inhibiteurs de l'intégrase

Ceux sont des substances qui inhibent l'enzyme nécessaire à l'intégration de l'ADN proviral au génome cellulaire.
Exemple : Raltégravir.

Ils sont surtout utilisés à titre préventif.



4) Inhibiteurs de la protéase

Les protéases virales sont des protéines qui assurent la formation des protéines virales matures par clivage de précurseurs protéiques.

Les IP sont des peptidomimétiques de synthèse qui se logent dans le site actif de l'enzyme et, n'étant pas clivables, bloquent son activité ce qui conduit à la production de virions immatures et défectueux incapables d'infecter de nouvelles cellules.

Modalités du traitement du SIDA

La thérapie du SIDA consiste à une association de 3 antirétroviraux afin d'éviter l'apparition de toutes résistances ce qui est le cas en monothérapie.

Deux types de trithérapies d'efficacités équivalentes sont préconisés à savoir :

- 2 inhibiteurs nucléosidiques + 1 inhibiteur de la protéase
- 2 inhibiteurs nucléosidiques + 1 inhibiteur non nucléosidique

En cas d'échec, une polythérapie de 4 ou 5 antiviraux prend le relais.

Chez la femme enceinte : une monothérapie à base de Zidovudine avant, pendant et après la période de grossesse.

Toxicité des antirétroviraux

La toxicité des antirétroviraux résulte des effets cytotoxiques engendrés par l'activité intense des cellules en multiplication permanente.

- Les effets à court terme
- Réactions d'hypersensibilité (Abacavir) : syndrome d'hypersensibilité, Rash cutané.
- Troubles digestifs, hématologiques et neuropsychiques (INTI).
- Hépatite médicamenteuse, hyperbilirubinémie libre, lithiase (Antiprotéases)
- Les effets à moyen terme

Toxicité mitochondriale et ses répercussions sur la synthèse d'ATP et la chaîne respiratoire dans les organes de prédilection.

- Les effets à long terme
- Anomalies osseuses: ostéoporose, ostéonécrose.
- Syndrome lipodystrophique observé chez plus de 50% des patients.
- Anomalies métaboliques: hyperlipidémie, insulino-résistance, intolérance au glucose et diabète.
- Pathologies cardiovasculaires: AVC.

Traitement

Traitement évacuateur : lavage gastrique.

Traitement symptomatique : vise le maintien des fonctions vitales par correction des troubles hydroélectrolytiques par hydratation, administration de facteurs de croissance (G-CSF).

Traitement épurateur : hémodialyse et dialyse péritonéale.

Traitement spécifique : administration de la physostigmine en cas d'intoxication à l'amantadine.

Etude de la toxicité des antirétroviraux

Culture cellulaire

La culture cellulaire mesure la croissance cellulaire, la production d'acide lactique et la synthèse d'ADN mitochondrial.

Etude des altérations

L'étude des altérations ultrastructurales intracytoplasmiques permet de mesurer l'index de sélectivité de la molécule antivirale :

L'index de sélectivité $IS = CC/CI_{50}$.

- CI_{50} : concentration de l'antiviral inhibitrice de 50% de la multiplication virale.
- CC : concentration cytotoxique de l'antiviral qui induit 50% de cytotoxicité.

Plus l'index de sélectivité est important plus l'antiviral est efficace et moins toxique.

Tests précliniques

Etude de l'IS, DL_{50} , tolérance, pharmacovigilance.

Analyse

Dépistage

Test rapide pour l'Amantadine : le Réactif à la Ninhydrine donne une coloration rose-violette.

Identification et dosage

- CCM: révélation de l'Amantadine par l'iodoplatinate acide.
- CPG.
- HPLC UV, HPLC SM, LC MS.

But du suivi thérapeutique des antirétroviraux

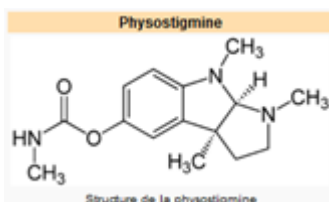
Le but du suivi thérapeutique est d'ajuster les doses d'antiviral administrées de façon à obtenir le meilleur rapport dose/efficacité possible.

Terminologie

Transcriptase inverse : L'enzyme que l'on mentionne collectivement sous le nom de transcriptase inverse comprend en général une polymérase de l'ADN ARN-dépendante et une polymérase de l'ADN ADN-dépendante, lesquelles travaillent en synergie pour réaliser la transcription en sens inverse de la direction standard.

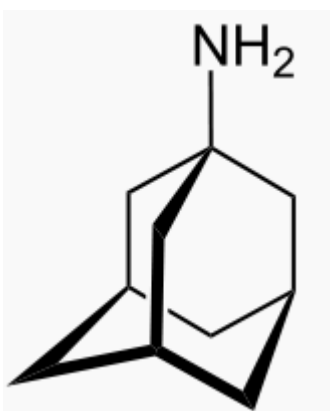
La lipodystrophie est une dystrophie du tissu graisseux, en général, de la région sous-cutanée.

La physostigmine est un alcaloïde de la famille des Stigmines dont il est le chef de file historique. Ce composé est également connu sous le nom d'ésérine. Elle fut isolée la première fois en 1864 et synthétisée en 1935 par Percy



Lavon Julian

L'amantadine est l'un des premiers médicaments antiviraux, utilisé contre la grippe, encore souvent utilisé contre la grippe saisonnière.



Télécharger le PDF : [antirétroviraux](#)

Partager

Comments

comments