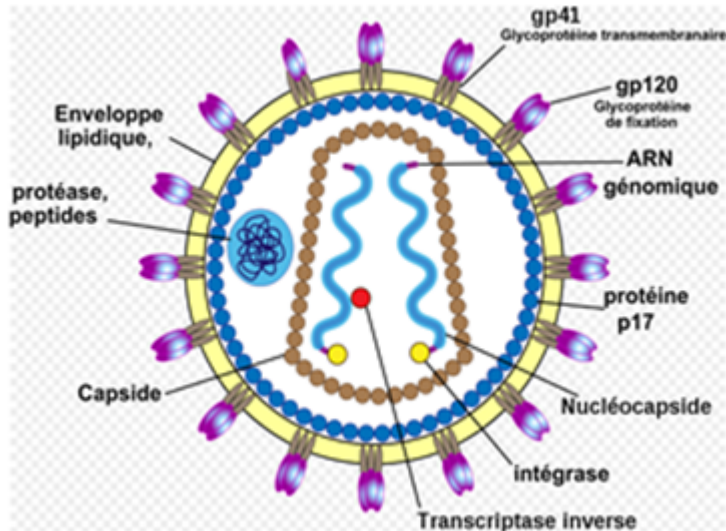


Le VIH est un virus appartenant à la Famille des Rétrovirus (Virus à ARN), il rétrotranscrit l'ARN en ADN grâce à la Transcriptase Inverse.



Virus sphérique (80 à 100 nm), à Symétrie combinée (appelée encore symétrie complexe) présentent une tête de symétrie icosaédrique contenant l'acide nucléique (ARN) et une queue de symétrie hélicoïdale

Sommaire

- 1 Transmission du VIH
- 2 Cycle de replication du VIH
 - 2.1 1ère Etape
 - 2.2 2ème étape
- 3 Les antirétroviraux
- 4 Chronologie de l'infection au VIH
- 5 Classification et mécanisme d'action
 - 5.1 1) Inhibiteurs d'entrée
 - 5.1.1 Inhibiteur des corécepteurs
 - 5.1.2 Inhibition de fusion membranaire (ou de l'attachement): ENFUVIRTIDE (T20)
 - 5.2 2) Inhibiteurs de la Transcriptase Inverse
 - 5.2.1 Inhibiteurs nucléosidiques & nucléotidiques(INTI)
 - 5.2.2 Les INNTI (inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse)
 - 5.3 3)Inhibiteurs de l'intégrase
 - 5.4 3) Inhibiteurs de la protéase

Transmission du VIH

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 replication du VIH

1^{ère} Etape

Fixation du virus sur le CD4 : Reconnaissance du virus (gp120) par des récepteurs de surface appelés CD4 et des corécepteurs CCR5 et CXCR4

Fusion de la membrane du virus avec celle du CD4 : Changement de conformation de la gp120, fixation de la gp41 sur le CD4 et début de la fusion

Libération de l'ARN viral dans le cytoplasme

Rétrotranscription de l'ARN du virus en ADN proviral (monobrin) par la *transcriptase inverse*

Polymérisation en ADN viral (double brin) et passage dans noyau

Intégration de l'ADN viral à l'ADN du CD4 par l'action de l'*intégrase*.

2^{ème} étape

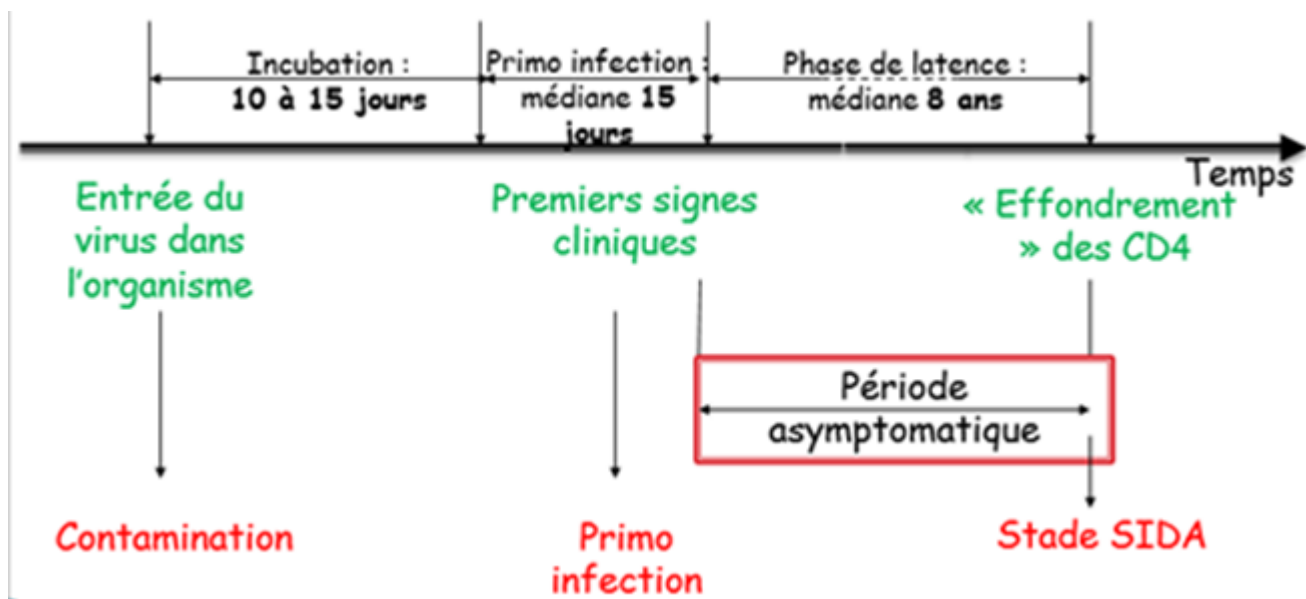
- Transcription de l'ADN en ARN messenger
- Traduction de l'ARN messenger en précurseurs protéiques inactifs

- Clivage des précurseurs en protéines actives par la *protéase*
- Assemblage des nouveaux virus
- Bourgeonnement des virus formés à la surface des CD4
- Libération du virus dans le sang

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.

Chronologie de l'infection au VIH



Classification et mécanisme d'action

1) Inhibiteurs d'entrée

a- Inhibiteur des corécepteurs CCR5 (Maraviroc, Celsentri®, 2008)

b- Inhibiteur de fusion (T20, Enfuvirtide®, 2003)

Inhibiteur des corécepteurs

Substances synthétiques qui se fixent aux COR CCR5 et CXCR4 les rendant inaccessibles pour le VIH+++ .
Maraviroc se fixe sur la région transmembranaire du corécepteur gênant ainsi la fixation de la GP120.

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

Analogue d'une région de la GP 41 (protéine d'ancrage du HIV) empêche la fusion de la GP 120 de l'enveloppe avec la membrane cellulaire et donc (-) la pénétration cellulaire.

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 analogues se distinguent des nucléosides naturels par des modification chimique au niveau de leur sucre ou leur bases puriques ou pyrimidiques

Ils interfèrent avec la synthèse des acides nucléiques viraux

Cibles principales : enzymes virales

Substrats : désoxynucléotides-triphosphates

Comme les nucléosides ils doivent être triphosphorylés pour exercer leur activité antivirale sur l'ADN polymérase.

Ces phosphorylation sont assurées par :

-des enzymes cellulaires

-enzyme virale qui assure uniquement la première phosphorylation, il s'agit de la THYMIDINE KINASE ou de la PHOSPHOTRANSFERASE.

INTI sont des prorogues: nécessite d'être phosphorylés pour leur incorporation dans la chaîne d'ADN en cours de formation(kinases cellulaires). L'analogue triphosphate est utilisé comme un substrat par la RT. Il bloque l'élongation / incapacité à établir une liaison phosphodiester avec le nucléotide suivant.

Les INNTI (inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse)

Les INNTI sont des molécules qui se lient directement à des acides aminés hydrophobes proches du site catalytique de la TI , sans transformation préalable. Ce sont des inhibiteurs puissants et très sélectifs du VIH-1, inactifs sur le VIH-2.

Emergence rapide de résistance, doivent être utilisés en association.

NNévirapine (viramune®) : excellente biodisponibilité (>90%)

- toxicité cutanée et hépatique.

N Efavirenz (sustiva®) : toxicité cutanée et neuropsychiatrique

- Inhibiteur précoce du cycle viral

- blocage non-compétitif du site actif de l'enzyme

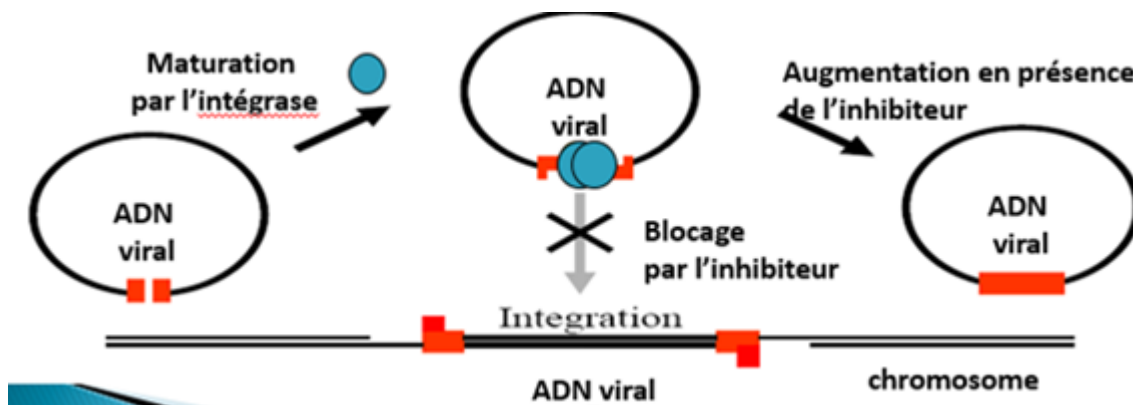
- Agissent rapidement et très puissant

- Effet indésirable grave

3) Inhibiteurs de l'intégrase

Raltégravir Inhibe l'enzyme nécessaire à l'intégration de l'ADN proviral au génome cellulaire

- Pourraient avoir un intérêt mais pas de recul sur leur utilisation comme préventif



3) Inhibiteurs de la protéase

Les protéases virales sont des protéines qui assurent la formation de prot V matures / 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 => production de virions immatures et défectueux incapables d'infecter de nouvelles cellules.