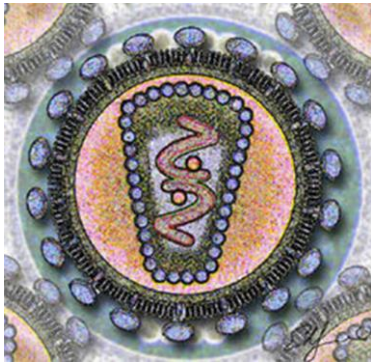


LEXIQUE

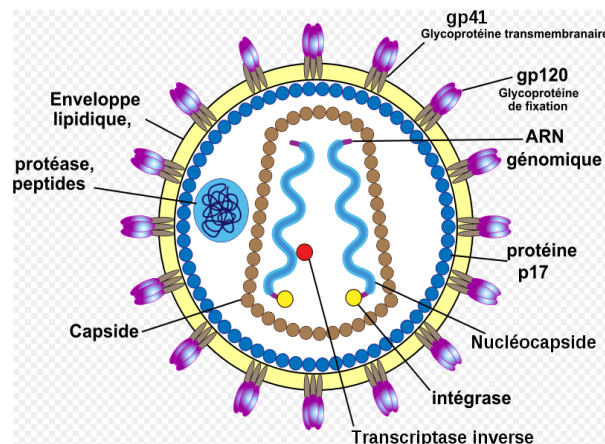


Introduction

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**.



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

- Voie sexuelle (liquide sérial)
- 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**.

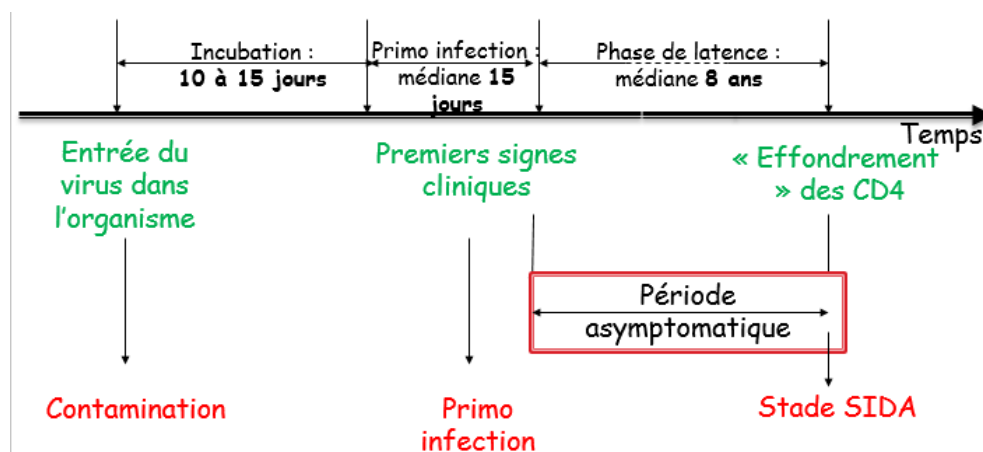
L'ADN proviral est polymérisé en **ADN viral** (double brin) et passe dans noyau pour être intégré à l'ADN du Lyt CD4 par l'**intégrase**.



2^{ème} étape

- Transcription de l'ADN en ARN messenger.
- Traduction de l'ARN messenger 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

- a) **Inhibiteur des corécepteurs CCR5 (MARAVIROC DCI)**
- b) **Inhibiteur de fusion T20 (ENFUVIRTIDE DCI)**

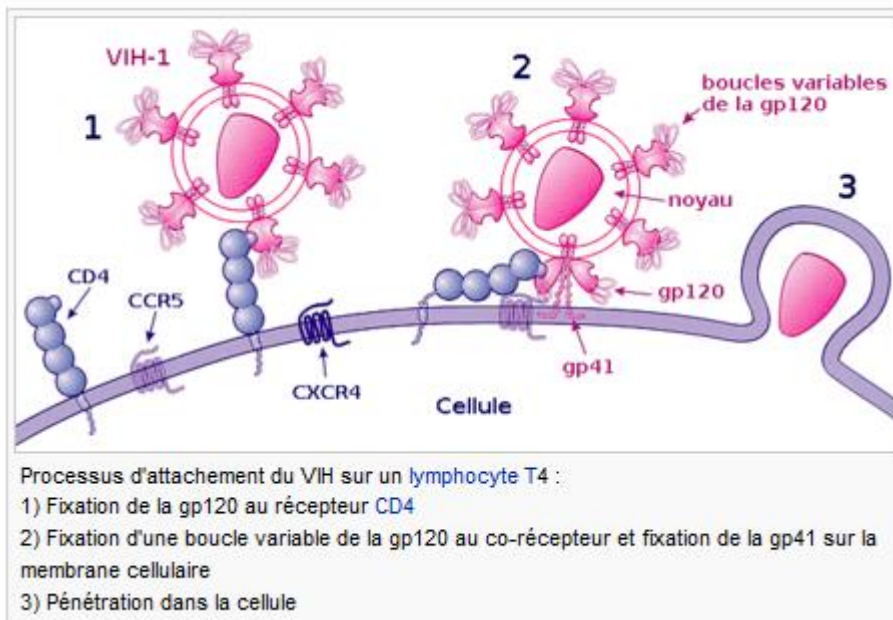
Inhibiteur des corécepteurs

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**.



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.



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 distingue 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 **THYMININE 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. Ce 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**.

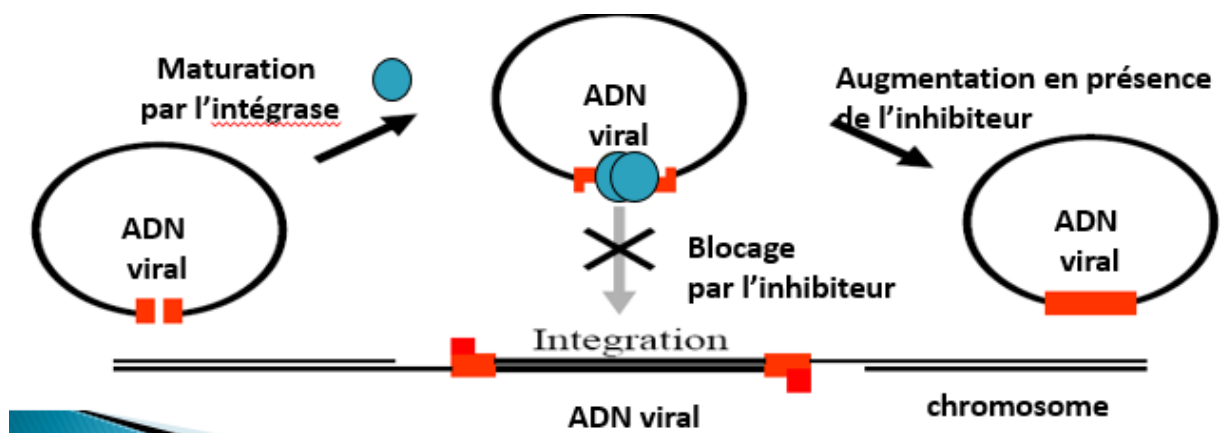
Névirapine : malgré son excellente biodisponibilité (>90%) il présente un risque de toxicité cutanée et hépatique.

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

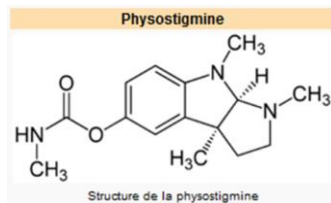
Les protéases virales sont des protéines qui assurent la formation des **protéines virales matures** par clivage de **précurseurs protéiques**.

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.



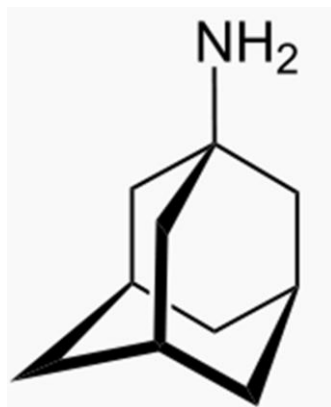
La lipodystrophie est

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.

Modalités du traitement du SIDA

La thérapie du SIDA consiste à une association de 3 antiviraux 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 :

- 1- 2 inhibiteurs nucléosidiques + 1 inhibiteur de la protéase
- 2- 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.

1) 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)

2) Les effets à moyen terme

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

3) 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 $IS = CC/CI_{50}$.

- **CI₅₀** : 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, DL₅₀, 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.

