

Pharmacologie et Pharmacothérapie Anti-infectieuse:

2^{ème} partie: Antiviraux

Françoise Van Bambeke, Dr Sc. Pharm.

Paul Tulkens, Dr. Méd.

avec la collaboration de
Marie-Paule Mingeot-Leclercq (Dr Sc. Pharm., Lic. Sc.)
et d'Etienne Sonveaux (Dr Sc.) pour les éditions 2000-2003,
et de Patrick Goubau (Dr Méd.) pour l'édition 2006

et

des emprunts aux exposés de la Chaire Franqui
"Antiviral drugs and Discoveries in Medicine"
donnée à l'UCL en 2003-2004 par le
Prof. E. De Clerq (Rega Instituut, KU-Leuven)

dernière mise à jour : 2009

**Syllabus national belge de pharmacologie
(coord.: Prof. A. Herchuelz [ULB])**

Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire
Université Catholique de Louvain
UCL 73.70 avenue E. Mounier 73
1200 Bruxelles

fax: 02/764.73.73

E-mail: vanbambeke@facm.ucl.ac.be, tulkens@facm.ucl.ac.be

1. LES INFECTIONS VIRALES.....	1
PRINCIPES GENERAUX	1
CIBLES DES ANTIVIRAUX	2
1. Reconnaissance et pénétration dans la cellule	2
2. Réplication intracellulaire.....	3
3. Maturation et exportation de particules virales infectieuses.....	4
2. INHIBITEURS DE CANAUX IONIQUES (AMANTADINE – RIMANTADINE).....	7
1. STRUCTURE CHIMIQUE	7
2. MODE D'ACTION	7
3. RESISTANCE.....	7
4. SPECTRE D'ACTIVITE	8
5. INDICATIONS.....	8
6. PHARMACOCINETIQUE	8
7. EFFETS SECONDAIRES.....	9
8. CONTRE-INDICATIONS	9
9. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	9
10. POSOLOGIE	9
3. INHIBITEURS DE LA NEURAMINIDASE	11
1. STRUCTURE CHIMIQUE	11
2. MODE D'ACTION	11
3. RESISTANCE.....	12
4. SPECTRE D'ACTIVITE	12
5. UTILISATIONS ET INDICATIONS	12
6. PHARMACOCINETIQUE	14
7. EFFETS SECONDAIRES.....	14
8. CONTRE-INDICATIONS	15
9. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	15
10. POSOLOGIE	15
4. ANALOGUES DES NUCLEOSIDES NON-ANTIRETROVIRAUX.....	17
ACICLOVIR et dérivés, CIDOFOVIR, BRIVUDINE	17
1. STRUCTURES CHIMIQUES.....	17
2. MODE D'ACTION	19
3. RESISTANCE.....	20
4. SPECTRE D'ACTIVITE	20
5. INDICATIONS.....	20
5.1. Aciclovir	20
5.2. Valaciclovir et famciclovir	21
5.3. Ganciclovir	21
5.4. Brivudine.....	21
5.5. Cidofovir.....	21
6. PHARMACOCINETIQUE	22
7. EFFETS SECONDAIRES.....	23
8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	24
9. POSOLOGIES	25
RIBAVIRINE	26
1. STRUCTURE CHIMIQUE	26
2. MODE D'ACTION	27
3. RESISTANCE.....	27

4. SPECTRE D'ACTIVITE	27
5. INDICATIONS.....	27
6. PHARMACOCINETIQUE	28
7. EFFETS SECONDAIRES.....	28
8. CONTRE-INDICATIONS	28
9. POSOLOGIE	28
IDOXURIDINE	30
1. STRUCTURE CHIMIQUE	30
2. MODE D'ACTION	30
3. RESISTANCE.....	30
4. SPECTRE D'ACTIVITE	30
5. INDICATIONS.....	30
6. PHARMACOCINETIQUE	30
7. EFFETS SECONDAIRES.....	30
8. CONTRE-INDICATIONS	31
9. POSOLOGIE	31
SORIVUDINE	33
1. STRUCTURE CHIMIQUE	33
2. MODE D'ACTION	33
3. RESISTANCE.....	33
4. SPECTRE D'ACTIVITE	33
5. INDICATIONS.....	33
6. PHARMACOCINETIQUE	33
7. EFFETS SECONDAIRES.....	34
8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	34
5. ANALOGUE DU PYROPHOSPHATE (FOSCARNET)	35
1. STRUCTURE CHIMIQUE	35
2. MODE D'ACTION	35
3. RESISTANCE.....	35
4. SPECTRE D'ACTIVITE	35
5. INDICATIONS.....	36
6. PHARMACOCINETIQUE	36
7. EFFETS SECONDAIRES.....	36
8. CONTRE-INDICATIONS	37
9. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	37
10. POSOLOGIE	37
6. INTERFERONS	38
1. ORIGINE ET STRUCTURE CHIMIQUE	38
2. MODE D'ACTION	39
3. PHARMACOCINETIQUE ET IMPORTANCE DE LA FORMULATION.....	40
4. INDICATIONS.....	41
5. EFFETS SECONDAIRES.....	42
6. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	42
7. CONTRE-INDICATIONS	42
8. POSOLOGIE ET FORMES COMMERCIALES	43
7. ANTI-RETROVIRAUX	44
INHIBITEURS DE FUSION (ENVUFIRTIDE)	45
1. STRUCTURE CHIMIQUE	45
2. MODE D'ACTION	45
3. RESISTANCE.....	45
4. SPECTRE D'ACTIVITE	46
6. INDICATIONS.....	46
7. EFFETS INDESIRABLES.....	46

8. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	47
INHIBITEURS DES CO-RECEPTEURS CCR5 (MARAVIROC)	48
1. STRUCTURE CHIMIQUE	48
2. MODE D'ACTION	48
3. RESISTANCE.....	49
4. SPECTRE D'ACTIVITE	49
6. INDICATIONS.....	49
7. EFFETS INDESIRABLES.....	49
8. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	50
9. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	50
INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE	51
INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES	51
1. STRUCTURE CHIMIQUE	51
2. MODE D'ACTION	52
3. RESISTANCE.....	53
4. SPECTRE D'ACTIVITE	53
5. INDICATIONS.....	54
6. PHARMACOCINETIQUE	54
7. EFFETS SECONDAIRES.....	54
8. CONTRE-INDICATIONS	55
9. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	55
10. POSOLOGIE	55
INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES	57
1. STRUCTURE CHIMIQUE	57
2. MODE D'ACTION	57
3. RESISTANCE.....	58
4. SPECTRE D'ACTIVITE	58
5. INDICATIONS.....	58
6. PHARMACOCINETIQUE	58
7. EFFETS SECONDAIRES.....	59
8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	59
9. CONTRE-INDICATIONS	60
10. POSOLOGIE	60
INHIBITEURS D'INTEGRASE (RALTEGRAVIR)	61
1. STRUCTURE CHIMIQUE	61
2. MODE D'ACTION	61
3. RESISTANCE.....	62
4. SPECTRE D'ACTIVITE	62
6. INDICATIONS.....	62
7. EFFETS INDESIRABLES.....	63
8. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	63
9. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	63
INHIBITEURS DE LA PROTEASE	65
1. LA PROTEASE DU VIRUS HIV	65
2. STRUCTURE ET MODE D'ACTION	65
3. SPECTRE D'ACTIVITE	68
4. RESISTANCE.....	68
5. INDICATIONS.....	69
6. PHARMACOCINETIQUE	70
7. EFFETS SECONDAIRES.....	70
8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	72
9. CONTRE-INDICATIONS	73
10. POSOLOGIE	73

10. PHARMACOTHERAPIE.....	78
INFECTIONS HERPETIQUES	78
INFECTION HIV (SIDA)	79
1. PATHOGENIE DE L'INFECTION A VIH	79
1.1. Phase d'invasion:.....	79
1.2. Phase chronique:.....	79
1.3. Phase de SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise):	79
2. CRITERES DE DECISION POUR LE TRAITEMENT DE L'INFECTION A VIH	80
2.1. Critères cliniques	80
2.2. Critères virologiques	80
2.3. Critères immunologiques	81
2.4. Adhésion au traitement et observance	81
3. TRAITEMENT INITIAL (première intention)	82
4. TRAITEMENT DE DEUXIEME INTENTION	84
5. TRAITEMENT PREVENTIF	85
5.1. Traitement de la transmission foeto-maternelle	85
5.2. Prévention lors d'une exposition accidentelle à un matériel contaminé.....	86
HÉPATITE C	87
Prévalence et Pathogénie	87
Critères de décision thérapeutique.....	87
Mise en œuvre du traitement.....	88
Populations spéciales	88
Hépatite B	89
Prévalence et Pathogénie	89
Critères de décision thérapeutique.....	89
Mise en œuvre du traitement.....	90
Populations spéciales	90

1. LES INFECTIONS VIRALES

PRINCIPES GENERAUX

Nombreux sont les virus capables d'infecter l'homme (plus de 400 espèces), même si certaines infections seulement conduisent à une pathologie. Contrairement aux bactéries, les virus sont des pathogènes intracellulaires obligatoires. En effet, ils sont constitués d'acide nucléique, d'une capsidie protéique et parfois, d'une enveloppe lipidique, et ne peuvent donc se reproduire qu'en utilisant la machinerie des cellules (ribosomes, par exemple). L'acide nucléique code pour un nombre limité de protéines (protéines constitutives et enzymes virales, telles que la transcriptase inverse des virus à ARN ou l'ADN polymérase).

Longtemps limitée par les méthodes de diagnostic indirect (sérologie), la connaissance des maladies virales et de leur importance en pathologie a considérablement bénéficié des progrès des sciences biologiques fondamentales. Par exemple, la cristallographie aux rayons X a permis de définir la structure des virus au niveau atomique. Les séquences génomiques d'un très grand nombre de virus sont maintenant connues et les domaines fonctionnels des protéines codées par ces gènes clairement définis. Les méthodes de la biologie moléculaire sont systématiquement appliquées tant pour le diagnostic que pour la mise au point des antiviraux modernes. C'est, aujourd'hui, un domaine en évolution très rapide

Les infections virales présentent des caractéristiques tout à fait particulières:

- elles se manifestent par une cytolysse et/ou une modification de la réponse immunitaire.
- il peut exister un délai prolongé entre le moment de l'infection et l'apparition de symptômes cliniques importants (infection à VIH, par exemple).
- elles peuvent présenter un phénomène de latence (le virus semble avoir disparu de l'organisme) suivi de réactivation après plusieurs années parfois (virus herpes, par exemple).
- elles peuvent se disséminer par des voies inhabituelles (nerfs périphériques pour *Herpes zoster*).

Le tableau 1 reprend une classification des principaux virus et indique les pathologies les plus courantes qui y sont associées.

CIBLES DES ANTIVIRAUX

Les antiviraux peuvent être classés en 3 catégories:

- les agents viricides, capables d'inactiver les particules virales. Il s'agit quasi-exclusivement de solvants organiques ou d'autres molécules dont le potentiel toxique est trop élevé pour qu'ils puissent être des médicaments. Leur usage sera donc uniquement à titre de prévention de la contamination (nettoyage de surfaces, etc.) ou, dans de rares cas, à titre topique).
- les agents antiviraux, qui inhibent la réplication du virus dans la cellule. Nous retrouvons ici la plupart des médicaments antiviraux susceptibles d'être utilisés en médecine humaine.
- les immunomodulateurs, qui modulent la réponse immunitaire de l'hôte (interférons, par exemple).

Les agents antiviraux au sens strict du terme ont longtemps été peu nombreux, en raison de la difficulté d'obtenir une action ciblée sur les virus, puisque ceux-ci utilisent la machinerie cellulaire pour leur réplication. Mais, comme souligné plus haut, les progrès de sciences fondamentales, couplé à l'émergence d'infections graves et susceptible d'atteindre un nombre élevé de personnes comme le SIDA, a fortement stimulé les recherches ces 15 dernières années. Nous possédons donc aujourd'hui une gamme assez importante d'antiviraux puissants (quoique quasi-toujours virostatiques seulement). Ceux-ci sont, malheureusement, le plus souvent assez spécifiques d'une famille de virus précise (famille des virus herpes, rétrovirus, p. ex.). Inversement, des familles entières de virus échappent à tout traitement.

1. Reconnaissance et pénétration dans la cellule

Un des domaines de recherche très dynamique en virologie a concerné l'identification de récepteurs pour les virus à la surface des cellules de l'hôte. Ceux sont les premiers responsables de l'infection d'un ou plusieurs types cellulaires précis et donc de la sélectivité de la maladie vis-à-vis d'un ou plusieurs organes ou tissus. Un très grand nombre de ces récepteurs ont été identifiés (et sont l'objet de recherches visant à obtenir des antagonistes). Deux grands principes sont apparus au cours de ces études: (a) les virus utilisent en fait souvent des récepteurs dont les fonctions sont de faciliter la capture par la cellule de molécules importantes pour sa survie ou son fonctionnement normal (facteurs de croissance, glycoprotéines, etc...) et se comportent en véritable "opportunistes"; (b) beaucoup de virus utilisent plusieurs récepteurs et procèdent de façon séquentielle dans leur attachement et leur internalisation dans la cellule. Les exemples suivant illustrent des phénomènes:

l'adenovirus se lie à un récepteur spécifique (le "*coxackie and adenovirus recptor*" [CAR]) et aux intégrins $\alpha V\beta 3$ or $\alpha V\beta 538$; le virus herpes simplex (HSV) se lie à l'héparan sulfate, et son internalisation implique l' "*herpesvirus entry mediator A*" (HVEM/HveA), la nectine 1 (PRR1/HveC) et la nectine 2 (PRR2/HveB); le virus HIV se lie au récepteur CD4 et au récepteur des chemokines CXCR4 ou CCR5.

Après attachement, les virus pénètrent dans les cellules par endocytose ou par passage transmembranaire direct. Grâce à des protéines de surface, souvent activées par l'acidification progressive des endosomes dans le cas de virus pénétrant par endocytose, ils déstabilisent les membranes et rejoignent le cytoplasme.

L'**amantadine** et la **rimantadine** (pour le virus de l'influenza), ou l'**entefurvide** (pour le virus HIV) sont des exemple de médicaments qui interfèrent avec ce processus de pénétration au travers des membranes.

2. Réplication intracellulaire

Dans la cellule s'opère une réplication de l'acide nucléique viral et une synthèse d'ARN messenger servant à la production de protéines virales. Ce nouveau matériel forme de nouvelles particules virales qui infectent les cellules voisines.

A l'exception de poxvirus, les virus à DNA assurent leur réplication au niveau du noyau de la cellule envahie en utilisant simplement les enzymes de celle-ci. Plusieurs virus à DNA (adenovirus, papillomavirus) stimulent les cellules à produire des protéines qui augmentent l'efficacité de cet processus. D'autres empêchent la cellule infectée d'entrer en apoptose (qui serait un mécanisme d'arrêt de l'infection). Certains virus à DNA (herpesvirus, par ex.) peuvent causer des infections latentes en se maintenant sous la forme d'épisomes (situation semblable à celle de plasmides pour les bactéries). ande la synthèse d'un ARNm codant pour les protéines;

La réplication des virus à ARN dépend de la possibilité d'utiliser cet ARN comme source d'ARNm et du type de virus.

- le génome des coronavirus, flavivirus, picornavirus, et togavirus peut être traduit directement par les ribosomes. Ceci permet la synthèse, entr'autres d'une RNA polymerase RNA-dépendente qui assure la réplication du génome (via un intermédiaire anti-sens (-) qui sert de matrice pour la production du RNA sens (+)
- le génome des filovirus, orthomyxovirus, paramyxovirus, and rhabdovirus est formé de RNA (-) et ne peut donc servir directement pour la synthèse du mRNA. Les particules infectieuse de ces virus contiennent une RNA polymerase RNA-dépendente pré-formée qui traduit le RNA génomique (-) en RNA (+), qui servira ensuite de matrice pour la synthèse de nouveau RNA génomique (-). Les reoviridae qui possèdent un RNA double-brin utilisent une variante de cette voie.

- Les rétrovirus sont des virus à RNA capables de se reproduire en utilisant le DNA comme intermédiaire. Ceci se fait par l'action d'une DNA polymérase RNA-dépendante (appelée transcriptase inverse parce que l'information génétique "remonte" du RNA vers le DNA). Le DNA viral sert ensuite directement à la synthèse des protéines virales. Le DNA d'origine virale (appelé "pro-virus") peut s'intégrer dans le DNA de l'hôte, ce qui entraîne une infection persistante car ce DNA sera transmis à chaque cellule fille au cours de la division de la cellule infectée.

celle des virus à ARN suppose une étape préalable de transcription inverse de l'ARN en ADN.

Il existe surtout des antiviraux qui prennent pour cible

- l'ADN polymérase virale (**analogues de nucléosides antiherpétiques**)
- la transcriptase inverse des virus à ARN (**didésoxynucléosides anti-HIV**)

3. Maturation et exportation de particules virales infectieuses

La plupart des virus synthétisent leurs protéines sous la forme de grandes molécules qui doivent ensuite être scindées en polypeptides sous l'action de protéases spécifiques pour exprimer. Cette maturation permet de former des particules virales infectieuses. Ceci est particulièrement important dans le cas des rétrovirus dont le virus HIV. Les protéases sont donc une cible privilégiée pour des agents antiviraux

Pour pouvoir quitter la cellule et se répandre dans les tissu infecté, certains virus doivent être capables de détruire ou d'inactiver les récepteurs ou sites de liaisons qui leur ont permis subir d'entrer dans la cellules. Ceci se fait, par exemple, dans le cas d'influenza, par l'action d'une neuraminidase. Celle-ci peut être une cible thérapeutique.

Le tableau 2 résume les différents types de virus susceptibles de causer des infections humaines et pour lesquels il existe des traitements antiviraux.

Ce tableau met bien en évidence que, dans la plupart des cas, on reste extrêmement démuné vis-à-vis des infections virales. Le seul moyen de défense dont on dispose reste souvent la vaccination.

Tableau 1: Classification des principaux virus impliqués en pathologie humaine

virus	infection la plus courante
• Virus à ADN	
Parvovirus	
Polyomavirus	
Papillomavirus	infection cutanée
Adenovirus	infections respiratoire, conjonctivale, intestinale
Herpesvirus	
HSV (<i>Herpes simplex</i>)	infection cutanée, infection génitale
HZV (<i>Herpes zoster</i>)	varicelle, zona
EBV (virus d'Epstein-Barr)	mononucléose
CMV (cytomegalovirus)	rétinite et infections opportunistes
Poxvirus	infection cutanée, variole
Hepadnavirus	hépatites B et D
• Virus à ARN	
Picornavirus	
enterovirus: poliovirus	poliomyélite
coxsakies A et B, échovirus	méningite, fièvre, éruptions
hépatite A virus	hépatite
rhinovirus	infection des voies respiratoires supérieures
Reovirus	
rotavirus	infection gastrointestinale
Orthomyxovirus	
influenza	infection des voies respiratoires
Paramyxovirus	
parainfluenza	infection des voies respiratoires (croup, bronchite, pneumonie)
virus respiratoire syncytial	pathologie respiratoire basse chez l'enfant
Coronavirus	infection des voies respiratoires supérieures
Flavivirus	encéphalite, fièvre jaune
virus hépatite C	hépatite
Bunyavirus	encéphalite
Arenavirus	fièvre hémorragique
Rhabdovirus	rage
Retrovirus	SIDA
Virus hépatite E	hépatite

Tableau 2: Principales infections virales pour lesquelles des agents antiviraux sont disponibles

Infection virale	exemple d'antiviraux
Virus Herpes	
<i>Herpes simplex</i>	aciclovir, idoxuridine
<i>Varicella zoster</i>	aciclovir, valaciclovir, famciclovir, brivudine
Cytomegalovirus	ganciclovir, foscarnet, cidofovir
Virus de l'hépatite B	lamivudine, adéfovir, interféron
Virus de l'hépatite C	interférons (en combinaison avec la ribavirine)
Virus respiratoire syncytial	ribavirine
Virus influenza	amantadine, rimantadine inhibiteurs de la neuraminidase
Papilloma virus	interférons
HIV	inhibiteurs de la transcriptase inverse inhibiteur(s) de fusion inhibiteurs de protéase
Arenavirus	ribavirine

2. INHIBITEURS DE CANAUX IONIQUES (AMANTADINE – RIMANTADINE)

1. STRUCTURE CHIMIQUE

Ces molécules sont des amines primaires substituées par un tricycle en forme de cage (figure 1).

2. MODE D'ACTION

Amantadine et rimantadine agissent à un stade précoce de la réplication virale. Leur activité résulte de l'inhibition de l'activité des canaux ioniques M2 dont la fonction est d'acidifier le virion. De cette façon, elles empêchent la séparation de la nucléocapside et de l'enveloppe virale au moment de l'infection de la cellule-hôte ("uncoating").

Les canaux M2 sensibles à l'amantadine ou la rimantadine ne sont présents que sur les souches de virus influenza A, et les souches B et C ne sont donc pas affectées par ces médicaments. En raison de leur caractère basique, ces molécules sont capables de se concentrer dans les lysosomes des cellules de mammifères et d'y neutraliser l'acidité. Ceci pourrait inhiber la fusion de membranes nécessaire à l'infection cellulaire par les virus et expliquer une action antivirale peu spécifique à haute concentration. Mais cet effet n'est probablement pas pharmacologiquement pertinent.

Par ailleurs, le mode d'action suppose que le médicament soit présent au site de l'infection au moment où celle-ci se produit, le destinant à un usage essentiellement prophylactique.

Note: l'amantadine exerce aussi un effet stimulateur sur la synthèse et la libération de dopamine dans le système nerveux central, expliquant son indication dans la maladie de Parkinson.

3. RESISTANCE

Une résistance croisée aux deux produits apparaît fréquemment au cours du traitement (phénotype inductible). La signification pathologique de ce phénomène a longtemps été peu claire. On savait, néanmoins, que la transmission de souches résistantes pouvait cependant expliquer des échecs lors de l'utilisation

de ces médicaments en prophylaxie. Ces dernières années, la résistance a fortement augmenté. En 2006, les *Center for Disease Control* des E.U. a émis un avis mettant en garde contre l'usage de l'amantadine en raison des résistances rencontrées cette année en Amérique du Nord

(voir <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antiviralback.htm>). Il n'existe pas encore de données semblables en Europe.

4. SPECTRE D'ACTIVITE

Aux concentrations thérapeutiques, l'amantadine et plus encore la rimantadine ne sont actives que sur les virus *Influenza* type A.

5. INDICATIONS

Pendant longtemps, ces produits ont été réservés essentiellement à la prophylaxie de la grippe. Cette limitation s'explique par le fait que ces médicaments agissent sur le processus d'infection virale lui-même et pas sur le métabolisme viral (voir rubrique 2 de ce chapitre).

Cette indication est cependant largement mise en cause tant en Europe qu'aux E.-U., d'une part parce que la protection ne s'exerce que sur les souches d'Influenza A, et parce que les résistances sont acquises rapidement (voir plus haut). Depuis 2006, la place de ces produits est donc très incertaine.

6. PHARMACOCINETIQUE

L'absorption orale est bonne, plus lente pour la rimantadine que pour l'amantadine.

L'amantadine se concentre partiellement dans les poumons et diffuse correctement dans les sécrétions nasales et la salive. La rimantadine se concentre dans les poumons et les sécrétions nasales.

L'amantadine est éliminée sous forme inchangée par le rein alors que la rimantadine subit une métabolisation préalable à son élimination rénale.

7. EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires les plus fréquents concernent le système nerveux central (céphalées, hallucinations, insomnie) et sont généralement liés à surdosage. Ils se rencontrent davantage avec l'amantadine. Les deux produits induisent également des désordres gastro-intestinaux. Enfin, l'amantadine peut provoquer un oedème périphérique.

8. CONTRE-INDICATIONS

L'amantadine est contre-indiquée chez les patients atteints d'épilepsie (libération de dopamine), de décompensation cardiaque, d'insuffisance rénale, de leucémie et en cas de grossesse.

9. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

La coadministration d'antihistaminiques ou d'anticholinergiques accroît les effets secondaires neurologiques de l'amantadine.

L'ingestion concomitante d'alcool donne lieu à un effet "Antabuse".

10. POSOLOGIE

En Belgique, seule l'amantadine est commercialisée (Amantan[®], Mantadix[®]). Elle s'utilise à la dose de 100-200 mg/jour comme antiparkinsonien et de 200 mg/jour comme antiviral.

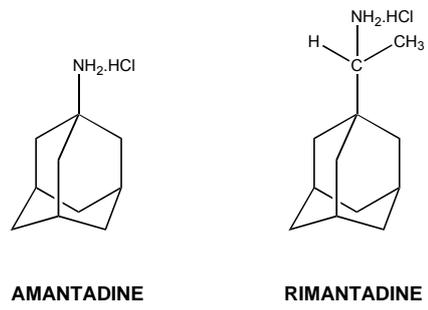
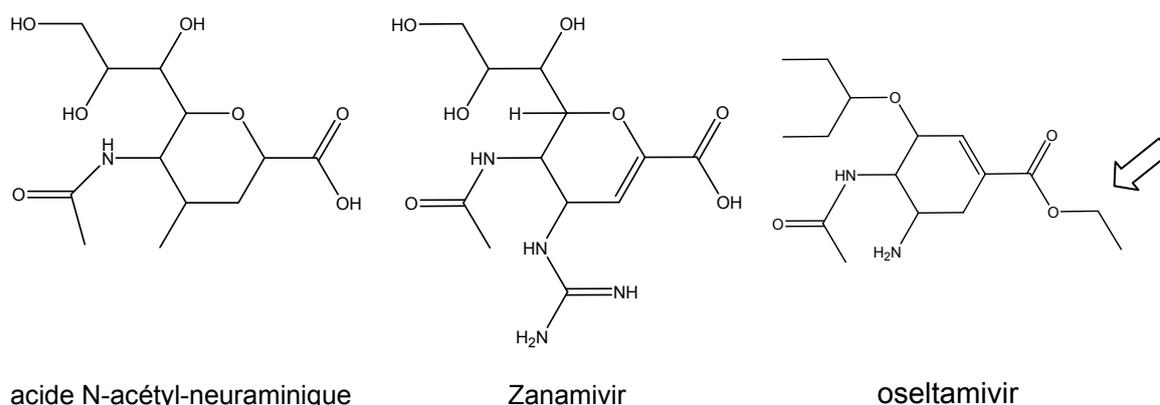


Figure 1: structure chimique de l'amantadine et de la rimantadine

3. INHIBITEURS DE LA NEURAMINIDASE

1. STRUCTURE CHIMIQUE

Ces molécules sont des dérivés de l'acide sialique (acide N-acétylneuraminique; Figure 1) et sont représentés aujourd'hui par le zanamivir et l'oseltamivir. L'oseltamivir est une pro-drogue (dérivé éthyl) qui, in vivo, libère l'acide carboxylique libre [ou GS4071] qui constitue la forme biologiquement active.



2. MODE D'ACTION

Le zanamivir et l'oseltamivir miment l'état de transition de l'acide sialique lors de l'action de la neuraminidase. Ce sont donc des inhibiteurs puissants de cet enzyme, et ceci à des concentrations nanmolaires en ce qui concerne l'enzyme viral (les neuraminidases des cellules de mammifères requièrent des concentrations environ 100 fois supérieures). L'infection des cellules du tractus respiratoire par le virus de l'influenza implique l'activité d'une neuraminidase susceptible de scinder le lien osidique établi entre l'acide N-acétylneuraminique (acide sialique) terminal des glycoprotéines virales (et de celles de l'hôte) et l'ose sous-jacent (le plus souvent un galactose). Cette scission permet la libération du virus à partir des cellules, détruit les récepteurs cellulaires reconnus par l'hémagglutinine virale (ce qui prévient l'agrégation du virus à la surface des cellules et permet sa dissémination), et prévient son inactivation par le mucus de l'arbre respiratoire. L'inhibition de cet enzyme permet donc de limiter fortement l'infection et sa dissémination.

3. RESISTANCE

La résistance au zanamivir et à l'oseltamivir a été décrite in vitro et résulte de mutations de la neuraminidase. En pratique clinique, il n'a pas encore été observé de résistance au zanamivir chez des individus normaux, mais (i) il pourrait en être autrement chez des individus immunocompromis; (b) des souches résistantes ont été observées vis-à-vis de l'oseltamivir chez environ 1 % d'adultes et 5 % d'enfants traités par l'oseltamivir. La résistance peut être croisée. La signification pathologique de ces phénomènes reste cependant à démontrer. La transmission de souches résistantes pourrait expliquer des échecs lors de l'utilisation de ces médicaments en prophylaxie.

Note: des résistances vis-à-vis de l'oseltamivir (non-croisées avec le zanamivir) ont été observées récemment vis-à-vis du virus Influenza H5N1 (forme aviaire). Ces résistances semblent être acquises facilement.

4. SPECTRE D'ACTIVITE

Le zanamivir et l'oseltamivir sont actifs tant sur les souches d'influenza A que B, mais la résistance de la souche B pourrait être plus aisée. Ils sont également actifs sur le H1N1.

5. UTILISATIONS ET INDICATIONS

La grippe est une maladie épidémique associée à une surmortalité chez les sujets à risques, incluant les patients souffrant d'affections cardio-pulmonaires telles que la broncho-pneumopathie obstructive ou l'asthme, ou souffrant de maladies métaboliques, d'insuffisance rénale, d'hémoglobinopathies, ou de trouble immunitaire. L'incidence de mortalité chez les sujets âgés ayant des co-morbidités peut atteindre 3 % par an.

Ceci fait du traitement de la grippe un élément à la fois désirable et utile.

Malheureusement, les inhibiteurs de neuraminidase n'ont qu'un effet limité en ne raccourcissant la durée des symptômes que d'environ 24 à 48 h. Ceci résulte du fait (i) que le diagnostic n'est posé avec certitude que lorsque l'infection est déjà bien établie (et la charge virale importante); (ii) que l'infection virale elle-même a une tendance spontanée à se réduire rapidement (en général 4 à 5 jours). Le succès thérapeutique n'est donc perceptible que si le traitement est initié de façon très

précoce (aucun effet n'étant observé s'il est initié plus de 48 h après apparition des symptômes).

Ceci limite sévèrement l'utilité des inhibiteurs de la neuraminidase en général dans le traitement de l'influenza. Ceci est encore renforcé, dans le cas du zanamivir, par le fait que sa forme galénique rend son usage difficile chez des sujets ayant des pathologies pulmonaires (voir pharmacocinétique). Par ailleurs, nous ne disposons que de peu d'études chez les patients à risque élevé de développer des complications pouvant mener à une mortalité significative.

L'usage des inhibiteurs de neuraminidase en prophylaxie est également limité car (i) il n'est pas aisé de prédire, même en situation d'épidémie, quels seront les patients qui contracteront l'infection et seront à risque de développer des complications; (ii) à nouveau, la forme galénique du zanamivir est peu appropriée; (iii) l'usage important associé à une prophylaxie à grande échelle (pour un bénéfice faible) pourrait causer une émergence rapide des résistances. Par contre, l'usage prophylactique dans des situations précises (risque élevé, comorbidités, ...) peut se justifier. L'oseltamivir est préféré dans ces cas en raison de la possibilité de prise orale.

L'ensemble des considérations conduit à

- à privilégier la vaccination comme le meilleur moyen de prévenir l'infection par le virus influenza chez les sujets à risques;
- à n'envisager l'utilisation des inhibiteurs de la neuraminidase que dans des situations limitées et caractérisées par (a) une mise en échec de la vaccination (par ex., en d'épidémie par une souche de virus non couverte par le vaccin en cours); (b) une situation mettant le patient en danger important de complication;
- la prophylaxie dans de situations à haut risque.

Notes:

- l'influenza aviaire (causant une maladie grave des oiseaux, communément appelée "peste aviaire") causé par les souches dites H5N1 donne lieu à une mortalité élevée chez l'homme en raison de phénomènes inflammatoires très important au niveau pulmonaire. Ces souches, cependant sont peu contagieuses car le virus réside non pas dans la partie supérieure mais bien la partie inférieure du tractus respiratoire.
- les inhibiteurs de neuraminidase sont actifs vis-à-vis de ces souches, ce qui explique leur usage à titre prophylactique chez les professionnels en contact avec des élevages infectés.

- Il n'existe que des données très fragmentaires en ce qui concerne l'activité des inhibiteurs de neuraminidase chez des patients atteints des formes aviaires de l'Influenza. Les résultats semblent décevants (mortalité de près de 40 %), mais on ne sait pas si les conditions d'administration étaient adéquates et si l'état des patients permettait d'espérer une guérison. Comme expliqué plus haut, une émergence rapide de résistance a été observée, ce qui risque d'annuler rapidement toute action curative menée avec ces inhibiteurs en cas de pandémie (par contre, une action prophylactique peut se justifier, étant donné la faiblesse de l'inoculum [faible risque d'obtenir des mutants résistants en nombre suffisant]).

6. PHARMACOCINETIQUE

Zanamivir:

La biodisponibilité orale du zanamivir est très mauvaise (< 5 %) de telle sorte que la seule forme enregistrée est celle d'une poudre sèche (avec du lactose comme excipient) à administrer par inhalation au moyen d'un appareil spécifique (Diskhaler®). Environ 15 % seulement de la dose atteint l'arbre respiratoire inférieur (mais le bon usage de l'appareil est essentiel), tandis que le reste est retrouvé dans l'oropharynx (où son utilité est mineure). Entre 4 % à 17 % de la dose résorbée et éliminée sans changement dans l'urine.

L'utilisation du Diskhaler® requiert un apprentissage et une coopération importante du patient, ce qui en rend l'usage non-fiable chez les jeunes enfants, les personnes handicapées, âgées, ou présentant des troubles cognitifs (environ la moitié des patients âgés et hospitalisés se révèle incapable d'utiliser correctement l'appareil même après apprentissage).

Oseltamivir:

La forme pro-drogue de l'oseltamivir est rapidement absorbée et métabolisée par les estérases du tractus gastro-intestinal, du foie et du sang en forme acide carboxylique libre active (biodisponibilité: 80 % environ; T_{max} : 2 à 4 h; pic sérique à 0.35 mg/L après une dose de 75 mg; $T_{1/2elim}$ environ 6 à 12 h, augmenté chez l'insuffisant rénal). Les formes non compliquées de la grippe ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques de l'oseltamivir.

7. EFFETS SECONDAIRES

La principale toxicité associée à l'usage du zanamivir résulte de son mode d'administration. Les études post-commercialisation montrent un risque potentiel de bronchospasme, d'arrêt respiratoire, et d'aggravation des symptômes chez les patients asthmatiques ou souffrant de broncho-pneumopathie obstructive. Lorsqu'il est administré chez ces patients, le zanamivir doit l'être sous contrôle médical et avec possibilité de faire rapidement usage de bronchodilatateurs en cas de nécessité. Chez les sujets à risque connu, les bronchodilatateurs doivent être utilisés avant l'administration du zanamivir.

L'oseltamivir (sous forme de pro-drogue) est en général bien toléré si l'on exclut d'apparition de nausées et de tendances au vomissement chez environ 10 à 15 % des patients (cet effet est diminué si la prise est faite avec de la nourriture). L'oseltamivir est classé en catégorie C en ce qui concerne son usage chez la femme enceinte (le risque est démontré chez l'animal mais les bénéfices attendus excèdent le risque potentiel en cas de nécessité d'usage).

8. CONTRE-INDICATIONS

Le zanamivir est contre indiqué chez les patients souffrant d'affections pulmonaires susceptibles d'être aggravées par son administration sous forme de poudre sèche.

9. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

En raison de son mode d'administration et de sa faible résorption, le zanamivir n'entraîne pas d'interaction médicamenteuse connue.

L'oseltamivir ne présente pas d'interaction médicamenteuse significative, à l'exception d'un retard à l'élimination en cas de co-administration de probénécid (non utilisé en Belgique).

10. POSOLOGIE

Traitement:

- zanamivir: 2 inhalations (2 x 5 mg) 2 fois par jour pendant 5 jours
- oseltamivir:
 - adultes et adolescents (> 13 ans): 75 mg (gélules ou suspension buvable) deux fois par jour, à réduire à une fois par jour en cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
 - enfants (> 13 ans): de 30 mg (\leq 15 kg) à 57 mg (40 kg et plus) pendant 5 jours.

Prophylaxie:

- zanamivir: il n'y pas d'indication enregistrée en Belgique pour la prophylaxie.
- oseltamivir:
 - adultes et adolescents: 75 mg (gélules ou suspension buvable) en une administration par jour à maintenir pendant 7 à 10 jours en cas d'exposition avérée à un milieu infecté.
 - enfants de moins de 13 ans: il n'y a pas eu d'études et donc pas d'indication.

4. ANALOGUES DES NUCLEOSIDES NON-ANTIRETROVIRAUX

De façon générale, les analogues des nucléosides sont des prodrogues. Le nucléoside pénètre dans les cellules et est successivement monophosphorylé (sous l'action d'une kinase), puis di- et triphosphorylé. Suivant la nature chimique du composé, c'est le dérivé monophosphorylé, le dérivé triphosphorylé ou les deux qui sont responsables de l'effet antiviral. Ces molécules doivent leur sélectivité d'action au fait qu'elles sont de meilleurs substrats pour la kinase virale que pour l'enzyme cellulaire. Si le nucléoside n'est pas phosphorylé, le produit est inactif. Si la sélectivité de phosphorylation est mauvaise, la toxicité est grande. Il est à noter que les nucléotides, que l'on pourrait synthétiser par voie chimique, sont incapables de pénétrer dans les cellules.

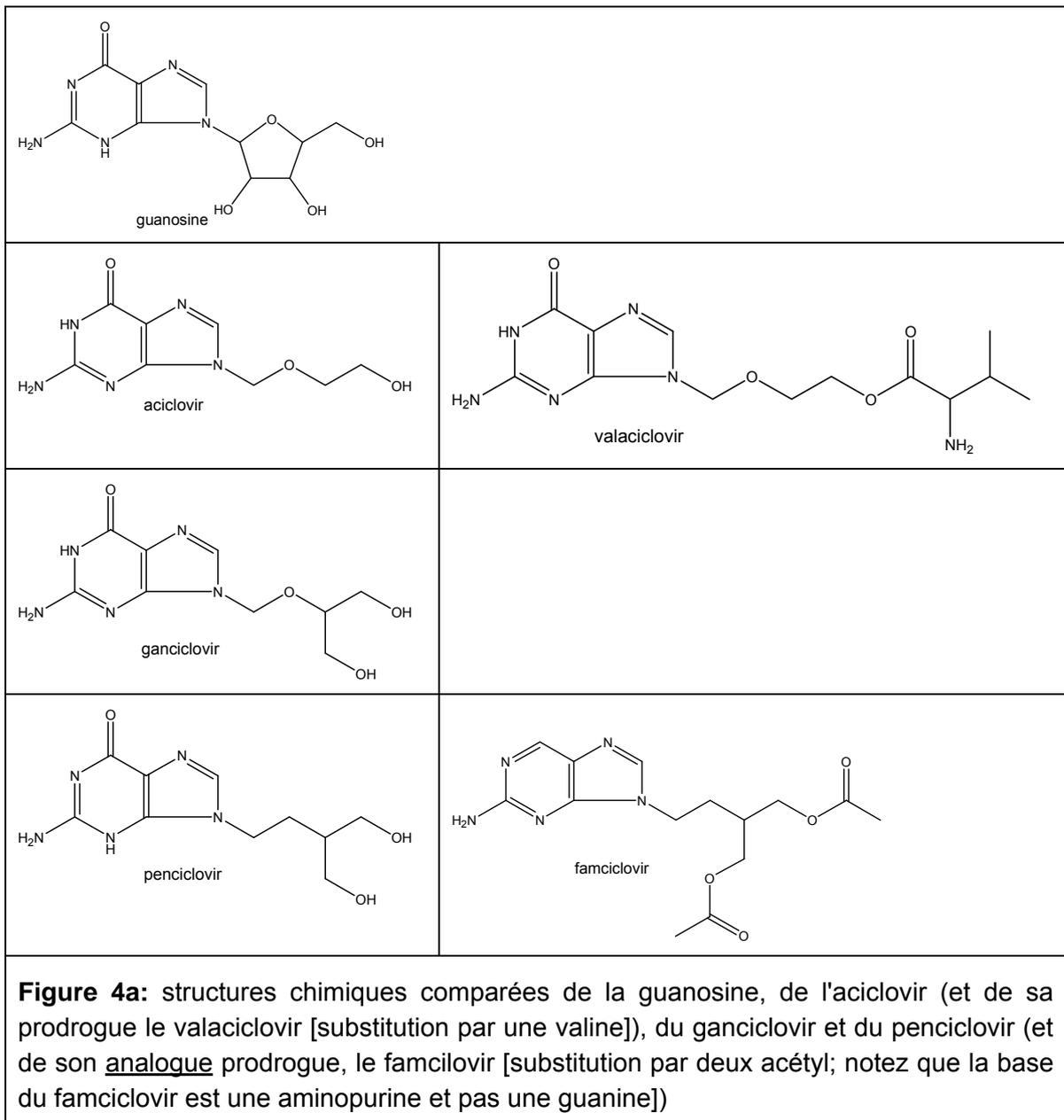
ACICLOVIR et dérivés, CIDOFOVIR, BRIVUDINE

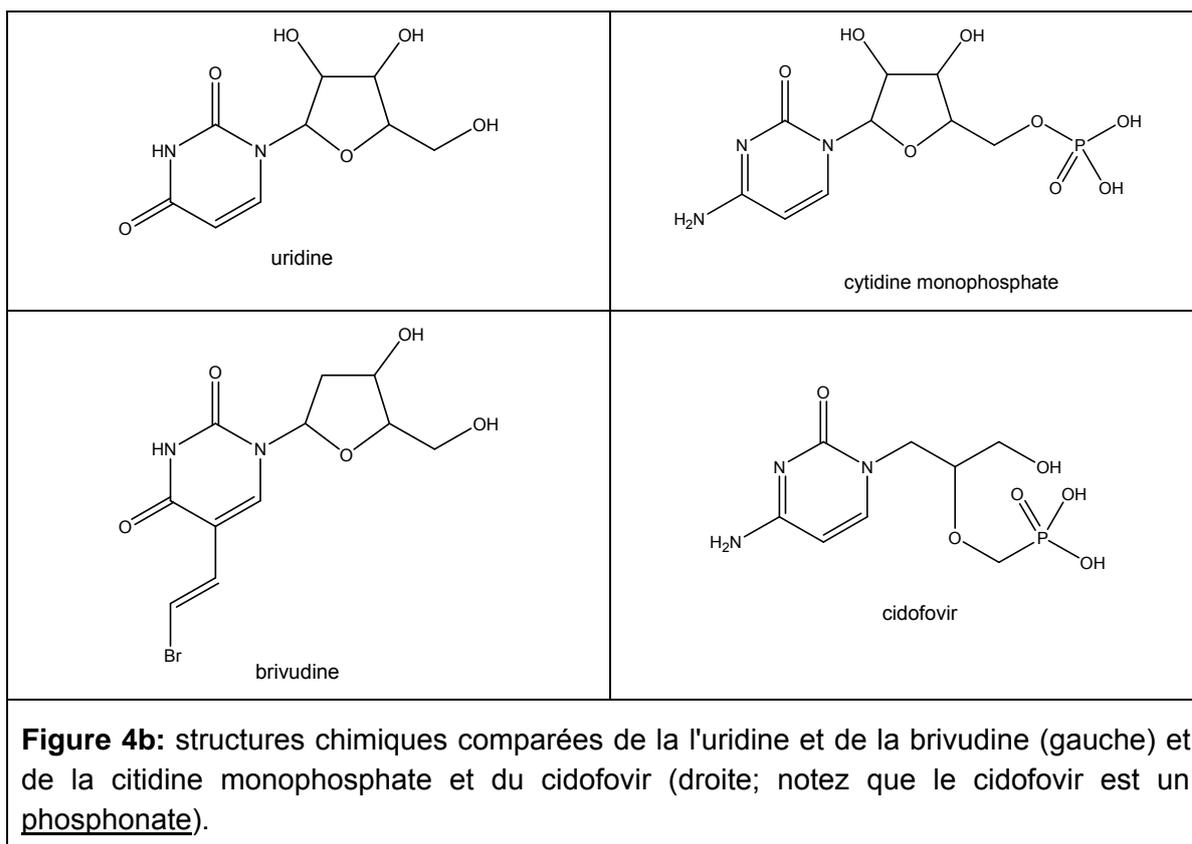
1. STRUCTURES CHIMIQUES

L'aciclovir, le penciclovir et le ganciclovir sont des analogues de la déoxyguanosine qui portent une chaîne acyclique au lieu d'un sucre (figure 3). La fonction NH du résidu guanine de l'aciclovir a un pKa d'environ 9. La molécule est donc aussi acide qu'un phénol. On peut en faire un sel sodique, pour augmenter sa solubilité dans l'eau (aciclovir sodium). Le ganciclovir ressemble plus à la guanosine et est un meilleur substrat pour les enzymes virales et humaines, ce qui augmente son spectre d'action mais aussi sa toxicité. Le penciclovir est un analogue moins toxique du ganciclovir, où l'oxygène de la chaîne linéaire a été remplacé par un groupe méthylène isostérique. Le valaciclovir et le famciclovir sont des prodrogues de l'aciclovir et du penciclovir, respectivement.

La brivudine est un analogue de l'uridine.

Le cidofovir est un analogue non cyclique de la cytidine monophosphate. mais dans laquelle l'atome de phosphore est lié non pas à un oxygène (comme dans un nucléoside) mais à un carbone (ce qui en fait un phosphonate). Ce lien est chimiquement stable et résiste aux phosphatases.





2. MODE D'ACTION

Les produits diffusent dans les cellules et, pour l'aciclovir, le ganciclovir, le penciclovir et le brivudine, sont convertis en dérivés monophosphates. Cette conversion se fait spécifiquement par la thymidine kinase des virus herpes pour l'aciclovir et le penciclovir (ceci explique que leur action soit ciblée vis-à-vis des cellules infectées). Par contre la première phosphorylation du ganciclovir est réalisée par un autre enzyme homologue de la protéine kinase eucaryote et encodé par le gène UL97 [phosphotransférase]. Le cidofovir ne doit pas être monophosphorylé (il s'agit d'un phosphonate).

Les produits monophosphorylés (et le cidofovir) sont ensuite convertis en dérivés triphosphates par des kinases cellulaires (pour l'aciclovir) ou virales (penciclovir, ganciclovir). Sous cette forme, ils sont incorporés dans l'ADN viral en croissance bloquant la poursuite de la formation de la chaîne (terminateur de chaîne) et piégeant la polymérase qui reste fixée sur l'ADN [le penciclovir est un inhibiteur peu efficace de l'ADN polymérase, mais sa pharmacocinétique intracellulaire favorable compense cet effet en assurant un contact prolongé avec les virus (voir paragraphe 6 de ce chapitre)].

3. RESISTANCE

La résistance peut être constitutive ou inductible. Elle peut provenir d'une insuffisance de production de la kinase virale responsable de la première phosphorylation ou d'une mutation de la kinase ou de l'ADN polymérase, qui entraîne une diminution de l'affinité pour le médicament. Aujourd'hui, cette résistance est encore assez rare et se rencontre surtout chez les patients immunodéprimés, en raison de l'inoculum souvent très important.

4. SPECTRE D'ACTIVITE

L'aciclovir et le penciclovir sont actifs sur les virus *Herpes simplex* et, dans une moindre mesure, *Herpes zoster* et le virus d'Ebstein-barr; ils sont inactifs sur le cytomegalovirus. Le ganciclovir est actif sur tous ces virus et en outre sur le cytomegalovirus et le virus de l'hépatite B.

La brivudine est très active sur le virus *Herpes zoster*. Il agit aussi sur le virus *Herpes simplex* de type 1 (mais n'a pas d'activité antivirale significative sur le type 2).

Le cidofovir présente une activité importante contre le cytomégalovirus. Les souches de cytomégalovirus humain résistant au ganciclovir peuvent être sensibles au cidofovir.

5. INDICATIONS

5.1. Aciclovir

Infections par le virus *Herpes simplex*.

Etant donné leur caractère souvent bénin, le traitement à l'aciclovir ne se justifie que chez les patients immunodéprimés ou dans des indications particulières.

- patients immunodéprimés: le traitement curatif s'impose lors de toute poussée herpétique. Le traitement prophylactique est nécessaire si la sérologie est positive au moment d'instaurer une chimiothérapie antileucémique.

- patients immunocompétents: l'aciclovir est indiqué en cas d'herpes génital récidivant, d'herpes néonatal, de kératite et d'encéphalite.

Infections à *Herpes zoster* (varicelle, zona)

Elles constituent une indication générale de l'aciclovir chez les immunodéprimés. Chez l'immunocompétent, seules l'atteinte pulmonaire et oculaire ainsi que les encéphalites sont des indications impératives de traitement.

5.2. Valaciclovir et famciclovir

Ces médicaments qui constituent des prodrogues de l'aciclovir et d'un analogue du penciclovir, respectivement, présentent des avantages pharmacocinétiques nets. Cependant, ils sont encore réservés au traitement des infections aiguës à *Herpes zoster*.

5.3. Ganciclovir

L'intérêt du ganciclovir réside dans son action anti-cytomegalovirus et ses indications principales sont la rétinite, l'œsophagite, la colite, la pneumonie à cytomegalovirus. Le ganciclovir est aussi efficace en prophylaxie chez les patients greffés à haut risque.

5.4. Brivudine

Traitement précoce du zona aigu chez les adultes immunocompétents (le produit ne pas être utilisé si les manifestations cutanées sont déjà totalement développées).

5.5. Cidofovir

Rétinite à cytomégalovirus (CMV) chez les patients atteints de Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA) ne présentant pas d'insuffisance rénale (dans l'attente d'une plus grande expérience d'utilisation, et tenant compte de ses difficultés d'administration, le cidofovir ne doit être utilisé que lorsque les autres thérapeutiques sont considérées comme inappropriées).

6. PHARMACOCINETIQUE

Aciclovir et dérivés

L'absorption orale du ganciclovir et de l'aciclovir est faible (15-30%) et saturable. La biodisponibilité de l'aciclovir peut être rendue de 3 à 5 fois supérieure lorsqu'il est administré, sous forme de sa prodrogue, le valaciclovir, qui régénère rapidement l'aciclovir dans l'organisme. Le penciclovir, dont la biodisponibilité est médiocre, n'est utilisé que sous forme de prodrogue (famciclovir), lui assurant une biodisponibilité voisine de 80%.

Par rapport à l'aciclovir, le penciclovir présente une durée d'action plus longue parce que ses formes phosphorylées ont une demi-vie cellulaire supérieure à celle des formes phosphorylées de l'aciclovir.

La distribution de ces médicaments dans l'organisme est large. En particulier, la concentration dans le liquide céphalorachidien atteint 50% de la concentration sérique.

L'élimination est rénale, par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

Les caractéristiques pharmacocinétiques de ces produits sont résumées au tableau 1.

Tableau 1: Pharmacocinétique des analogues de la guanosine

	dose	voie d'administration	pic sérique (µg/ml)	T _{1/2} (h)
aciclovir	200 mg	po	0.4-0.8	2-4
ganciclovir	5 mg/kg	iv	8	3-4
valaciclovir	1000 mg	po	5	
famciclovir	500 mg	po	3.5	2

Brivudine

La brivudine est rapidement absorbée par voie orale mais n'a une biodisponibilité que de 30 % environ à cause d'un métabolisme de premier passage hépatique. Elle se distribue dans tous les tissus, tout en étant fortement liée aux protéines plasmatiques (> 95 %). La brivudine est métabolisée rapidement en bromovinyl uracile dépourvu d'activité, et ensuite en uracylacétique (élimination rénale). La demi-vie plasmatique terminale est d'environ 16 h.

Cidofovir

Le cidofovir a une très mauvaise biodisponibilité orale (en raison de son caractère polaire). Il est donc administré exclusivement par perfusion intraveineuse. Le cidofovir est éliminé principalement par voie rénale sous forme inchangée, à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Le cidofovir n'est pas métabolisé (hors sa transformation en dérivé tri-phosphate en relation avec son mode d'action). Aucun métabolite du cidofovir n'a été décelé dans le sérum ou les urines des patients.

Note importante: en raison de sa toxicité rénale, le cidofovir est administré systématiquement en association avec le probénécide, utilisé ici comme inhibiteur de la capture du cidofovir par les cellules tubulaires rénales. Ceci permet également une augmentation de sa concentration sérique par diminution de la sécrétion tubulaire.

7. EFFETS SECONDAIRES

Aciclovir et dérivés

Les effets secondaires de l'aciclovir surviennent surtout en cas d'administration parentérale et comprennent une augmentation modérée de la créatinémie en cas de perfusion rapide, une atteinte du système nerveux central et des inflammations au site d'infection.

La tolérance du penciclovir est similaire à celle de l'aciclovir.

Le ganciclovir présente des effets secondaires plus graves, à savoir une toxicité médullaire, qui nécessite un suivi des taux de globules blancs et des plaquettes.

Brivudine

Les effets indésirables de la brivudine sont essentiellement des nausées, vomissements, perte d'appétit, et maux de tête. Ils sont modérés et transitoires.

Cidofovir

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors des essais cliniques contrôlés est une protéinurie (80 % des patients), associée à un risque important de

toxicité rénale (augmentation de la créatininémie dans 24 % des cas; combattue par la co-administration de probénécide et une hydratation du patient). Les autres effets indésirables sont la fièvre (43 %), l'asthénie (32 %), les nausées avec vomissements (26 %), et des éruptions cutanées (19 %) ont été très fréquents. D'autres effets indésirables ont été fréquemment observés:

8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Aciclovir et dérivés

La toxicité hématologique du ganciclovir est accrue par la coadministration d'azidothymidine.

Brivudine

Il y a **CONTRE-INDICATION ABSOLUE** d'utilisation concomitante de brivudine avec le 5-fluoro-uracile (en ce y compris ses préparations topiques et ses prodrogues, p.ex. la capecitabine, la floxuridine, le tegafur) ou d'autres 5-fluoro-pyrimidines telle que la flucytosine (antifongique). Cette interaction est **potentiellement mortelle**. Elle résulte de l'inhibition de la dihydropyrimidine déshydrogénase par le métabolite principal de la brivudine (bromovinyl uracile), enzyme qui intervient dans le catabolisme des nucléosides naturels (p.ex. thymidine) et des médicaments ayant une pyrimidine dans leur structure. Un intervalle de temps minimum de **4 semaines** doit être observé avant tout traitement par les 5-fluoro-pyrimidines, et l'activité de la dihydropyrimidine déshydrogénase, mesurée chez des patients qui ont reçu de la brivudine. En cas d'administration accidentelle de concomitante de brivudine et d'une 5-fluoropyrimidine, l'hospitalisation rapide est recommandée.

Cidofovir

Etant donné la co-administration de probénécide, il ya interaction avec la sécrétion tubulaire de nombreux médicaments (paracétamol, aciclovir, inhibiteurs des enzymes de conversion de l'angiotensine, acide aminosalicylique, barbituriques, benzodiazépines, bumétadine, clofibrate, méthotrexate, famotidine, furosémide, anti-inflammatoires non stéroïdiens, théophylline et zidovudine [l'association avec la zidovudine est à proscrire si possible, ou sa dose être réduite de 50 % les jours d'administration de cidofovir]),

9. POSOLOGIES

Aciclovir et dérivés

L'aciclovir s'administre par voie orale, en application locale ou en intraveineuse pour les cas graves. La perfusion doit alors se faire sur 1 heure pour éviter les perturbations de la fonction rénale.

Le ganciclovir est utilisé en application locale (par exemple, en implant oculaire pour le traitement de la rétinite à cytomégalovirus) Les formes orale ou intraveineuse lente sont réservée au traitement des infections systémiques à cytomégalovirus.

Les prodrogues de l'aciclovir et du penciclovir permettent une administration orale plus efficace que celle des composés parents.

La posologie de tous ces produits est résumée au tableau 2.

Brivudine

Adultes: 125 mg/jour sous forme orale en une fois pendant 7 jours (à entamer dans les 72 heures de l'apparition des premières manifestations cutanées ou 48 heures après l'apparition de la première vésicule). Ce traitement ne doit **pas** être répété car seules les formes précoces du zona répondent. Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez le patient âgé.

Cidofovir

Administration intraveineuse stricte en 1 h suivant le schéma suivant:

- Traitement d'induction: 5 mg/kg une fois par semaine pendant deux semaines consécutives.
- Traitement d'entretien: Deux semaines après la fin du traitement d'induction, dose d'entretien de 5 mg/kg de poids corporel une fois toutes les deux semaines.

Tableau 2: Posologie des analogues de la guanosine

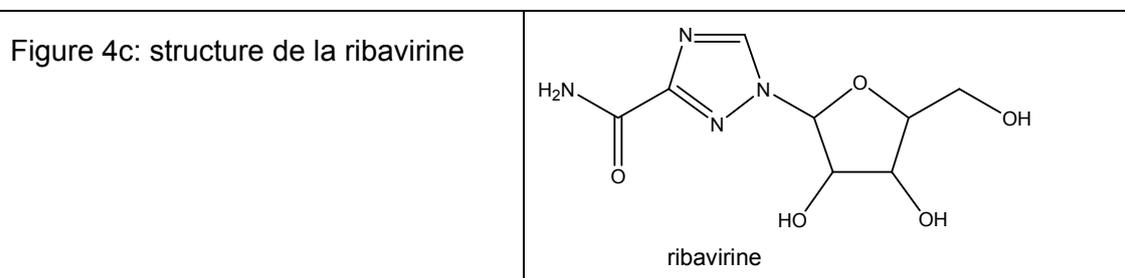
antiviral	noms commerciaux	voie d'administration	virus en cause	dose journalière	durée du traitement
aciclovir	Zovirax	po	<i>Hepes simplex</i>	200-400 mg 5x/j	10 jours
	Aciclovir Bexal		<i>Herpes zoster</i>	800 mg 5x/j	7 jours
	Aciclovir EG	iv	<i>Herpes simplex</i>	5-10 mg/kg 3x/j	7-21 jours
	Aciclovir mayne		<i>Varicella zoster</i>	10 mg/kg 3x/j	7-10 jours
	Docaciclo				
	Viratop				
ganciclovir	Cymevene	iv	<i>Cytomegalovirus</i>	5 mg/kg 2x/j	14-21 jours
valaciclovir	Zelitrex	po	<i>Varicella zoster</i>	1 g 3x/j	15 jours
famciclovir	Famvir	po	<i>Varicella zoster</i>	0.5 g 3x/j	7 jours

RIBAVIRINE

1. STRUCTURE CHIMIQUE

Contrairement à la première classe d'analogues de la guanosine, la ribavirine conserve le sucre présent dans cette dernière, mais s'en distingue par la nature du cycle azoté: dans la ribavirine, la base purique est remplacée par un monocycle contenant 3 azotes et substitué par une fonction amide qui mime la disposition spatiale du lactame du cycle de la guanosine (figure 4c).

La fraction triazole-carboxamide et le ribose sont essentiels à l'activité.



2. MODE D'ACTION

Le mécanisme d'action de la ribavirine n'est pas totalement élucidé. Une conversion préalable en ribavarine triphosphate est réalisée par des enzymes cellulaires.

Le dérivé monophosphate est un inhibiteur compétitif de l'inosine-5'-phosphate déshydrogénase qui intervient dans la synthèse du GTP.

Le dérivé triphosphate peut inhiber l'ARN polymérase des virus Influenza et la transcriptase inverse des virus VIH.

Note: La ribavirine exerce une action cytostatique et cytotoxique sur les cellules non infectées, probablement en raison de son activation par les enzymes cellulaires.

3. RESISTANCE

A ce jour, la résistance à la ribavirine n'est pas décrite.

4. SPECTRE D'ACTIVITE

In vitro, la ribavirine est active sur bon nombre de virus à ADN ou à ARN: *Paramyxovirus*, *Myxovirus*, *Arenavirus*, *Bunyavirus*, *Herpesvirus*, *Adenovirus*, *Poxvirus*, *Retrovirus*.

Les CMI les plus basses (3-10 µg/ml) concernent les virus influenza, parainfluenza et RSV (Virus respiratoire syncitial). Ces virus infectent le plus souvent la sphère respiratoire. Des concentrations supérieures (30-100 µg/ml) sont nécessaires à inhiber la croissance de VIH.

5. INDICATIONS

La ribavirine est utilisée en aérosol pour le traitement des infections virales des voies respiratoires. Néanmoins, la bénignité de ces infections rend souvent tout traitement superflu. Une indication subsiste cependant: le traitement des infections par le virus syncitial respiratoire chez le nouveau-né.

En parallèle avec son activité antivirale stricte, la ribavirine s'est montrée utile en association avec les interférons pour le traitement de l'hépatite C. Cet aspect est discuté spécifiquement dans cette section.

6. PHARMACOCINETIQUE

La résorption orale du produit est rapide mais seulement partielle (10%). L'administration par aérosol permet d'atteindre des concentrations de 0.1-1 mg/ml dans les sécrétions respiratoires.

La ribavirine se concentre principalement dans les globules rouges.

L'élimination s'opère par métabolisation hépatique et excrétion rénale.

7. EFFETS SECONDAIRES

Une anémie réversible survient presque systématiquement lors d'un traitement prolongé. Son mécanisme implique à la fois une hémolyse et une hypoplasie médullaire. Une détérioration respiratoire a été rapportée chez les petits enfants traités par ce produits ou chez les adultes atteints de maladie pulmonaire broncho-spastique.

8. CONTRE-INDICATIONS

La ribavirine est contre indiquée pendant la grossesse car elle est tératogène et embryotoxique. Une femme enceinte ne devra même pas s'occuper d'un patient traité par un aérosol de ribavirine en raison des risques d'inhalation.

9. POSOLOGIE

En ce qui concerne le traitement des infections virales respiratoires, seule la poudre pour aérosol est commercialisée (Virazole®). On conseille l'utilisation d'une solution à 20 mg/ml, qui fournit un aérosol de 0.19 mg/l. La durée totale de l'aérosolisation est de 12-18 heures en continu (pour les infections à virus syncytial respiratoire) ou de 12-15 heures en 4X (pour les infections à Influenza).

Pour le traitement de l'hépatite C, en association avec les interférons, la ribavirine est présentée sous forme de comprimés à 200 mg (COPEGUS®) ou de capsules à 200 mg (REBETOL®). Son usage est discuté avec le traitement de l'hépatite C.

IDOXURIDINE

1. STRUCTURE CHIMIQUE

L'idoxuridine est un analogue iodiné de la thymidine (figure 4). Il existe d'autres dérivés, tels que la trifluridine, un bioisostère de l'idoxuridine, et la brivudine (ou 5-bromovinyl-désoxiuridine) où la nature du substituant greffé en 5 assure une meilleure sélectivité pour la thymidine kinase virale.

2. MODE D'ACTION

Comme les autres analogues nucléosidiques, l'idoxouridine n'est active que sous forme de dérivé triphosphate. L'idoxuridine est inactivée par perte d'iode catalysée par la thymidylate synthase, enzyme qui catalyse la synthèse d'acide thymidylique au départ de l'acide désoxyuridylique. Par contre, le dérivé monophosphate des autres molécules peut inhiber la thymidylate synthase virale, ce qui peut concourir à l'activité antivirale puisque cette enzyme est essentielle pour la biosynthèse de l'ADN. Le triphosphate interagit avec l'ADN polymérase et inhibe la réplication des virus à ADN.

3. RESISTANCE

La résistance se développe rapidement au laboratoire et a aussi été retrouvée chez des patients traités.

4. SPECTRE D'ACTIVITE

L'idoxuridine est active *in vitro* sur des virus à ADN et, plus particulièrement, sur les virus herpes et les poxvirus.

5. INDICATIONS

L'idoxuridine est utilisée en application locale pour le traitement de infections à *Herpes simplex* (kératite, herpes labial ou cutané) ou à *Varicella zoster* (zona).

6. PHARMACOCINETIQUE

L'idoxuridine, trop toxique, n'est utilisée que pour l'application locale. Son efficacité dépend du véhicule utilisé et du site d'infection. Elle se présente sous forme d'une solution dans le diméthylsulfoxyde.

7. EFFETS SECONDAIRES

L'idoxuridine présente des effets secondaires majeurs. Elle est toxique pour le foie et la moëlle osseuse. Elle est aussi tératogène, mutagène, inductrice de tumeurs et immunosuppressive.

En application locale, des effets secondaires peuvent être liés à l'excipient (DMSO): irritation, inflammation, oedème expliquent que ce produit ne peut être utilisé que pour des cures courtes.

8. CONTRE-INDICATIONS

En cas de grossesse, il faut éviter l'usage de ce produit par crainte des effets secondaires qui pourraient apparaître suite à une faible résorption.

9. POSOLOGIE

La solution à 10 ou 40% dans le DMSO est appliquée 4 X/jour pendant 4 jours au maximum.

Note: ce médicament n'est plus commercialisé en Belgique depuis 2004.

SORIVUDINE

1. STRUCTURE CHIMIQUE

La sorivudine est un analogue de la thymidine où le méthyle est remplacé par un bromovinyle et dont le sucre présente un hydroxyle supplémentaire (figure 4).

2. MODE D'ACTION

La sorivudine s'accumule préférentiellement dans les cellules infectées, où elle est triphosphorylée par les thymidine kinases virales. Le triphosphate est un inhibiteur compétitif de la réplication des ADN mais, contrairement à l'aciclovir, il n'est pas incorporé dans l'ADN en croissance par la polymérase virale.

3. RESISTANCE

La résistance n'a pas encore été décrite en clinique, mais des souches intrinsèquement déficientes en thymidine kinase ont été décrites *in vitro*.

4. SPECTRE D'ACTIVITE

La sorivudine est 1000 fois plus active que l'aciclovir sur *Varicella zoster*. Elle est aussi active *in vitro* sur *Herpes simplex-1* et le virus d'Ebstein-Barr mais pas sur *Herpes simplex-2* ou le cytomegalovirus.

5. INDICATIONS

Ce médicament est à l'étude pour le traitement des infections à *Varicella zoster*, tant chez les patients immunocompétents que les patients immunocompromis.

6. PHARMACOCINETIQUE

La sorivudine est bien absorbée par voie orale. Elle est liée à 95% aux protéines plasmatiques. Elle est éliminée par voie rénale ($t_{1/2}$ de 5-7 heures).

7. EFFETS SECONDAIRES

La tolérance lors d'un traitement court est bonne. Des effets secondaires digestifs (vomissements, diarrhées), des maux de tête et une augmentation des enzymes hépatiques sont parfois rapportés.

8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Chez l'animal, la sorivudine potentialise les effets toxiques du 5-fluoro-uracile et du cyclophosphamide.

Note: ce médicament n'est plus commercialisé en Belgique.

5. ANALOGUE DU PYROPHOSPHATE (FOSCARNET)

1. STRUCTURE CHIMIQUE

Le foscarnet, ou acide phosphonoformique, est un analogue du pyrophosphate (figure 5).

2. MODE D'ACTION

Le foscarnet inhibe l'ADN polymérase de tous les virus herpes, ainsi que la transcriptase inverse des retrovirus, en se liant au site de fixation du pyrophosphate à ces enzymes viraux. Il présente moins d'affinité pour l'ADN polymérase cellulaire, ce qui assure sa spécificité d'action aux concentrations thérapeutiques. Etant donné que leurs cibles sont différentes, il présente *in vitro* une synergie avec le ganciclovir vis-à-vis du cytomegalovirus et avec l'azidothymidine vis-à-vis du VIH.

3. RESISTANCE

Des virus herpes résistants au foscarnet ont été mis en évidence chez les patients atteints de SIDA, mais restent à ce jour des cas isolés. Ces souches restent sensibles à l'aciclovir.

Inversément, le foscarnet est actif sur des souches résistantes aux analogues des nucléosides.

4. SPECTRE D'ACTIVITE

Le foscarnet est actif sur tous les virus herpes (*Herpes simplex*, *Varicella zoster*, *cytomegalovirus*, virus d'Ebstein-Barr) et sur le VIH.

5. INDICATIONS

Le foscarnet est l'alternative de choix aux analogues de la guanosine pour le traitement:

- des infections à cytomegalovirus, y compris celles résistantes au ganciclovir (Pour les souches sensibles au ganciclovir, le choix du traitement reposera généralement sur la sensibilité du patient aux effets secondaires).

Une indication particulière est la rétinite à CMV chez les patients atteints de SIDA, qui est traitée par l'implantation de dispositifs libérant le principe actif de façon lente dans l'humeur vitrée.

- des infections à *Herpes simplex* ou *Varicella zoster* résistantes à l'aciclovir.

Son utilité par voie générale dans le traitement du SIDA n'est pas clairement établie.

6. PHARMACOCINETIQUE

La biodisponibilité orale du foscarnet est faible. L'administration se fera donc essentiellement par voie parentérale. Les concentrations plasmatiques sont cependant très variables. La pénétration dans le liquide céphalorachidien est supérieure chez les patients infectés par le cytomegalovirus. La faible biodisponibilité a fait envisager l'administration topique dans le cas de la rétinite (voir indications)

L'élimination du foscarnet se fait par voie rénale, sous forme inchangée. Elle est biphasique: la demi-vie de la première phase est de 4 à 8 heures; celle de la deuxième phase peut atteindre jusqu'à 90 heures et correspond à l'élimination de la fraction du médicament qui s'est liée aux os.

7. EFFETS SECONDAIRES

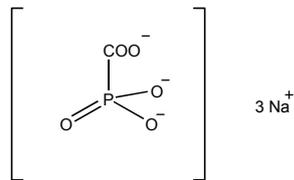
Le foscarnet induit une toxicité rénale qui peut justifier un arrêt du traitement.

Les autres effets secondaires incluent des convulsions, des nausées, des céphalées, une thrombophlébite au site d'injection. Le foscarnet forme aussi des complexes stables avec le Ca^{2+} , ce qui peut entraîner des troubles électrolytiques.

8. CONTRE-INDICATIONS

La posologie du foscarnet doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale.

9. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES



FOSCARNET

Figure 5: structure chimique du foscarnet

6. INTERFERONS

1. ORIGINE ET STRUCTURE CHIMIQUE

Les interférons sont des molécules endogènes rattachées au groupe des cytokines. Ce sont des protéines produites par les cellules eucaryotes.

Les interférons alpha (IFN- α) et beta (IFN- β) sont produits par quasi-toutes les cellules en réponse à une infection virale ainsi qu'un grand nombre d'autres stimuli, incluant le RNA bicaténaire, les bactéries, les protozoaires, les mycoplasmes, les polyanions, plusieurs composés organiques de faible poids moléculaire, et certaines cytokines et facteurs de croissance comme l'IL-1, IL-2, et le TNF-alpha. L'interféron gamma (IFN- γ) n'est produit que par les lymphocytes T et les "natural killer cells" en réponse à des stimuli antigéniques, des mitogènes, et certaines cytokines comme IL-2. Les interférons sont spécifiques d'espèce.

Le Tableau 1 donne un aperçu de la nomenclature de la classification des principaux interférons IFN- α et IFN- β d'origine humaine tels qu'utilisés en thérapeutique antivirale.

Tableau 1: Nomenclature et Classification des interférons humains alpha et beta utilisés en clinique humaine

Propriété	α	β
autres noms	Type I, leucocyte	Type I, fibroblastes
nombre de types	>12	1
nombre d'acides aminés	165-172	166
poids moléculaire apparent (kDa)	16-27.6	20-23
glycosylation	Variable [‡]	oui
Formes cliniques disponibles		
formes natives	rIFN- α -2b rIFN- α -2a	rIFN- β -1b rIFN- β -1a
formes pégylées	PEG-rIFN- α -2a PEG-rIFN- α -2b	

L'IFN- α et l'IFN- β présentent près de 30 % d'homologie au niveau de leur structure primaire. L'IFN- α est une famille de molécules qui présentent toutes un très

grand degré d'homologie de séquence (> 70 %) mais dont les propriétés antivirales et biologiques varient. Les interférons utilisés en clinique sont tous produits par génie génétique (recombinants et sont donc homogènes).

2. MODE D'ACTION

Une grande proportion de virus animaux est sensible à l'action antivirale des interférons, mais les virus à DNA sont dans l'ensemble moins sensibles. In vitro, l'activité des interférons se mesure en terme d'effets sur la croissance virale dans des lignées cellulaires sensibles (l'unité étant la quantité qui provoque une diminution de 50 % de la réplication virale diminuée de 50 % cette croissance).

Les interférons n'ont pas d'action antivirale directe mais provoquent la synthèse de protéines effectrices qui induisent l'état de résistance. Les interférons se lient à des récepteurs, et cette liaison entraîne l'activation de voies signalétiques (impliquant les intermédiaires JAK-STAT) et conduit à l'activation de facteurs de transcription qui se lient et activent une centaine de gènes. Ceci place la cellule dans une situation de résistance à l'infection virale, qui peut résulter, selon les cellules et les virus, en une inhibition de la pénétration virale, de la libération de son matériel génétique (déshabillage), de la synthèse du mRNA viral, ou, encore, l'assemblage et la libération du virus.

Parmi les protéines dont la synthèse est induite par les interférons, on trouve des 2'-5'-oligoadénylate (2-5[A]) synthétases et une protéine kinase qui peuvent, toutes deux, inhiber la synthèse protéique en présence of RNA bicaténaire. La 2-5(A) synthétase provoque la synthèse d'oligomères d'adénylate qui activent une endoribonuclease cellulaire latente (RNase L), permettant la dégradation des RNA cellulaire et viraux, causant une inhibition de la synthèse protéique. D'autres effets mettent en cause l'inactivation du facteur d'initiation eucaryote (eIF)-2, la phosphorylation du facteur inhibiteur IκB entraînant sa dégradation et l'activation du facteur nucléaire (NF)-κB (un médiateur central de la réponse immunitaire). La synthèse d'autres protéines à actions plus spécifiques sur certains virus est également stimulée. Il n'a cependant pas de corrélation stricte et constante entre le type de protéines dont la synthèse est stimulée et la résistance de la cellule à un virus particulier, les effets étant vraisemblablement multiples et complémentaires. L'exposition aux interférons peut aussi réduire l'expression de gènes cellulaires, dont certains oncogène ou autres protéines impliquées dans la synthèse du collagène. Ceci explique l'action et l'usage des interférons en cancérologie et dans des maladies dégénératives à composante auto-immunes comme la sclérose en plaques (où, cependant, une origine virale est toujours considérée comme possible).

De nombreux virus sont capables d'échapper aux effets des interférons en bloquant les cascades signalétiques et la production des protéines correspondantes. Ceci explique pourquoi l'infection par certains génotypes particuliers (par exemple, dans le cas du virus de l'hépatite C) ne réponde pas au traitement.

Les actions antivirales et de stimulation de l'immunité des interférons sont fonctionnellement non redondantes. Les interférons stimulent l'expression des antigènes majeurs d'histocompatibilité (MHC) de classe I et les réponses cytotoxiques médiées par les lymphocytes T. Ils augmentent aussi l'expression de cytokines (IL-12, IL-15, IFN- γ) et de chémokines qui modulent les réponses de type cellules-T. Ils augmentent la production des "*natural killer cells*" (NK cells), et la différenciation des cellules dendritiques et des lymphocytes Th1. L'IFN- α produit par les macrophages peut augmenter la phagocytose et l'action cytolytique de ces cellules. L'ensemble de ces effets contribue à l'action antivirale en modifiant la réponse immunitaire à l'infection.

3. PHARMACOCINETIQUE ET IMPORTANCE DE LA FORMULATION

Dégradé par les enzymes digestives en raison de sa nature protéique, l'interféron s'administre par voie intramusculaire ou intraveineuse. Après administration intramusculaire, l'absorption 80 %. Les taux sériques sont en relation avec la dose, atteignent un maximum après 4 à 10 h, revenant à la limite de détection après 18 à 36 h. De faibles quantités d'interféron peuvent être détectées dans le liquide céphalo-rachidien ou les sécrétions respiratoires,

Il n'existe pas de relation simple entre concentration dans le sérum ou à un site donné et l'efficacité thérapeutique, car les étapes en cause sont complexes et les effets indirects comme discuté plus haute.

L'élimination est complexe: les interférons sont partiellement métabolisés au niveau du rein mais aussi du foie, du cœur, du muscle squelettique et du poumon.

Un progrès important a été réalisé en modifiant la formulation des interférons par pégylation. Cette méthode consiste à lier des molécules de polyéthylène glycol (PEG) aux protéines pour en diminuer l'absorption et la clairance, entraînant une augmentation de la demi-vie d'élimination (portée à 80-90 h). L'insuffisance rénale modérée et la cirrhose (un point important à considérer sachant qu'une des indications essentielle est le traitement des hépatites B et C) ne modifient pas les paramètres pharmacocinétiques des interférons pégylés (l'insuffisance rénale grave exige cependant une réduction de dose). Pour ces raisons, les formes pégylées sont considérées aujourd'hui comme les formes de choix des interférons dans le traitement des maladies virales.

4. INDICATIONS

Seuls les interférons alpha ont été étudiés de façon exhaustive dans le cadre des maladies virales. Pour cette raison, seuls ceux-ci ont reçu des indications dans ce cadre.

Les interféron alpha ont un effet positif sur diverses infections virales (hépatites B et C, *Herpes simplex* ou CMV chez les immunodéprimés, *Varicella zoster*, zona, herpes génital récidivant, kératite herpétique, infection à papillomavirus et à VIH, prophylaxie des rhumes à rhinovirus).

Dans la pratique clinique actuelle, on les utilise principalement pour le traitement des hépatites B et C et des infections à papillomavirus.

Dans l'hépatite B chronique, l'administration d'interféron alpha est associée à une diminution du taux de DNA viral, d'antigène viral, et d'anticorps (anti-HBeAg), ainsi qu'à une amélioration des paramètres biochimiques et histologiques d'atteinte hépatique chez 25 % à 40 % des patients. Une réponse soutenue demande néanmoins des dosages relativement élevés et une administration prolongée (environ about 5 MU/jour [formes non pégylées) et 90 à 270 µg trois fois par semaine (formes pégylées) pour 4 à 6 mois). Une résurgence transitoire de signe cliniques d'hépatite peut survenir, témoin de l'élimination des hépatocytes infectés. Dans ce traitement, on associe souvent la lamivudine à l'interféron dans l'espoir d'améliorer la réponse thérapeutique (et, plus récemment, avec le ténofovir en cas de résistance à la lamivudine). Mais les chances de succès sont davantage liées aux facteurs propres du patient (âge adulte, immunocompétence) et à son infection (infection récente, active et symptomatique, transaminases élevées, présence de l'antigène HBe, charge virale basse).

Dans le cas de l'hépatite C, il s'agit du seul traitement efficace à ce jour. Dans l'infection aiguë, de hautes doses d'interféron (IFN-α2b 5 MU/j pendant 4 semaines, suivi de trois doses/semaine pendant 20 semaines) réduit fortement le risque du passage à la chronicité. Dans l'infection chronique, la combinaison de formes pégylées (180 µg/semaine) et de ribavirine orale (1 à 1.2 g/j en dose divisée) pendant 48 semaines procure les meilleurs résultats et est devenue le traitement de référence. Le bénéfice thérapeutique est cependant fort dépendant du génotype viral, le génotype 1 répondant mieux et de façon plus prolongée que les génotypes 2 et 3. Pour cette raison, il apparaît inutile de poursuivre le traitement au-delà de 24 semaines en cas d'infection par un génotype 2 ou 3. Pour le génotype 1, une évaluation de la réponse doit être faite après 12 semaines et le traitement poursuivi

uniquement si cette réponse est satisfaisante (une non diminution de la charge virale indiquant une résistance probable).

5. EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires précoces (apparaissant endéans quelques heures) des interférons sont nombreux. Le plus constant est un syndrome "grippal" (fièvre, frissons, myalgies, céphalées, fatigue) et des troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhée, anorexie), et parfois des troubles de la concentration et des insomnies. Parmi les autres effets indésirables ceux qui limitent les doses et la durées de la thérapie, on trouve (a) de la dépression médullaire (avec granulocytopénie et thrombocytopénie), (b) des troubles neuropsychiatriques (dépression, anxiété, somnolence, confusion, troubles de comportement, et plus rarement, des convulsions), (c) de la neurasthénie associée à un sentiment de profonde fatigue avec anorexie, perte de poids et de la myalgie; (c) divers troubles thyroïdiens et , cardiaques. Les interférons peuvent aussi aggraver diverses maladies à composante immunitaire comme la sarcoïdose, le lupus érythémateux, le psoriasis, vitiligo, le lichen plan, et les réactions cutanées de type eczémateuses. Des neuropathies sont rarement décrites.

L'intensité de ces effets est diminuée lors de l'utilisation des formes pégylées.

6. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

L'interféron réduit l'activité du cytochrome P450, ce qui peut conduire à des surcharges médicamenteuses (en théophylline, par exemple).

L'interféron augmente la toxicité médullaire d'autres médicaments (comme la zidovudine).

7. CONTRE-INDICATIONS

L'interféron est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale grave, d'altération grave de système nerveux central, ou chez les patients traités par des immunosuppresseurs.

8. POSOLOGIE ET FORMES COMMERCIALES

La dose unitaire varie entre 3 et 18 millions d'unités suivant les indications pour les formes non-pégyliées, et de 180 à 270 µg pour les formes pégyliées comme discuté plus haut. Les formes commerciales des interférons alpha sont le ROFERON® (r-Hu interféron Alfa-2a) et l'INTRON A® (r-Hu interféron Alfa-2b), et les formes pégyliées correspondantes (PEGASYS® [peg-r-Hu-interféron Alfa-2a) et PGINTRON® [peg-r-Hu-interféron Alfa-2b]). Les autres interférons (interférons beta-1a et beta-1b, interféron gamma) n'ont pas d'indication antivirale.

7. ANTI-RETROVIRAUX

Le traitement de l'infection par le virus humain d'immunodéficience type 1 (HIV-1) a progressé très rapidement après que cet agent aie été reconnu comme causant le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA / AIDS). Moins de 4 ans après cette identification, en effet, le premier agent efficace, la zidovudine était enregistrée pour cette indication. Nous disposons aujourd'hui de plus de 20 médicaments enregistrés dans les groupes des inhibiteurs de la transcriptase inverse, de la protéase, et enfin des processus de fusion.

Un premier élément central dans la thérapie anti-HIV est le contrôle de la résistance. Le virus HIV se multiplie en effet à un rythme rapide. Comme il ne dispose pas d'un système efficace de correction des erreurs de transcription, la fréquence de ces erreurs atteint une valeur de 10^{-5} mutations par paire de base et par cycle. On peut ainsi estimer qu'une moyenne de 10^{+4} mutations peuvent survenir chaque jour chez un patient non-traité. Le traitement sélectionne les mutants résistants préexistants et ceux qui apparaissent en cours de traitement. Ces mutants enrichissent l'inoculum au point de rendre rapidement le traitement inefficace. Des résistances génotypiques ont été décrites pour tous les antirétroviraux connus à ce jour. La seule manière de diminuer le risque de résistance est de combiner plusieurs antiviraux, et d'adapter la thérapie en fonction de la résistance telle qu'établie (par génotypie) pour chaque patient en début et en cours de traitement.

Un deuxième élément de la thérapie est le contrôle des effets secondaires et des interactions médicamenteuses particulièrement nombreuses avec ces médicaments. Or, comme aucun des médicaments dont nous disposons n'est virucide, la thérapie doit être maintenue sous une forme efficace sans discontinuité.

La bonne connaissance des médicaments, la mise en place de schémas rationnels, et la bonne observance des patients constitue donc des éléments cruciaux du succès thérapeutique. Le rôle du pharmacien dans ce cadre est donc essentiel.

INHIBITEURS DE FUSION (ENVUFIRTIDE)

Le virus HIV-1 est un virus enveloppé. Par l'intermédiaire de la glycoprotéine de surface gp120, il se lie à des récepteurs cellulaires, dont principalement le récepteur CD4 et le récepteurs de chémokines (CCR5, CXCR4). Cette liaison entraîne un changement de conformation de la protéine gp120 de telle sorte qu'elle découvre et entraîne un changement de conformation d'une autre protéine de surface, gp41. Ceci permet à gp41 de rapprocher les membranes virale et cellulaire et de faciliter ainsi leur fusion, ce qui permet l'entrée de la capsid virale dans le cytoplasme. L'envufirtide est le premier médicament enregistré capable d'inhiber cette fusion.

1. STRUCTURE CHIMIQUE

L'envufirtide (T-20) est un peptide synthétique de 36 acide aminés (séquence C_{term}-N_{term}: CH₃-YTSLIHSLIE ESQNQQEKNE QELLELDKWA SLWNWF).

2. MODE D'ACTION

L'envufirtide se lie de façon spécifique à l'ectodomaine (domaine HR1) de la protéine gp41, au moment où celle-ci est découverte par la liaison de gp120 au récepteur CD4 et aux récepteur des chemokines. L'entefurvide empêche le changement de conformation de gp41 qui mènerait la fusion des membranes du virus et de la cellule-hôte. En fait, le peptide serait lierait à gp41 sous sa conformation de "repos" et l'empêcherait ainsi d'adopter une conformation favorable à la fusion. Le peptide réaliserait cela car il possède lui-même une conformation stable en hélice-alpha. Sous cette conformation, il interagirait avec une surface de gp41 qui n'est accessible que lorsque ce dernier est dans sa position de repos (région formée par la partie N-terminal de gp41). Ceci figerait la conformation de gp41 sous cette forme.

Le mode d'action étant totalement distinct et s'exerçant à une étape précédant celle de tous les autres anti-rétroviraux, l'envufirtide a une action synergique à celle de ses produits (démonstration *in vitro* seulement).

3. RESISTANCE

Après passages successifs du virus *in vitro* en présence de concentrations croissantes d'envufirtide, il est possible d'obtenir des mutants résistants (par

modification des codons 36-38 du gène de gp41). Des mutations proches de cette région ont été observées dans des isolats de virus HIV-1 de patients ayant reçu des doses suboptimales d'énvufirtide en monothérapie. Une résistance naturelle a été décrite liée à un polymorphisme de la région gp41 de différentes formes génétiques du virus HIV-1 chez des patients naïfs (jamais exposés à l'énvufirtide). La signification clinique de ces observations n'est pas établie, mais il faut souligner que l'introduction de l'énvufirtide en clinique est très récente.

Il n'y a pas de résistance croisée avec les autres anti-rétroviraux.

4. SPECTRE D'ACTIVITE

L'énvufirtide n'est actif que sur le virus HIV-1.

5. PHARMACOCINETIQUE

L'énvufirtide doit être administré par voie parentérale étant donné sa sensibilité aux protéases du tube digestif. La voie d'administration la plus fréquente est l'injection sous-cutanée. La biodisponibilité absolue est de 85 % pour la dose standard de 90 mg. En combinaison avec d'autres agents anti-rétroviraux, les taux sériques atteignent 3 à 5 mg/L après 4 à 8 h dont 90 sont liés à l'albumine. Les voies d'élimination ne sont pas connues mais on suppose qu'il s'agit du catabolisme normal des peptides. Il n'y a pas d'interaction connue avec les cytochromes P₄₅₀ et les modifications de paramètres pharmacocinétiques de molécules connues pour interagir fortement avec ces cytochromes (ritonavir, saquinavir, rifampicine) sont faibles.

6. INDICATIONS

L'énvufirtide est indiqué, en combinaison avec d'autres antirétroviraux, pour le traitement de patients infectés par le virus HIV-1 et pour lesquels il y a une évidence de persistance de la multiplication du virus en dépit de la thérapie. Il s'agit donc toujours de patients ayant déjà été traités par d'autres antirétroviraux. Il n'existe pas, à ce jour, d'études publiées concernant l'usage de l'énvufirtide chez des patients naïfs.

7. EFFETS INDESIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents sont en relation avec le mode d'administration et concernent donc des gênes liées à l'injection (principalement: douleurs, indurations, érythème).

Il peut se produire rarement des réactions d'hypersensibilisation (avec fièvre, éosinophilie, hypotension,...) qui exigent l'arrêt de la thérapie.

D'autres effets généraux ont été rapportés dans les études cliniques mais pouvaient le plus souvent être attribués aux autres anti-rétroviraux.

8. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

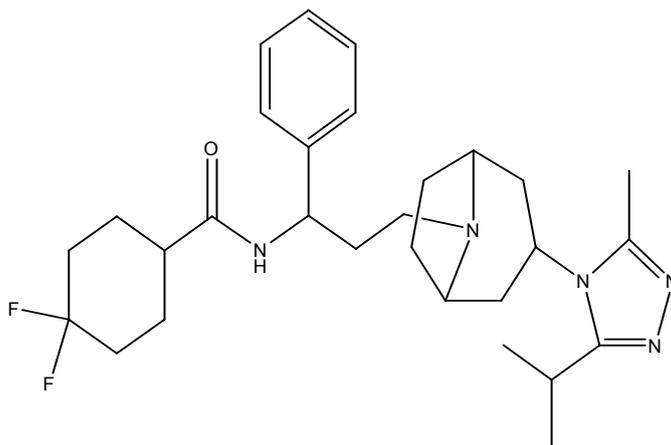
La dose recommandée d'envufirtide est de 90 mg administrée deux fois par jour. L'injection doit se faire en sous-cutané dans la partie supérieure du bras, la cuisse ou l'abdomen. Il convient de changer d'endroit à chaque injection pour éviter les phénomènes d'intolérance locaux et de n'injecter que dans du tissu sain. Il est essentiel de prendre toutes les mesures nécessaires pour éviter la contamination de l'entourage et/ou des personnes aidant à l'injection en éliminant par les méthodes appropriées tout le matériel utilisé.

INHIBITEURS DES CO-RECEPTEURS CCR5 (MARAVIROC)

Pour entrer dans la cellule-cible, le virus VIH se lie via sa protéine d'enveloppe gp120 avec les récepteurs CD4. Pour pouvoir fusionner avec la membrane cellulaire, il faut qu'une autre protéine virale, gp41, interagisse avec un co-récepteur, CCR5 ou CXCR4. A l'heure actuelle, des inhibiteurs de CCR5 ont été développés, sur base de l'observation que les patients présentant une délétion dans ce co-récepteur sont naturellement résistant à l'infection par le VIH.

1. STRUCTURE CHIMIQUE

Le maraviroc a été obtenu par optimisation pharmacochimique à partir d'un produit issu d'un criblage à haut débit. Par rapport au produit initial et aux autres dérivés étudiés, le maraviroc a été optimisé en termes de balance hydrophile/lipophile et montre une interaction réduite avec les cytochromes P450, même si elle reste importante.



2. MODE D'ACTION

La liaison de la protéine gp120 du VIH au récepteur CD4 à la surface cellulaire s'accompagne d'un changement de conformation qui expose son site de fixation au co-récepteur. Cette liaison entraîne une modification conformationnelle de la protéine de fusion gp41 permettant l'insertion de son peptide de fusion dans la membrane cellulaire et la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire.

Les antagonistes de CCR5 se logent dans la cavité du co-récepteur et modifient sa conformation de telle sorte qu'il ne peut plus reconnaître la protéine gp120. Ceci a pour conséquence d'empêcher l'action fusogène du peptide gp41.

3. RESISTANCE

La résistance aux antagonistes de CCR5 peut être due à l'émergence de virus utilisant le co-récepteur CXCR4 plutôt que le récepteur CCR5. Ces virus peuvent préexister au traitement et être sélectionnés au cours du traitement suite à l'élimination de la population de virus sensibles.

Un autre mécanisme consiste dans une mutation de la protéine gp120 qui la rend capable de se lier au co-récepteur même en présence de maraviroc.

Il n'y a pas de résistance croisée avec les autres anti-rétroviraux.

4. SPECTRE D'ACTIVITE

Le maraviroc est actif sur les souches de virus HIV-1 ayant un tropisme pour CCR5. Il est inactif sur les souches ayant un tropisme pour CXCR4 ou pour les deux co-récepteurs à la fois.

5. PHARMACOCINETIQUE

Le maraviroc est résorbé rapidement par voie orale mais sa biodisponibilité est médiocre (23 %). Un repas riche en graisse réduit encore son absorption (réduction de l'aire sous la courbe de 60 %).

La demi-vie terminale est de 17h. Le maraviroc est un substrat de la P-glycoprotéine et du cytochrome P450 (isoenzyme 3A4), mais il n'est pas un inhibiteur de cet enzyme. Sa pharmacocinétique est donc susceptible d'être modifiée par les autres traitements antirétroviraux reçus par le patient (voir interactions médicamenteuses).

6. INDICATIONS

Le maraviroc est indiqué dans le traitement des infections par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5 (à vérifier par une analyse sanguine) chez l'adulte prétraité par des antirétroviraux.

7. EFFETS INDESIRABLES

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des

symptômes (syndrome de restauration immunitaire). Il peut également augmenter les risques d'ostéonécrose.

Le maraviroc peut augmenter le risque de lésion hépatique chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique (notamment une infection par l'hépatite B ou C).

8. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

La dose recommandée est de 300 mg deux fois par jour, en absence d'interférence médicamenteuse.

9. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Le maraviroc est un substrat du cytochrome P450 CYP3A4. Des ajustements posologiques seront donc nécessaires en fonction des autres traitements reçus par le patient.

Classe médicamenteuse	mécanisme	posologie
NRTI	-	Pas d'adaptation
efavirenz	Induction métabolique	Augmenter la dose (600 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec l'efavirenz en l'absence d'IP ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4).
inhibiteurs de protéase	Inhibition métabolique	Réduire la dose (150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec un IP; à l'exception de l'association avec tipranavir/ritonavir ou fosamprenavir/ritonavir
efavirenz + inhibiteur de protéase	Induction + inhibition	Réduire la dose (150 mg deux fois par jour (excepté pour fosamprenavir /ritonavir où la dose doit être de 300mg deux fois par jour)
rifampicine	Induction métabolique	Augmenter la dose (600 mg deux fois par jour en l'absence d'IP ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4).
macrolides	Inhibition métabolique	Réduire la dose (150 mg deux fois par jour)
ketoconazole, itraconazole	Inhibition métabolique	Réduire la dose (150 mg deux fois par jour)

INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE

Deux familles de produits sont capables de bloquer l'activité de cet enzyme. Les premiers sont des dérivés de nucléosides (qui seront métabolisés par les cellules infectées pour être incorporé dans l'ADN du provirus). Les seconds sont des produits sans relation structurale directe avec un nucléoside mais capables de se lier à l'enzyme.

INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES

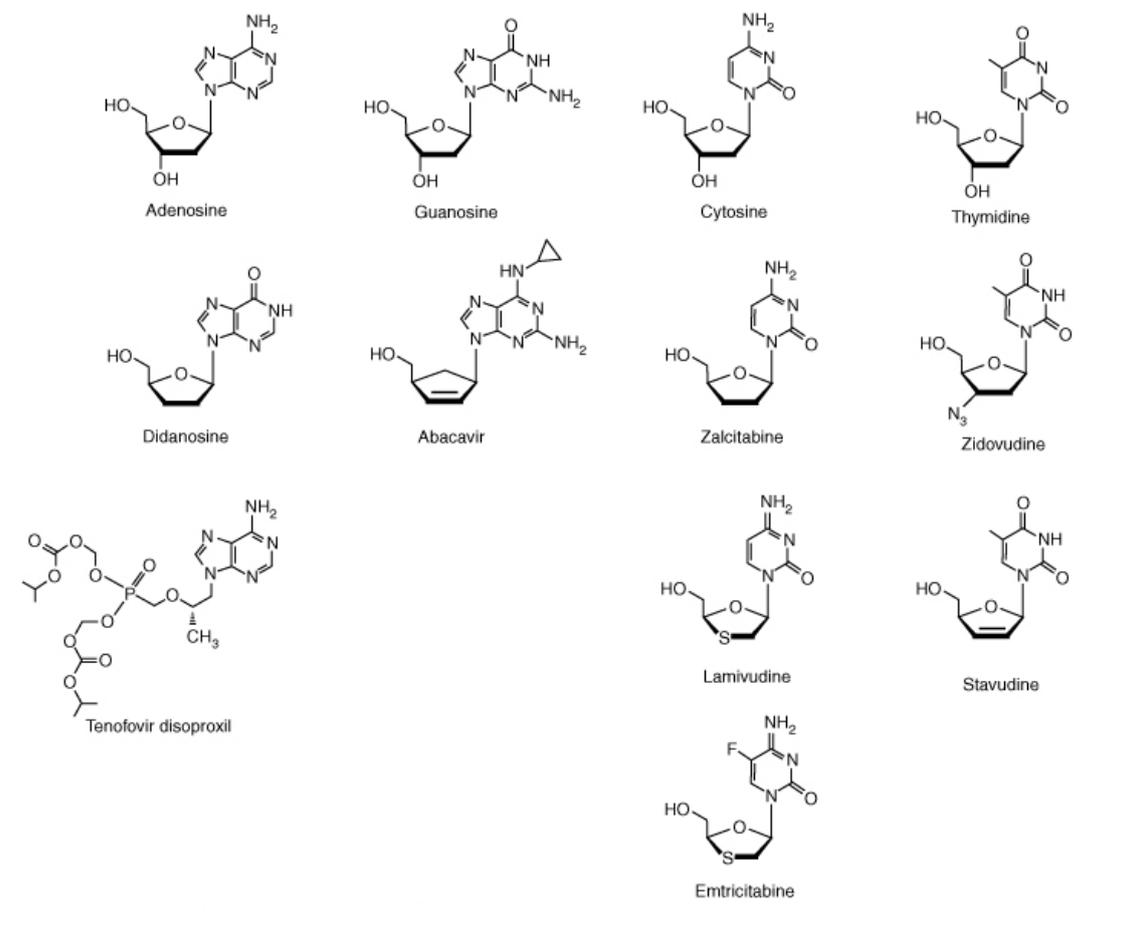
1. STRUCTURE CHIMIQUE

Ces molécules sont des analogues des nucléosides (adénosine, guanosine, cytosine ou thymidine) qui se caractérisent toutes par la présence d'un sucre modifié en position 3 et, parfois en position 2' (figure 6).

Le plus ancien composé de ce type est la zidovudine (3'-azido-3'-désoxythymidine, AZT). C'est un bioisostère de la thymidine où la fonction alcool en 3' a été substituée par une fonction azido. Ses propriétés antirétrovirales étaient connues depuis 1974, mais c'est l'épidémie de SIDA qui l'a rendu célèbre en 1986 et en a précipité le développement. Tous les autres analogues de nucléosides sont conçus sur la même base et ont été développés pour tenter de contourner la résistance virale vis-à-vis de la zidovudine ainsi que ses problèmes de toxicité. Toutes ces molécules n'agissent pas en tant que tel mais après étapes de phosphorylation (formation de nucléotides) dans la cellule infectée.

Le ténofovir est rattaché à cette classe quoiqu'il ne s'agisse pas d'un nucléoside mais un phosphonate [(2-Phosphonométhoxypropyl)adénine]. A ce titre, il peut être considéré comme un pseudonucléotide et agit de façon analogue aux nucléotides formés à partir des autres molécules. Le lien C-P lui donnera cependant des propriétés différentes en ce qui concerne sa stabilité et son interaction avec la transcriptase inverse. Le ténofovir étant trop polaire pour être résorbé au niveau du tractus digestif, il est présenté sous forme de prodrogue (fumarate de disoproxil [= bis[[[(isopropoxycarbonyl)oxy]méthoxy] ténofovir qui libère le ténofovir au cours de son passage transintestinal).

Figure 6: inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse du HIV, soulignant la parenté chimique des composés par rapport au nucléosides naturels correspondants. Le ténofovir est rattaché à cette classe en raison de son profil pharmacologique général quoiqu'il ne soit pas un nucléoside (ni, comme souvent indiqué erronément, un nucléotide) mais un phosphonate.



2. MODE D'ACTION

Le médicament pénètre d'abord dans la cellule infectée où il subit une activation en nucléoside triphosphate par les kinases cellulaires. Comme l'activité de ces kinases, surtout celle responsable de la première phosphorylation, varie entre les types cellulaires et selon leur niveau d'activation, la capacité des molécules d'agir dans les compartiments infectés varie également fortement. Ceci explique de fortes variations de la réponse entre tissus. Le ténofovir ne devant pas subir la première étape de phosphorylation peut avoir une activité plus constante.

Les formes triphosphate (et diphosphate pour le tenofovir) possèdent une forte affinité pour la transcriptase inverse du virus HIV-1 et entrent en compétition avec les deoxynucléosides triphosphates naturels. Ils sont donc incorporés préférentiellement dans la chaîne de DNA en croissance causant une terminaison précoce de celle-ci (en raison du manque de groupe 3'-hydroxyl pour former le lien phosphodiester entre nucléotides).

La similitude de structure chimique des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse explique aussi le développement d'effets indésirables communs dont l'hyperlactacidémie (menant parfois à une acidose sévère), de l'hépatomégalie et de la stéatose, probablement en relation avec leur capacité à inhiber DNA-polymérase γ impliquée dans la réplication du DNA mitochondrial (la zalcitabine, la didanosine, la stavudine, et la zidovudine sont ainsi plus toxiques que l'emtricitabine, la lamivudine ou le ténofovir). Il existe cependant de très fortes variations entre patients à et égard suggérant le rôle d'autres facteurs.

3. RESISTANCE

La résistance à la zidovudine procède de mutations qui entraînent rapidement son inactivité. Elle se développe progressivement au cours de l'infection. Le degré et la fréquence des résistances peut être corrélé au stade de l'infection et à la durée du traitement, mais pas à la dose de zidovudine. Cette résistance n'étant pas croisée entre inhibiteurs nucléosidiques (ou le tenofovir), qui d'ailleurs ont été sélectionnés sur cette base, l'administration simultanée de deux inhibiteurs réduit considérablement le risque d'émergence de résistance au traitement. Ceci constitue la base de l'association de deux inhibiteurs nucléosidiques dans le cadre des polythérapies (bi-, tri-, tétra-thérapies) discutées dans la section pharmacothérapie. Certaines associations d'inhibiteurs nucléosidiques sont cependant antagonistes telle celle de la zidovudine et de la stavudine.

4. SPECTRE D'ACTIVITE

Les didéoxynucléosides sont actifs sur les rétrovirus qui infectent les mammifères. Certains de ces produits sont plus actifs sur les virus infectant certains types cellulaires. Ainsi, la zidovudine est surtout active sur les VIH localisés dans les lymphocytes T et les lymphocytes périphériques; la zalcitabine agit davantage sur ceux localisés dans les monocytes-macrophages; la didanosine est active sur les virus localisés dans les cellules quiescentes et les monocytes-macrophages. Ceci résulte largement de différences de phosphorylation de ces molécules selon les tissus cibles. Il s'agit donc de différences pharmacocinétiques.

Quoique conçus et utilisés essentiellement dans le cadre de la thérapie anti-HIV, et à titre largement scientifique, en tant que produits actifs contre les rétrovirus en général, ils montrent également une activité sur d'autres virus. Dans certains cas, cette activité est suffisante pour envisager une application thérapeutique, comme par exemple la lamivudine ou le ténofovir (et son analogue, l'adéfovir) vis-à-vis du virus de l'hépatite B (un virus à ADN de la famille des Hepadnaviridae; il est important de noter que les doses à utiliser pour la thérapie anti-HIV sont supérieures à elles à utiliser pour l'hépatite B). En fait, le choix d'une indication anti-HIV ou d'une autre indication antivirale pour une molécule donnée résulte souvent de la combinaison des résultats d'études de criblage et de mesures d'activité intrinsèque, d'études cliniques, et, souvent, de positionnement commercial.

5. INDICATIONS

Les didésoxynucléosides présentés ici, et aux doses indiquées, sont utilisés chez les patients infectés par le virus HIV. On utilise actuellement une combinaison de moins deux analogues nucléosidiques associés à un autre antiviral afin de réduire l'apparition de souches résistantes (voir pharmacothérapie du SIDA ci-dessous).

6. PHARMACOCINETIQUE

L'absorption orale de ces molécules est bonne (biodisponibilité comprise entre 70 et 90%), sauf dans le cas de la didanosine dont la résorption est fortement réduite par l'acidité gastrique ou la prise de nourriture.

Ils se distribuent dans les liquides de l'organisme et la concentration dans le liquide céphalo-rachidien atteint 50% des concentrations plasmatiques pour la zidovudine et la didanosine.

Le Tableau 1 donne les demi-vies sériques, les demi-vies biologiques sous forme de dérivés triphosphates (gouvernant le schéma d'administration), et les principales voies d'élimination.

7. EFFETS SECONDAIRES

Au-delà des effets indésirables de classe rapportés plus haut, chaque molécule induit des manifestations qu'il faut prendre en compte dans les choix thérapeutiques. Les principales sont mentionnées au tableau 1.

8. CONTRE-INDICATIONS

Etant donné la gravité du pronostic de l'infection à HIV, les contre-indications doivent être envisagées avec nuance et individualisées. D'une façon générale, on choisira la combinaison d'analogues nucléosidiques susceptible d'être la mieux tolérée par le patient.

9. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

La toxicité pancréatique de la didanosine, stavudine et zalcitabine est augmentée par l'injection intraveineuse de pentamidine.

L'excipient de la didanosine (sels de Mg^{++} et d' Al^{+++}) peut réduire très significativement l'absorption de nombreux médicaments: kétoconazole, dapsone, tétracyclines, fluoroquinolones. La ranitidine réduit faiblement l'absorption de la didanosine.

Les médicaments néphrotoxiques peuvent réduire l'élimination de la zalcitabine et augmenter sa toxicité.

Les médicaments qui inhibent la glucuroconjugaison ou l'élimination rénale de l'azidothymidine augmentent sa toxicité (probénécide, pyréméthamine/sulfadiazine). La concentration plasmatique de l'azidothymidine est réduite par les rifamycines et la clarithromycine et est augmentée par la méthadone. Enfin, les médicaments néphrotoxiques ou myélotoxiques (dont le ganciclovir) augmentent le risque de myélosuppression lors d'un traitement à l'azidothymidine.

10. POSOLOGIE

Ces médicaments étant utilisés pour des traitements au long cours, tous sont administrés sous forme orale (tableau 1). Deux présentations commerciales associent la zidovudine et la lamivudine (avec, éventuellement, l'abacavir)

Tableau 1: Caractéristiques pharmacocinétiques et posologies des inhibiteurs nucléosidiques et du ténofovir

Agent	Nom commercial	Biodisponibilité orale (%)	t _{1/2} sérique (h)	t _{1/2} des formes triphosphate (h)	Voies d'élimination	Principal dosage (adulte)	Principaux effets indésirables propres **
Zidovudine	Retrovir	63	1.1	3-4	glucurono-conjugaison et élimination rénale	300 mg / 12 h	anémie, neutropénie
Didanosine	Videx	40 (à jeûn)	1.5	8-24	métabolisme cellulaire	400 mg / 24 h	pancréatite, neuropathie périphérique
Zalcitabine	Hivid	87	1.2	2.6	excrétion rénale	0.75 mg / 8 h	neuropathie périphérique
Stavudine	Zerit	86	1.1	3	excrétion rénale	40 mg / 12 h	neuropathie périphérique
Lamivudine	Epivir	86	2.5	11-14	excrétion rénale	300 mg / 24 h	
Abacavir	Ziagen	83	1.5	3.3	glucurono-conjugaison et carboxylation	300 mg / 24 h	réactions d'hypersensibilité
Tenofovir	Viread	39 (avec un repas)	12-14	>12 *	excrétion rénale	300 mg / 24 h	toxicité rénale à long terme
Emtricitabine	Emtriva	93	10	>24		200 mg /24 h	hyperpigmentation des mains et pieds
Zidovudine (300 mg) + lamivudine (150 mg)	Combivir [†]					un co. / 12 h	
Zidovudine (300 mg) + lamivudine (150 mg) + abacavir (300 mg)	Trizivir [†]					un co. / 12 h	

* dérivé diphosphate

** comme indiqué dans la section "mode d'action", tous ces médicaments peuvent provoquer de l'acidose lactique, de l'hépatomégalie et de la stéatose.

Note: une nouvelle association [abacavir 600 mg + lamivudine 300 mg] a été commercialisée récemment (Kivexa®).

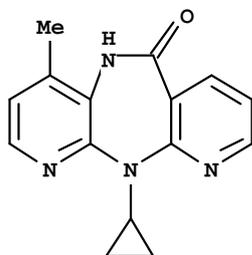
INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES

1. STRUCTURE CHIMIQUE

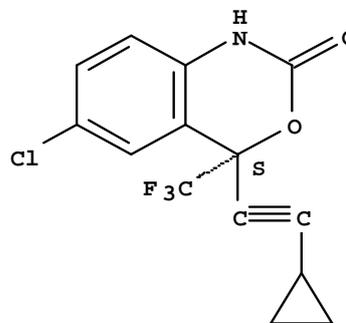
Des composés non nucléosidiques appartenant à plus de trente classes structurales différentes ont démontré une activité inhibitrice sur la transcriptase inverse de HIV-1. Tout l'arsenal moderne du drug design a été mis en oeuvre dans la conception de ces médicaments: criblage de banques de composés pour découvrir des structures-guides, obtention de la protéine recombinante, détermination de la structure des complexes enzymes-inhibiteurs par diffraction des rayons X, docking, mutation dirigée...La névirapine est la molécule de référence. La structure-guide a été obtenue par criblage d'une banque de composés synthétisés en leur temps dans le cadre de recherches sur les analogues tricycliques d'amines biogéniques. Le cyclopropyle permet d'éviter la N-déalkylation rapide observée pour le dérivé N-éthylé.

Les deux seules molécules commercialisées à ce jour sont en Belgique sont la névirapine et l'éfavirenz. (figure 7).

Figure 7: Structures des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse.



névirapine



efavirenz

2. MODE D'ACTION

Il s'agit de puissants inhibiteurs non compétitifs de la transcriptase inverse du virus HIV, présentant en outre une faible toxicité cellulaire.

La transcriptase inverse a plusieurs activités catalytiques: une activité ADN-polymérase ARN-dépendante (et ADN-dépendante) ainsi qu'une activité

ARNase-H. Elle synthétise un ADNc à partir de l'ARN viral infectant la cellule, digère ce brin d'ARN après l'avoir copié et transforme l'ADNc en ADN double brin. L'enzyme est un hétérodimère constitué d'une sous-unité de 66 kDa où se situent les sites catalytiques et une sous-unité de 51 kDa qui maintient la conformation globale de la protéine. Les inhibiteurs non nucléosidiques occupent une poche hydrophobe voisine du siteADN-polymérase. Leur complexation modifie la géométrie de l'enzyme, ce qui diminue considérablement son efficacité catalytique. Ce sont donc des inhibiteurs allostériques non compétitifs dont l'effet renforce celui des nucléosides de type zidovudine (effet synergique). Ceci constitue une des bases des associations d'inhibiteurs nucléosiques et non nucléosidiques.

3. RESISTANCE

Une mutation unique dans la transcriptase inverse suffit à conférer une résistance de haut niveau, croisée vis-à-vis de tous les inhibiteurs non-nucléosidiques. Les mutations les plus fréquentes avec la névirapine sont Lys101→Glu, Lys103→Asn, Gly106→Ala, Tyr181→Cys, et Gly190→Ala), et les mutants correspondants sont rapidement sélectionnés si le dosage est suboptimal. Dans le cas de l'efavirenz, la mutation la plus fréquente est Lys103→Asn, mais d'autres (Tyr188→Leu and Gly190→Ser) sont également observées.

Il n'y a pas de résistance croisée avec les inhibiteurs nucléosidiques ou le ténofovir.

4. SPECTRE D'ACTIVITE

Les inhibiteurs non nucléosidiques de transcriptase inverse sont actifs sur HIV-1, y compris les souches résistantes aux inhibiteurs nucléosidiques.

5. INDICATIONS

La névirapine et l'efavirenz sont utilisés en combinaison avec d'autres antirétroviraux pour éviter l'émergence de résistance.

6. PHARMACOCINETIQUE

Le tableau 1 reprend les principales caractéristiques pharmacocinétiques de la névirapine. On notera que la névirapine est bien résorbée par voie orale, son

absorption n'étant affectée ni par la prise de nourriture, ni par celle d'antiacides. La névirapine, éliminée par le foie par oxydation par le cytochrome P450 3A est aussi un inducteur puissant de cet enzyme, de telle sorte qu'elle induit son propre métabolisme. Sa demi-vie varie donc entre 45 h (après une dose unique) et 30 à 25 h (après administration répétée), justifiant une augmentation des posologies après 15 jours de traitement.

Par comparaison avec la névirapine, l'efavirenz se lie de façon très importante aux protéines sériques de telle sorte que sa demi-vie dépasse 40 h. Ceci permet une administration une fois par jour. Comme la névirapine, l'efavirenz est à la fois un inducteur et un inhibiteur des cytochromes P-450 (principalement 3A4 et 2B6). Ceci n'entraîne cependant pas de modification importante de son métabolisme.

7. EFFETS SECONDAIRES

La névirapine donne lieu fréquemment (17% des patients) à des réactions cutanées, qui peuvent menacer la vie du patient (syndrome de Stevens Johnson; nécrolyse cutanée). Le traitement doit être interrompu dès l'apparition de signes tels qu'un rash cutané, de la fièvre, des lésions orales, de la conjonctivite, des douleurs musculaires ou articulaires ou un malaise généralisé.

La névirapine est hépatotoxique et peut même induire des hépatites fulminantes.

Les autres effets secondaires incluent des nausées, de la fièvre et des maux de tête. Chez les enfants préférentiellement, la névirapine cause aussi une agranulocytose.

Les effets indésirables les plus fréquents de l'efavirenz portent sur le système nerveux (étourdissements et vertiges, somnolence, maux de tête) de telle sorte que l'administration le soir peut être utile. Des manifestations de dépression et de psychose peuvent exiger l'arrêt du traitement. Des rash ont été observés, mais à l'inverse de la névirapine, ne demandent que rarement l'arrêt du traitement.

8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Les principales concernent les médicaments métabolisés par le cytochrome P450 3A4, et impliquent principalement une diminution des taux sériques des médicaments métabolisés par ce cytochrome (du fait de son induction). Pour la névirapine, ceci affecte la rifabutine, la rifampicine, le kétoconazole, et les anticoagulants oraux. L'efavirenz diminue les taux sériques des inhibiteurs de la protéase du virus HIV (saquinavir, lopinavir, atazanavir), de la méthadone, et de la rifabutine et de la clarithromycine, mais augmente le taux sérique du ritonavir.

9. CONTRE-INDICATIONS

La névirapine est contre-indiquée lorsque l'on soupçonne chez le patient un risque particulier de développer une allergie cutanée ou une toxicité hépatique.

10. POSOLOGIE

La posologie de la névirapine (VIRAMMUNE®) est indiquée au tableau 2. Une période de charge de deux semaines à doses réduite est proposée pour réduire le risque de réactions cutanées d'une part et pour tenir compte de l'induction du métabolisme d'autre part. La dose de l'évafirenz (STOCRIN®) est de 600 mg en une fois par jour.

Tableau 1: paramètres pharmacocinétiques de la névirapine

C_{\max} (pour une dose unique de 200 mg)	8 mg/L
$C_{\text{vallée}}$ (steady state)	4.5 mg/L
T_{\max}	4 h
Vd	1.2 L/kg
$T_{1/2}$	45 – 25 h

Tableau 2: posologie de la névirapine (Viramune^R)

chez l'adulte :	200 mg 1x/jour pendant 14 jours 200 mg 2x/jour ensuite
chez l'enfant de moins de 8 ans	4 mg/kg 1x/jour pendant 14 jours 7 mg/kg 2x/jour ensuite
chez l'enfant de plus de 8 ans	4 mg/kg 1x/jour pendant 14 jours 4 mg/kg 2x/jour ensuite

INHIBITEURS D'INTEGRASE (RALTEGRAVIR)

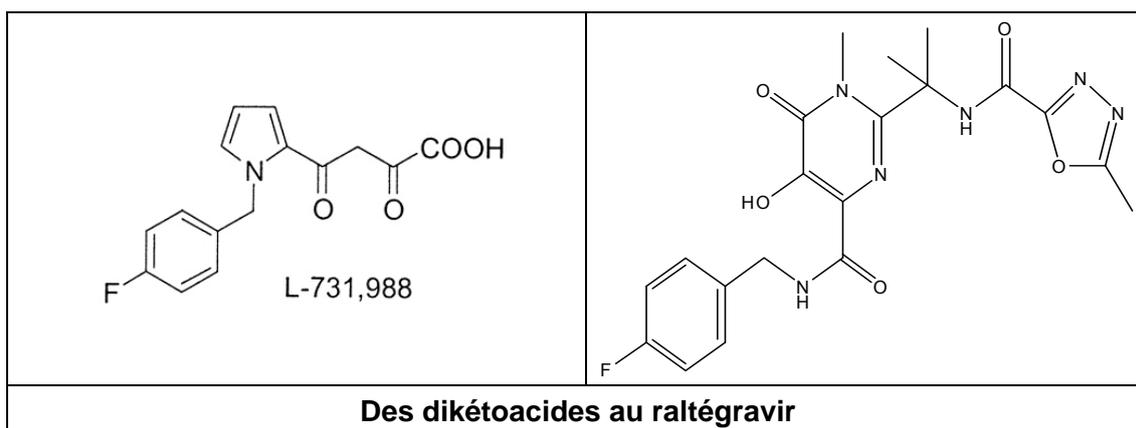
L'intégrase est une enzyme produite par les rétrovirus, qui catalyse l'étape dite d'intégration dans le cycle réplicatif de ces virus. L'enzyme agit en aval de la transcriptase inverse puisqu'elle permet l'intégration dans le génôme de la cellule hôte de l'ADN produit par la transcriptase inverse au départ de l'ARN viral.

L'intégration dans le génôme est importante pour le maintien du virus dans la cellule, l'expression de son ARNm et donc, sa réplication.

1. STRUCTURE CHIMIQUE

Parmi les inhibiteurs d'intégrase en développement, la première étudiée est celle des dikétoacides est la plus développée. Le β -dikétoacide est capable de faire des liens de coordination avec des ions métalliques dans le site actif de l'enzyme. Sur cette base ont été ensuite dérivés des N-alkyl hydroxypyrimidinone qui ont montré une activité excellente et un profil pharmacocinétique amélioré.

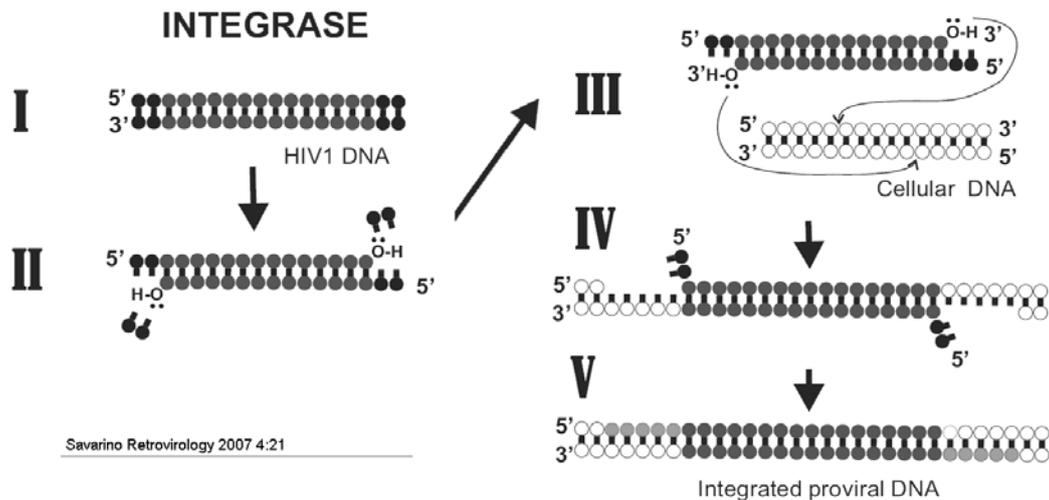
Un représentant de cette famille, le raltégravir, a été mis récemment sur le marché.



2. MODE D'ACTION

L'intégrase catalyse l'insertion du cDNA viral obtenu par retrotranscription dans le génome de la cellule hôte, par un processus en plusieurs étapes:

- 1) dans le cytosol : étape de 3'-processing: l'intégrase coupe un dinucléotide à chaque extrémité de l'ADN viral, au niveau d'une séquence conservée CA. Ceci génère deux extrémités 3' hydroxyl réactives.
- 2) Formation du complexe de pre-intégration (PIC) : l'intégrase multimérisée et s'associe avec des protéines virales et cellulaires et le complexe formé migre dans le noyau.
- 3) Transfert de brin: les groupements hydroxyles réactifs réagissent par attaque nucléophile avec l'ADN de la cellule hôte et libèrent la séquence cible d'intégration.
- 4) Réparation de l'ADN après intégration par des enzymes cellulaires.



Le raltégravir inhibe la réaction de transfert de brin lors de l'intégration du génôme viral dans celui de la cellule hôte. i

3. RESISTANCE

La résistance est médiée par des mutations au niveau de certains acides aminés critiques de l'enzyme, empêchant la liaison de l'inhibiteur. Une seule mutation suffit à induire une résistance de haut niveau.

4. SPECTRE D'ACTIVITE

Le raltégravir est actif sur les souches de virus HIV-1 .

5. PHARMACOCINETIQUE

Le raltégravir est absorbé rapidement par voie orale; sa biodisponibilité est peu affectée par la prise de nourriture. Il existe toutefois une grande variabilité interindividuelle dans les profils pharmacocinétiques.

Le raltégravir a une demi-vie de 9 h. Il est éliminé sous forme de glucuronocconjugué; son métabolisme implique donc les UDP-glucuronosyltransférases.

6. INDICATIONS

Le raltégravir est indiqué, en association avec d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1), chez des patients adultes prétraités ayant une charge virale détectable sous traitement antirétroviral en cours.

7. EFFETS INDESIRABLES

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes (syndrome de restauration immunitaire).

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés chez des patients en stade avancé de la maladie.

On a rapporté des cas de rhabdomyolyse et de myopathie, mais le lien avec le médicament n'est pas encore clairement établi. De même, on a observé une légère augmentation du risque de développer un cancer

8. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

La dose recommandée est de 400 mg deux fois par jour.

9. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Le raltégravir voit son taux sérique réduit en présence de puissants inducteur de l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT) 1A1 (comme la rifampicine); en cas de co-administration, une augmentation de la dose (x 2) sera nécessaire.

La co-administration d'inhibiteurs de la pompe à protons ou d'autres médicaments antiulcéreux peut augmenter les concentrations plasmatiques du raltégravir; leur usage est donc déconseillé.

INHIBITEURS DE LA PROTEASE

1. LA PROTEASE DU VIRUS HIV

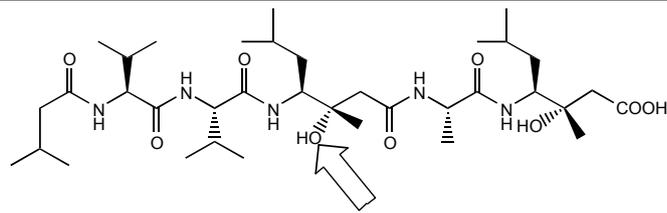
Comme chez tous les rétrovirus, le génome du VIH code pour différentes protéines, synthétisées sous la forme d'une longue chaîne peptidique. Un clivage protéolytique est donc nécessaire pour permettre l'individualisation de ces protéines et l'assemblage de nouveaux virions.

La protéase la plus importante à cet égard est une aspartate-protéase et l'inhibition de cette enzyme conduit dès lors à la production de virus immatures incapables d'infecter de nouvelles cellules. Parmi 9 autres sites de scission, cet enzyme rompt le lien peptidique Phe-Pro ou Tyr-Pro, ce que ne fait de façon significative et spécifique aucun enzyme de cellules eucaryotes. Ceci a permis le développement d'inhibiteurs qui, en principe, devraient être spécifiques de la protéase du virus HIV (ceci est cependant partiellement infirmé par la clinique). La nécessité de mimer une Phe ou une Tyr est à la base des nombreuses interactions médicamenteuses qui caractérisent tous ces produits.

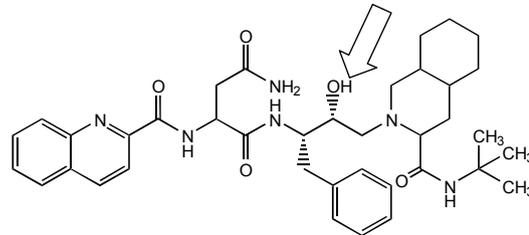
2. STRUCTURE ET MODE D'ACTION

Les protéases à aspartate de mammifères étaient connues de longue date (par exemple, la rénine, une cible pharmacologique dans le traitement de l'hypertension ou la pepsine, une enzyme stomacale). Un inhibiteur classique de la pepsine est la pepstatine A, un peptide isolé de cultures de *Streptomyces testaceus* ou *argenteolus*. La démonstration de son activité sur les protéases des rétrovirus a été à l'origine d'efforts de synthèse considérables pour mettre au point des produits spécifiques et dont la pharmacocinétique est améliorée.

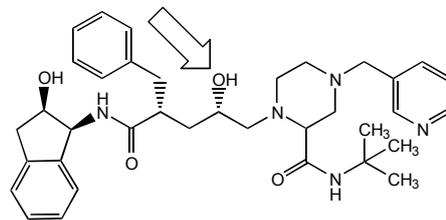
L'interaction substrat-protéase étant essentiellement de nature hydrophobe (Phe ou Tyr), les inhibiteurs les plus efficaces portent des groupements hydrophobes volumineux. Par ailleurs, ils possèdent tous une fonction alcool secondaire au centre de leur structure. Dans le complexe protéase-inhibiteur, cette fonction R-CH(OH)-CHR'R" se situe au coeur du site catalytique, mimant l'hydrate d'amide R-C(OH)₂-NH-R', intermédiaire tétraédrique postulé dans le mécanisme d'hydrolyse des amides (qu'il y ait ou non catalyse par une protéase à aspartate). La figure 8 illustre cette similitude de structure pour les 4 premiers inhibiteurs de protéase introduits en clinique vers les années 2002. La figure 8bis montre les structures de 5 autres produits devenus disponibles depuis lors.



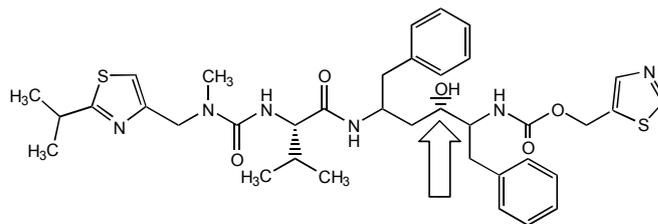
PEPSTATINE A



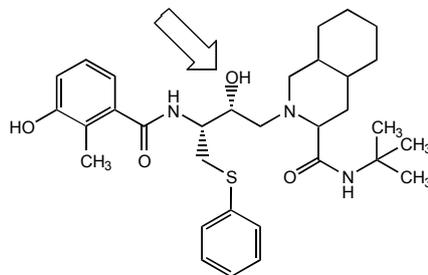
SAQUINAVIR



INDINAVIR

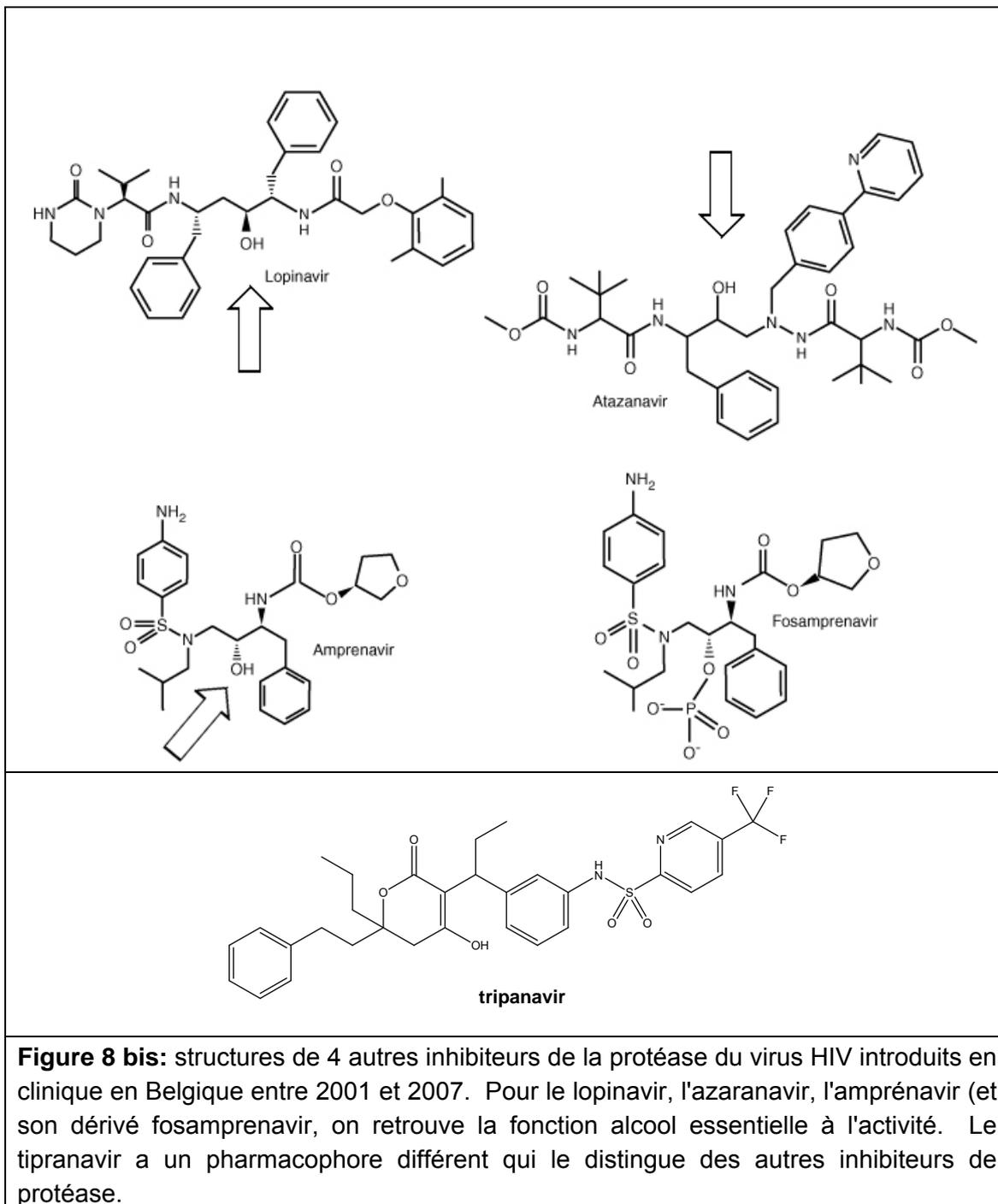


RITONAVIR



NELFINAVIR

**Figure 8: structure chimique des inhibiteurs de protéase.
La flèche indique la fonction alcool secondaire essentielle à l'activité**



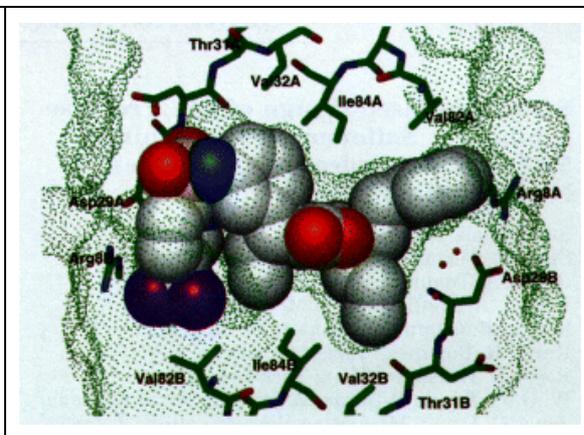
L'inhibition est essentiellement de nature compétitive et réversible, de telle sorte que ces produits sont (a) intrinsèquement virostatiques seulement; (b) voient la persistance de leur action strictement liée à la maintenance de taux sériques suffisants. Ceci a des conséquences importantes en pharmacothérapie.

En contraste avec tous les autres inhibiteurs de protéase, le tripanavir n'est pas un analogue d'état de transition des substrats peptidiques de la protéase du virus HIV et n'est pas non plus un inhibiteur construit sur une base symétrique. Son

design résulte d'une analyse conformationnelle détaillée du site enzymatique de la protéase du virus HIV. Les études cristallographiques (Figure 8ter) ont confirmé une très bonne adaptation spécifique au site actif de la protéase du virus HIV-1 (mais pas de celle du virus HIV-2) et une faible activité vis-à-vis d'autres aspartate protéases (y compris la pepstatine, démontrant que le pharmacophore est différent).

Figure 8ter:

Structure cristalline du tripanavir en interaction avec la protéase du virus HIV-1 (triple mutant (Q7K/L33I/L63I résistant aux autres inhibiteurs de protéase). Tiré de Thaisrivongs et al., J. Med. Chem., 39 (22), 4349 -4353, 1996



3. SPECTRE D'ACTIVITE

Les inhibiteurs de protéase ne sont théoriquement actifs que sur les protéases des rétrovirus (voir supra). Le tripanavir n'est actif que sur le virus HIV-1.

4. RESISTANCE

La résistance aux inhibiteurs de protéase apparaît rapidement suite à une ou plusieurs mutations au niveau du site de liaison de l'inhibiteur à l'enzyme ou à proximité de celui-ci. Ceci peut en effet suffire à réduire de façon drastique l'affinité du médicament pour sa cible.

On pourrait se demander dans quelle mesure une protéase ainsi modifiée peut conserver son activité enzymatique. La réponse est que (a) les mutations ne concernent quasi-jamais les acides aminés directement impliqués dans la catalyse enzymatique elle-même; (b) que la concentration élevée du substrat naturel (la chaîne polypeptidique) permet d'obtenir une activité suffisante même en cas de diminution d'affinité; (c) que des mutations compensatoires peuvent partiellement restaurer l'activité vis-à-vis du substrat naturel sans que l'affinité des inhibiteurs ne se trouve, elle, rétablie.

On distingue aujourd'hui deux grands types de mutations, en fonction de leur signification clinique.

Les mutations dites "primaires" sont celles qui surviennent au cours de la sélection qu'exerce un inhibiteur donné (par ex. une mutation Leu90→Met pour le saquinavir; Val82→Ala ou Phe pour le ritonavir; Asp30→Asn pour le nelfinavir; ou Ileu50→Leu pour l'aztanavir). Elles confèrent une résistance significative in vitro et sont souvent propres à l'inhibiteur utilisé. La souche peut donc, initialement, ne présenter que peu ou pas de résistance croisée. Mais à côté de ces mutations primaires, le virus présente un niveau élevé de polymorphisme naturel. Au cours de thérapies prolongées, ceci conduit à la sélection de mutations qui, en association avec la mutation primaire originale, non seulement augmentent le niveau de résistance mais surtout affectent plusieurs inhibiteurs. Vu la très grande variété de ces mutations, leur détection (en l'absence d'une mutation primaire) ne permet pas de définir quel sera le profil de sensibilité de la souche.

Il faut donc s'efforcer:

- d'utiliser l'inhibiteur de protéase le plus puissant possible vis-à-vis de l'isolat initial considéré et à une posologie assurant un taux sérique de la forme libre le plus élevé possible, ceci pour maintenir l'action antivirale à un niveau maximum afin d'obtenir une réduction de la charge virale (par action du système immunitaire);
- utiliser des combinaisons de médicaments anti HIV de modes d'action **différents** pour éviter qu'une souche résistante à l'inhibiteur de protéase ne soit rapidement sélectionné.
- en cas de non-réponse, déterminer la sensibilité du virus par analyse génomique, mais celle-ci doit être couplée à une détermination phénotypique et/ou à de bases de données permettant de lier les résultats de l'analyse à la sensibilité connue des souches correspondantes.

Le tripanavir est le seul inhibiteur de protéase

5. INDICATIONS

Les inhibiteurs de protéase sont parmi les plus puissants anti-VIH dont nous disposons actuellement. A ce titre, ils sont réservés au traitement des patients atteints de SIDA (voir chapitre consacré à la pharmacothérapie du SIDA) ou à la prophylaxie de l'infection suivant une exposition accidentelle à un matériel contaminé. En raison des risques importants d'émergence de résistance, ces médicaments seront toujours utilisés sous forme d'association avec d'autres anti-rétrovirus, comme des inhibiteurs nucléosidiques (ou un inhibiteur nucléosidique et un inhibiteur non nucléosidique) de la transcriptase inverse.

Le tripanavir est indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH-1 en association avec d'autres agents antirétroviraux, chez les adultes lourdement prétraités ayant des virus multi résistants aux inhibiteurs de protéase.

6. PHARMACOCINETIQUE

Les données essentielles de pharmacocinétiques sont présentées au tableau 1. Les points suivants doivent être soulignés.

Plusieurs molécules souffrent d'une faible biodisponibilité, due à leur poids moléculaire élevé, leur mauvaise solubilité dans l'eau et leur dégradation.

Leur demi-vie est de quelques heures, imposant des administrations bi-, voire tri-quotidiennes pour maintenir des taux sériques suffisants.

Tous ces produits sont extensivement métabolisés par les cytochrome P-450 hépatiques (principalement le 3A4). Dès lors, tous peuvent interférer, à des degrés variables, avec le métabolisme hépatique d'autres médicaments en intervenant aussi bien en tant qu'inhibiteurs qu'activateurs des cytochromes P-450 correspondants. Ces effets sont particulièrement manifestes pour le ritonavir mais peuvent s'observer pour tous les autres produits, imposant un examen soigneux de toutes les autres co-médications (voir interactions médicamenteuses).

Le ritonavir est utilisé pour inhiber le métabolisme, et donc prolonger la demi-vie, des autres inhibiteurs de protéase. Ceci a permis de commercialiser une forme utile du lopinavir (dont la durée de vie seul serait très courte) en association avec le ritonavir (KALETRA®). Le tripanavir est également systématiquement administré en association avec le ritonavir.

7. EFFETS SECONDAIRES

Un nombre important de patients soumis à une multithérapie anti-HIV développent des modifications bizarres de leur forme corporelle avec dépôts lipidiques anormaux constituant le "syndrome de lipodystrophie" (apparition de bajoues et de dépôts graisseux sur la face, dépôts de graisse au niveau du cou ["bosse de bison"] et du tronc [pas au niveau du tissu sous-cutané (panicule) mais par accumulation derrière les muscles abdominaux], lipomes disséminés, hyperplasie graisseuse des seins). On observe également une hyperglycémie, une hyperinsulinémie et une augmentation des taux lipides sériques. Ces changements font augmenter le risque de diabète non insulino-dépendant et de maladie cardiovasculaire. Tous les inhibiteurs de protéases induisent de la lipodystrophie mais il n'est pas clair si eux-seuls sont responsables de ce tableau clinique (auquel pourraient également contribuer les inhibiteurs de transcriptase inverse). Le mécanisme de cette altération n'est pas établi avec certitude.

Au-delà ce phénomène, les effets secondaires diffèrent selon les molécules, et la sensibilité du patient à chacun d'eux doit contribuer à orienter le choix du clinicien.

- saquinavir:
 - intolérance gastro-intestinale, diarrhée
 - maux de tête
 - élévation importante des taux sériques de triglycérides et de cholestérol

- ritonavir:
 - intolérance digestive et diarrhée très importantes
 - paresthésies
 - augmentation des transaminases hépatiques
 - dysgueusie

- indinavir:
 - intolérance gastro-intestinale, diarrhée
 - hyperbilirubinémie non conjuguée asymptomatique
 - néphrolithiases (peuvent être prévenues par hydratation)
 - augmentation des transaminases
 - maux de tête, insomnie

- nelfinavir:
 - diarrhée et flatulence fréquentes
 - altération de la formule sanguine
 - augmentation des transaminases

- amprenavir:
 - maux de tête
 - nausée et diarrhée fréquente
 - rash

- azatanavir:
 - diarrhée et nausées
 - hyperbilirubinémie non conjuguée asymptomatique

- lopinavir:
 - diarrhée et nausées
 - élévation importante des taux sériques de triglycérides et de cholestérol

- tripanavir:
 - diarrhées et nausées, céphalées
 - hépatotoxicité
 - saignements
 - éruptions cutanées

8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Les inhibiteurs de protéase sont à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses qui rendent leur usage difficile chez les patients recevant souvent des traitements complexes.

Les inhibiteurs de protéase inhibent le cytochrome P450 (3A4, mais aussi d'autres), augmentant le taux sérique des médicaments métabolisés par cet enzyme. En particulier, il est contre-indiqué de les administrer avec la terfénadine*, l'astémizole*, le cisapride*, la quinidine, l'amiodarone, le tiazolam. Le pouvoir inhibiteur varie selon les molécules: il est très important pour le ritonavir, non négligeable pour l'indinavir et le nelfinavir et plus faible pour le saquinavir. Les interactions avec les nucléosides anti-rétrovirus sont variables. Les principales interactions conduisant à une contre-indication (ou à un usage très prudent) sont reprises au Tableau 2.

* retirées ou sous régime de prescription très surveillé pour cette raison

Inversément, des médicaments modifiant le métabolisme hépatique peuvent altérer le taux sérique des inhibiteurs de protéase. Ici aussi, l'interaction varie selon le produit envisagé. Ainsi,

- la clarithromycine (macrolide) augmente le taux sérique du ritonavir et de l'indinavir
- le fluconazole (antifongique) augmente le taux sérique du ritonavir mais réduit celui de l'indinavir
- le kétoconazole (antifongique) augmente de façon très importante le taux sérique de saquinavir, d'indinavir et de nelfinavir
- la quinidine (antiarythmique) augmente le taux sérique de l'indinavir
- la rifampicine (ansamycine) diminue de façon très importante le taux sérique de saquinavir et de façon moins importante celui du nelfinavir et du ritonavir
- la rifabutine (ansamycine) diminue le taux sérique du saquinavir, du ritonavir, de l'indinavir et du nelfinavir
- la névirapine (anti-HIV) diminue la concentration-pic du saquinavir

Enfin, les boissons acides réduisent le taux sérique de l'indinavir et du nelfinavir par diminution de leur biodisponibilité.

Il faut rappeler que les interactions qui réduisent le taux sérique des inhibiteurs de protéase augmentent le risque de voir apparaître des résistances.

Plus récemment, il a été décrit (en particulier pour le tipranavir) des interactions mettant en cause la P-glycoprotéine (P-gp; principale protéine d'efflux

active au niveau intestinal entre autres). Ces interactions (inhibition et induction) peuvent entraîner de fortes variations de la biodisponibilité des médicaments difficiles à prévoir.

9. CONTRE-INDICATIONS

L'association d'un inhibiteur de protéase et de nombreux médicaments est dangereuse et donc contre-indiquée (voir paragraphe consacré aux interactions médicamenteuses et Tableau 2).

Les inhibiteurs de protéase ne sont généralement pas administrés avant le troisième mois de la grossesse.

A cause du risque potentiel liés à la présence de quantités importantes de propylène glycol dans la formulation galénique de sa solution orale, l'amprenavir est contre indiqué chez les enfants de moins de 4 ans, les femmes enceintes, les patients à insuffisance hépatique ou rénale, ou recevant du disulfiram ou du métronidazole.

10. POSOLOGIE

La posologie des inhibiteurs de protéase est reprise au tableau 1. Cette posologie doit être respectée, le point important est la nécessité de maintenir des taux sériques supérieurs à la concentration active le plus longtemps possible pour éviter l'émergence de résistance. Des conseils pratiques pour la prise de ces médicaments et leur bonne conservation doivent être donnés au patient pour optimiser les taux sériques (voir également tableau 3).

Tableau 1: Données pharmacocinétiques et dosages des inhibiteurs de protéase

molécule	nom commercial	biodisponibilité (%)	demie-vie (h)	liaison aux protéines (%)	posologie	taux sérique à obtenir
saquinavir	Invirase (comprimés)F ortovase (capsules)	4 % ¹	5	98	1200 mg 3X/j; 400 mg 2X/j si pris avec le ritonavir	250 mg/l
ritonavir	Norvir	70-90 %	3	> 98	300 mg / 12h pdt 1 sem. puis 600 mg /12h	10 mg/L
indinavir	Crixivan	60-70 % ²	2	60	800 mg 3 x/j	12 µM (4-8 mg/L)
nelfinavir	Virasept	70-80 ³	3-5	> 98	1250 mg / 12h ou 750 mg / 8h	3-4 mg/L
ampenavir	Agenerase	nd ⁴	7-11	90	1200 à 1400 mg / 12h	1.5 mg/L
fosamprenavir	Telzir					
atazanavir	Reyataz	nd ³	7	85	400 mg / 24h	3 mg/L
lopinavir + ritonavir (80:20)	Kaletra	nd ³	5-6	98-99	3 capsules / 12h	5 mg/L
tipranavir (+ ritonavir; 5:2)	Aptivus ⁵	faible		> 99.9 %	500 mg /12 h	50-100 µM (30-60 mg/L)

nd: biodisponibilité absolue non déterminée

¹ valeur pour les comprimés (Invirase®); amélioré (env. 3 fois) en cas d'usage des capsules moles (Fortovase®) et/ou administration concomitante d'un repas gras.

² demande un milieu acide pour une résorption optimale (effet négatif d'un repas en général et d'aliments gras en particulier).

³ doit être pris avec un repas

⁴ peut être pris avec ou sans repas mais un repas gras n'est pas recommandé

⁵ le tipranavir **doit** toujours être administré avec du ritonavir (rapport 5:2) mais la forme commerciale ne contient **pas** de ritonavir. Celui-ci doit donc être administré indépendamment. Le non-respect de cette association entraîne une diminution drastique des taux sériques, le ritonavir étant utilisé pour empêcher le métabolisme rapide (cytochrome P450-dépendant) du tipranavir.

Tableau 2: Interactions médicamenteuses importantes ou très dangereuses (! = contre indication) des inhibiteurs de protéase anti HIV (à l'exclusion des interactions entre anti-HIV).

Médicaments (classe)	Indavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Amprenavir ¹	Lopinavir (assoc. au ritonavir)	Azatanavir	tripanavir (assoc. au ritonavir)
Antibiotiques		callithromycine rifabutine			clarithromycine metronidazole (!) rifabutine	clarithromycine rifabutine	rifampicine (!)	rifampicine rifabutine clarithromycine
Analgésiques		opiacés mépéridine (!) propoxyphène (!) piroxicam (!)						opiacés et methadone/ mépéridine
Dérivés de l'ergot		tous (!)		tous (!)	tous (!)	tous (!)	tous (!)	
Antiarythmiques		tous (!)	quinidine	amiodarone quinidine		Amiodarone, bepridil, lidocaine (systemique), et quinidine.		
Cardiotoniques		digoxine						
Anticoagulants		coumariniques				coulariniques		
Anticonvulsivants	carbamazépine phénytoïne phénobarbital	tous	carbamezépine phénytoïne phénobarbital	carbamazépine phénytoïne phénobarbital		Carbamazepine, phenobarbital, phenytoine		
Antidépresseur		tous buspirone (!)						millepertuis desipramine
Antihistaminiques	terfénadine (!) astimizole (!) autres molécules (!)	terfénadine (!) astimizole (!) autres molécules (!)	terfénadine (!) astimizole (!) autres molécules (!)	terfénadine (!) astimizole (!) autres molécules (!)				
Antifongiques	kétoconazole	kétoconazole itraconazole			kétokonazole	Ketoconazole, itraconazole.		voriconazole (imprédictible)
Anticancéreux		étoposide alcaloïdes vinca tamoxifine					:irinotecan	
Autres agents cardiovascul.		la plupart bepridil (!)	antagon. Ca ⁺⁺	antagon. Ca ⁺⁺		antagon. Ca ⁺⁺		

Immunosuppress.		ciclosporine				cyclosporine, tacrolimus rapamycine		cyclosporine, tacrolimus (inprédicible)
Gastrointestinal	cisapride (!)	cisapride (!)	cisapride (!)	cisapride (!)		cisapride (!)	cisapride (!)	
Hypoglycémiants (non-insulin.)		tous						
Contraceptifs		oestrogènes		oestrogènes		oestrogènes		oestrogènes
Neuroleptiques		tous clozapine (!) pimoside (!)			pimoside (!)			pimoside (!)
Sédatifs/hypnotiques	triazolam midazolam	benzodiazépines (!) (sauf lorazepam, temazepam, et zopiclone)	triazolam midazolam	midazolam triazolam	midazolam (!) triazolam (!)	méthadone		midazolam (!), triazolam (!)
Stéroïdes	dexaméthasone	dexaméthasone	dexaméthasone			dexaméthasone		fluticazone
Antiasthmatiques		théophylline						
Autres						sildenafil	lovastatine, atorvastatine inhibiteurs de la pompe à proton (!)	simvastatine lovastatine atorvastatine sildenafil vardenafil

1 Les patients en insuffisance hépatique ou insuffisance rénale ont un risque accru d'effets secondaires liés à la présence de propylène glycol dans la préparation.

10. PHARMACOTHERAPIE

INFECTIONS HERPETIQUES

Cette partie est reprise dans les documents projetés au cours

INFECTION HIV (SIDA)

1. PATHOGENIE DE L'INFECTION A VIH

Le VIH (virus d'immunodéficience humaine) fait partie des rétrovirus. C'est un virus enveloppé à ARN, utilisant pour sa réplication une ADN-polymérase ARN-dépendante, appelée transcriptase inverse. Ainsi, dès la pénétration du virus dans la cellule-cible, l'ARN viral est transcrit en ADN viral complémentaire qui peut s'intégrer dans le génome humain mais qui peut également donner rapidement naissance à un grand nombre de virions. Les principales cellules-cible du VIH sont les lymphocytes CD4, tandis que les macrophages et les monocytes lui servent de réservoir.

L'évolution spontanée de l'infection par le VIH peut être divisée en trois phases:

1.1. Phase d'invasion:

- durée de quelques semaines à quelques mois
- augmentation de l'antigénémie et de la virémie après une période de latence s'accompagnant d'une chute simultanée du taux de CD4
- apparition d'anticorps spécifiques et baisse apparente de la virémie

1.2. Phase chronique:

- durée de plusieurs années
- asymptomatique ou faiblement symptomatique
- taux élevé d'anticorps
- réplication virale apparemment faible (les données récentes suggèrent en fait une multiplication intense du virus HIV dans les cellules cibles associée à sa destruction concomitante par le système immunitaire; la phase de SIDA [voir ci-dessous] serait déclenchée lorsque le système immunitaire devient incapable de contenir cette multiplication)
- réduction lente du nombre de CD4

1.3. Phase de SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise):

- durée de quelques mois à quelques années
- fréquente réapparition de l'antigénémie et augmentation de la charge virale sérique
- chute accélérée du taux de CD4.
- atteinte neurologique précoce
- survenue, aux stades plus tardifs, d'infections opportunistes

Les infections opportunistes sont souvent un signal permettant au clinicien de soupçonner un SIDA chez son patient. Il s'agit entre autres de mycoses profondes, d'infections à CMV, de

pneumopathies interstitielles ou de pneumonies à *Pneumocystis carinii*, d'infections à mycobactéries non tuberculeuses ou tuberculeuses, de toxoplasmose cérébrale.

Le taux de progression de l'infection vers le SIDA varie de 0 à 2% 1 an après l'infection par le VIH et atteint 50% après 10 ans.

Les principales caractéristiques de l'infection par le VIH peuvent donc se résumer de la façon suivante:

- latence clinique prolongée
- virémie persistante mais variable
- hypervariabilité du virus dû à son taux élevé de multiplication
- déséquilibre entre la réponse immunitaire et la réplication virale, entraînant le développement des signes cliniques

2. CRITERES DE DECISION POUR LE TRAITEMENT DE L'INFECTION A VIH

Sur base des principes énoncés au point 1 (déséquilibre entre réponse immunitaire et virémie; virémie persistante et multiplication intense entraînant une hypervariabilité du virus), l'objectif thérapeutique doit être:

- d'abaisser au maximum la charge virale de façon précoce
- de prévenir la sélection de mutants résistants
- de maintenir la fonction immunitaire.

Les décisions thérapeutiques seront donc prises sur base de critères cliniques, virologiques et immunitaires.

2.1. Critères cliniques

Il s'agit de symptômes liés à la maladie ou de signes d'intolérance aux médicaments, qu'il ne faut pas sous-estimer car la bonne observance du traitement est capitale à son efficacité.

2.2. Critères virologiques

• Charge virale: la mesure de l'ARN VIH plasmatique constitue le paramètre le plus important dans la décision de débuter ou de changer le traitement anti-rétroviral, la valeur seuil étant fixée à 500 copies/ml (limite de sensibilité des tests actuellement disponibles; en voie de modification vers 50 copies/ml). En effet, un titre de charge virale inférieur à 5-10000 copies/ml est associé à un faible risque évolutif (des infections intercurrentes ou une vaccination peuvent induire une augmentation transitoire de la charge virale).

• Résistance: la résistance est une cause majeure d'échec thérapeutique. La sélection de mutants résistants est une conséquence directe de la persistance de la réplication virale en présence d'agent antirétroviral. Pour prévenir l'émergence de résistance, il faut donc parvenir à abaisser durablement le nombre de virions en dessous du seuil d'apparition de mutations spontanées (mutations qui, si elles confèrent un caractère de résistance, pourront permettre une sélection). En pratique, on tentera d'abaisser le titre d'ARN plasmatique sous le seuil de détection. La probabilité de voir apparaître une résistance croisée entre médicaments à type d'action semblable, principalement entre inhibiteurs de protéase, est très élevée, et ce paramètre doit également être pris en compte dans la stratégie thérapeutique. La présence de virus résistants peut être mise en évidence par des examens phénotypiques (détermination des concentrations minimales inhibitrices de la réplication virale *in vitro*) et génotypiques (séquençage des gènes codant pour la transcriptase inverse ou la protéase). Assez lourds à effectuer, ces examens restent toutefois réservés aux études épidémiologiques ou aux essais thérapeutiques.

2.3. Critères immunologiques

La baisse du nombre de CD4 reflète l'importance de la destruction du système immunitaire par le VIH. L'objectif à long terme du traitement est donc de restaurer le nombre et la fonction des lymphocytes. La mesure du taux de lymphocytes est prédictive de l'efficacité du traitement et sa surveillance est essentielle pour décider de l'instauration d'une prophylaxie antibiotique des infections opportunistes.

2.4. Adhésion au traitement et observance

La bonne observance du patient à son traitement est capitale dans le cas des infections à VIH, car toute chute de la concentration de l'antiviral en dessous du seuil de virostatase permet la reprise de la multiplication virale et rend ainsi possible l'apparition de mutants qui seront ensuite sélectionnés pour leur résistance.

Les personnes en charge de la thérapie peuvent jouer un rôle primordial à cet égard,

- en expliquant au patient les objectifs du traitement et les effets secondaires des médicaments
- en s'enquérant régulièrement et en veillant à l'observance effective du traitement par le patient
- en allégeant de façon rationnelle le traitement s'il est objectivement trop dur à supporter, car un traitement complexe mais mal suivi est pire qu'un traitement plus simple mais bien suivi.

3. TRAITEMENT INITIAL (première intention)

Le traitement médicamenteux:

- est **recommandé** chez toutes les personnes symptomatiques (infections opportunistes), ou si le nombre de CD4 est inférieur à 350/ml.
- peut être **proposé** chez les personnes infectées ayant plus de 500 CD4/ml, mais un ARN viral supérieur à 100.000 copies/ml.

L'objectif du traitement est de réduire la charge virale au maximum; l'association de plusieurs antirétroviraux est le seul moyen d'atteindre cet objectif et d'éviter l'émergence de résistance. Le choix des molécules initiales doit créer les conditions optimales d'observance thérapeutique, tout en ménageant des possibilités d'alternative en cas d'échec ou de mauvaise tolérance.

La stratégie qui répond aujourd'hui le mieux à ces objectifs consiste à associer **2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et 1 inhibiteur de protéase** (tableau 1).

Le choix de la combinaison idéale est l'objet de nombreuses études dont les résultats sont essentiellement fonction des produits disponibles et des progrès dans la connaissance des molécules. Les points essentiels à prendre en compte sont les suivants:

1. Les médicaments inclus dans la combinaison doivent avoir un effet au moins additif et de préférence synergique. Ceci a été documenté pour les associations zidovudine-didanosine ou zidovudine-lamivudine, zidovudine-lamivudine, ou les analogues nucléosidiques avec les non-nucléosidiques. Inversement, l'association zidovudine-stavudine est antagoniste.
2. Les interactions pharmacocinétiques doivent aussi être prises en compte, y compris celles liées à la formulation (par ex., les préparations tamponnées de didanosine ne peuvent pas être prises simultanément à des anti-rétroviraux demandant un environnement acide pour une résorption optimale, tels l'indinavir, ou l'atazanavir. Par ailleurs, certains agents doivent être pris avec la nourriture (tenofovir, atazanavir, par ex., alors que d'autres (didanosine, indinavir, par ex.) doivent être pris sur un estomac vide. Enfin, les interactions entre médicaments eux-mêmes au niveau de leur métabolisme sont importantes (le ritonavir augmente les taux sériques des autres inhibiteurs de protéase, alors que la nevirapine et l'efavirenz peuvent accélérer le métabolisme et diminuer les taux sériques d'autres inhibiteurs).
3. Les médicaments choisis devraient l'être afin de pouvoir atteindre les différents tissus infectés. Un point important à cet égard semble être la pénétration dans le

SNC. Mais, dans l'ensemble, nous manquons encore de données cliniques détaillées à cet égard, les paramètres pharmacocinétiques n'étant pas, à eux seuls, liés au succès thérapeutique en raison, entre autres, de l'importance du métabolisme pour l'expression de l'activité des inhibiteurs nucléosidiques.

4. il convient d'éviter les associations de produits ayant un même type de toxicité (par ex. la didanosine et la zalcitabine présentent toutes deux un risque de neuropathie périphérique; la stavudine et la didanosine peuvent causer des pancréatites et de l'acidose lactique). Cette situation risque en effet de conduire le patient à diminuer les doses, ce qui crée un risque de résistance.
5. la facilité d'observance de la thérapie par une diminution du nombre de comprimés à prendre est également un point important.
6. la combinaison doit tenir compte de la capacité du virus HIV-1 de développer une résistance à chacun des composés mis en œuvre. On peut ainsi craindre l'émergence rapide de résistance si un des composés inhibe de façon incomplète la réplication virale.
7. enfin, et surtout, la situation propre de chaque patient doit être prise en considération. Ceci concerne la prédisposition à développer des signes d'intolérance ou de toxicité, la capacité du patient de suivre le régime médicamenteux proposé, et la présence d'autres pathologies (éventuellement liées à l'état d'immunodépression) qui peut imposer l'administration d'autres médicaments.

On comprend que les recommandations thérapeutiques sont susceptibles d'évoluer rapidement.

En 2006, on peut proposer les règles suivantes:

1. inhibiteurs d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse entre eux:

zidovudine-lamivudine, stavudine-lamivudine, tenofovir-lamivudine, zidovudine-didanosine, didanosine-lamivudine (dans toutes ces associations, l'emtricitabine peut remplacer la lamivudine).
2. combinaison d'inhibiteurs nucléosidiques avec un inhibiteur de protéase: une association de deux inhibiteurs avec un inhibiteur de protéase semble optimal, sans grande différence entre ces derniers pour des patients naïfs; chez les patients ayant déjà été exposés à un traitement, l'association de ritonavir) un autre inhibiteur de protéase semble améliorer les résultats (par effet d'inhibition du métabolisme).

3. combinaisons incluant un inhibiteur non nucléosidique de transcriptase inverse: deux inhibiteurs nucléosidiques avec un inhibiteur non-nucléosidique peuvent donner des résultats semblables à ce qui serait obtenu avec deux inhibiteurs nucléosidiques et un inhibiteur de protéase. Ceci a été particulièrement bien observé pour l'éfavirenz (combinaison efavirenz-zidovudine-lamivudine).

Tous les médicaments sélectionnés doivent être inclus dans la combinaison dès le début du traitement (l'addition séquentielle augmentant fortement le risque de résistance).

L'observance étant un élément essentiel, il exige une grande collaboration entre tous les acteurs. S'il est nécessaire de supprimer un des médicaments (pour intolérance, par ex.), l'ensemble de la combinaison doit être revue et une nouvelle combinaison complète mise en place, toujours pour éviter l'émergence de résistance.

L'association de 2 inhibiteurs nucléosidiques seulement n'est plus recommandée en première intention, sauf si l'observance d'un traitement plus complet n'est pas garantie ou si la charge virale est faible et diminue rapidement.

Les monothérapies sont à déconseiller totalement, sauf pour la prophylaxie de la transmission materno-foetale (situation dans laquelle une bithérapie AZT/3TC devient de plus en plus la règle).

Une fois le traitement entamé, le but doit être d'obtenir des taux HIV-1 RNA inférieurs aux limites de sensibilité des méthodes les plus performantes. En effet, le maintien d'une charge virale significative contribue à épuiser le système immunitaire. Si le traitement ne permet pas de réduire la charge virale en deçà de 50 copies/mL endéans les 6 premiers mois de thérapie, le traitement doit être revu.

Les facteurs prédictifs d'un échec sont une réponse faible endéans les 8 premières semaines, le maintien d'une immunodéficience, une charge virale élevée, un taux de CD4 abaissé, un traitement antiviral préalable, la non-observance du traitement.

En cas de succès, le traitement complet doit être poursuivi de façon indéfinie (en effet, du virus infectieux a pu être isolé de patients recevant une thérapie combinée efficace même si les taux RNA HIV-1 ont été maintenus à de valeurs indétectables (< 50 copies/mL avec les méthodes actuelles) pendant plusieurs années !).

4. TRAITEMENT DE DEUXIEME INTENTION

Plusieurs circonstances peuvent conduire à changer le traitement en cours:

- toxicité ou intolérance
- réponse virologique non optimale
- échec du traitement
- évolution du nombre de CD4 non parallèle à celle du nombre de copies d'ARN viral.

Toxicité: si elle peut être attribuée à un médicament précis, il faut le remplacer par un médicament ayant les mêmes propriétés antivirales; si ce n'est pas possible, il vaut mieux changer tout le traitement.

Réponse inadéquate: si le patient est sous bithérapie, on ajoutera un inhibiteur de protéase, en changeant simultanément au moins un des deux inhibiteurs nucléosidiques. Si le patient est sous trithérapie, on essaiera de changer les médicaments, de remplacer l'inhibiteur de protéase par un inhibiteur non nucléosidique ou d'ajouter ce dernier à une autre association triple. Chez les patients en échec thérapeutique avéré, l'enfuvirtide peut entrer en ligne de compte, mais son prix très élevé en limite l'accès.

Dans tous les cas, le but du changement de thérapie doit être d'amener le taux de RNA HIV-1 en dessous des limites de détection. Si ce ci n'est pas possible, il convient, néanmoins, de l'abaisser au maximum en raison du bénéfice clinique attendu.

L'espoir de rétablir une sensibilité normale du virus par l'arrêt de la thérapie est, malheureusement, contrebalancé par la chute rapide des CD4+ après cet arrêt, ce qui entraîne la réapparition du syndrome d'immunosuppression chez la plupart des patients.

5. TRAITEMENT PREVENTIF

5.1. Traitement de la transmission foeto-maternelle

La transmission foeto-maternelle constitue la première cause de contamination des enfants. La prévention par l'AZT pendant la grossesse et la suppression de l'allaitement réduisent considérablement ce risque.

Si la mère nécessite un traitement au cours de la grossesse (voir point 2), il faut garder à l'esprit que tous les inhibiteurs nucléosidiques comportent un risque de toxicité pour le fœtus tandis que les inhibiteurs de protéases pourraient entraîner des effets indésirables chez le nouveau-né (calculs rénaux, hyperbilirubinémie). On prescrira généralement deux inhibiteurs nucléosidiques (zidovudine-lamivudine; zidovudine-didanosine) auxquels on ajoutera éventuellement un inhibiteur de protéase après le troisième mois de grossesse.

Si la mère était traitée avant sa grossesse, on continuera le traitement en le modifiant si nécessaire (introduction de zidovudine à la place d'un autre inhibiteur nucléosidique; addition d'un inhibiteur de protéase).

5.2. Prévention lors d'une exposition accidentelle à un matériel contaminé

Le traitement doit être administré le plus rapidement possible et sera poursuivi 4 semaines; une surveillance clinique et biologique sera toutefois maintenue plus longtemps. On donnera une association puissante, c'est-à-dire deux inhibiteurs nucléosidiques et un inhibiteur de protéase, de préférence la combinaison zidovudine-lamivudine-indinavir, en raison de sa relativement bonne tolérance et de ses interactions médicamenteuses limitées.

HÉPATITE C

Prévalence et Pathogénie

Les formes chroniques de l'hépatite C contribuent pour environ 25 à 40 % de toutes les formes chroniques de maladies hépatiques. Initialement, l'hépatite C a été reconnue chez les personnes transfusées, mais l'amélioration des techniques de diagnostic a permis de prendre conscience de l'ampleur du niveau de l'infection. Celui-ci se situe aux environs de 100.000 personnes en Belgique (sur base d'extrapolations de données de diagnostic sérologique). De ce chiffre, environ seulement 20.000 sont diagnostiqués cliniquement, et la plupart des cas évoluent de façon quasi-asymptomatique. Les cas qui demandent une intervention thérapeutique sont les patients atteignant l'âge de 30-50 ans et qui présentent un niveau modéré de dysfonction hépatique. On en estime le nombre à environ 2.000 en Belgique.

Critères de décision thérapeutique

Le traitement actuel (interférons et ribavirine) est lourd et associé à de nombreux effets indésirables (voir section pharmacologie). Il ne sera donc entrepris que chez les patients qui, à la fois, le justifient d'un point de vue microbiologique, et d'autre part en acceptent les inconvénients. L'observance étant un élément essentiel du succès, le dernier point est particulièrement important.

En fonction de ces points, les éléments suivants doivent être pris en considération:

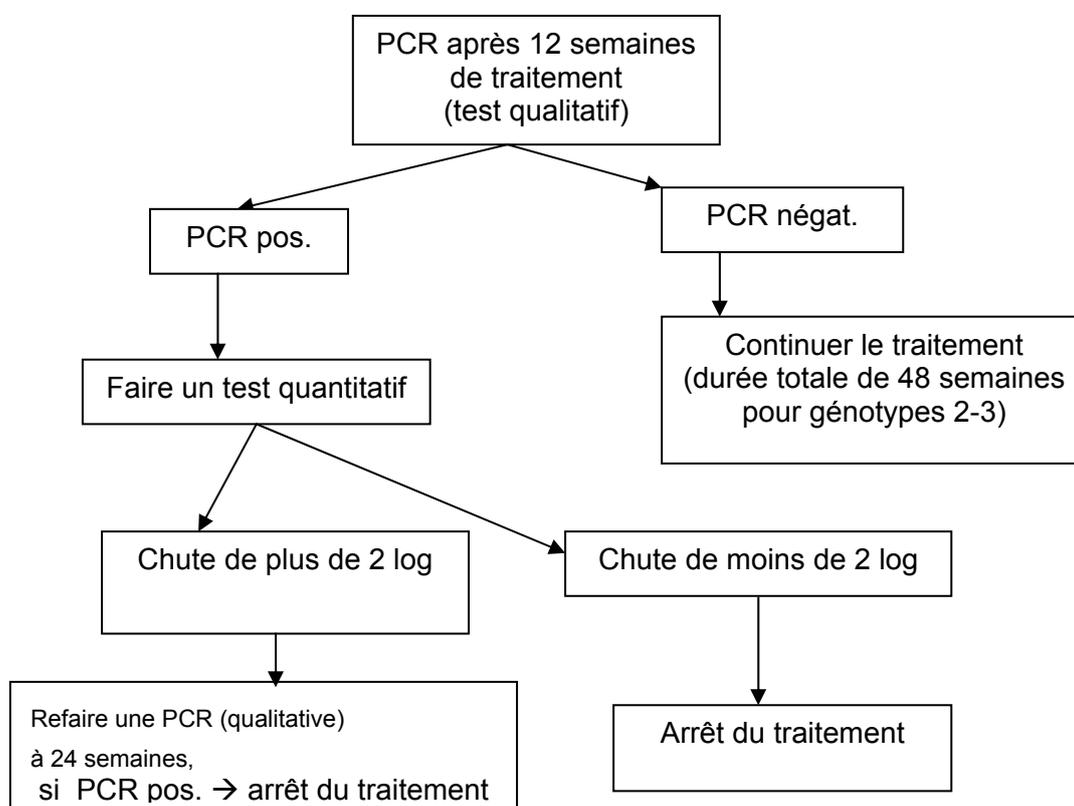
1. Le génotype viral est un facteur prédictif important de la réponse thérapeutique. Les génotypes 2-3 tendent à répondre rapidement (24 semaines) tandis que les autres génotypes peuvent demander un traitement plus long (48 semaines).
2. Le niveau d'altération histologique du foie (nécrose et inflammation, fibrose) constitue un élément important en ce qui concerne la nécessité de traiter. On considère que le traitement est indiqué pour des adultes atteints d'hépatite C chronique histologiquement prouvée avec un score de cirrhose qui ne dépasse pas le grade A selon l'index de Child-Pugh, des transaminases élevées et un ARN-VHC sérique positif (test qualitatif).
3. En ce qui concerne la réponse virale, on sait que les patients pour lesquels il n'est pas possible d'obtenir une réduction $\geq 2 \log_{10}$ de la charge virale au cours des 12 premières semaines de traitement (mesurée par le taux de HCV RNA) n'évolueront pas favorablement. Ce critère a, dès lors, été utilisé dans de nombreux pays, y compris la Belgique, pour décider de la continuation ou de l'arrêt de la thérapie.

4. globalement, les effets indésirables des interférons sont diminués par l'usage de leurs dérivés pégylés.

Mise en œuvre du traitement

L'ensemble des éléments exposés ci-dessus a conduit à adopter les mesures suivantes:

- utilisation préférentielle des interférons pégylés en association avec la ribavirine pour tous les génotypes (sauf en cas d'intolérance à la ribavirine)
- adoption des schémas de traitement et d'interruption de traitement suivants:



Populations spéciales

Enfants: le progression vers les stades de fibrose et de cirrhose est rare. Malheureusement, les essais cliniques sont limités et les interférons n'ont pas d'indications pour les enfants. L'efficacité semble néanmoins bonne.

Hépatite C aiguë: le traitement par des doses conventionnelles d'interféron pégylé et de ribavirine est efficace et recommandé et efficace

Transplantation hépatique: cette situation, nécessitée par l'état avancé de cirrhose, est difficile car le foie transplanté s'infecte toujours, la tolérance aux médicaments est réduite, et la progression vers la cirrhose rapide.

Co-infection par le virus HIV: la réponse immédiate aux traitements standards est normale, mais la probabilité de réponse à long terme est abaissée en comparaison avec les sujets immunocompétents. La ribavarine peut potentialiser la toxicité des autres analogues nucléosidiques.

Hépatite B

Prévalence et Pathogénie

L'hépatite B est considérée comme une des infections les plus importantes au plan mondial. La Belgique est néanmoins un pays ayant un faible taux endémique de l'hépatite, mais la prévalence serait néanmoins sur base d'une analyse sérologique de donneurs de sang en Flandre, de 7.6 % infectés ou ayant été infectés par l'hépatite B. La prévalence de porteurs actifs serait de 0.7 % des donneurs de sang potentiels. L'hépatite B se transmet dans 40 % des cas par transmission sexuelle et, dans 15 à 20 % des cas, par usage de seringues (drogues intraveineuses).

Critères de décision thérapeutique

Le but de la thérapie est de prévenir la progression des lésions cliniques et histologiques, ce qui implique l'éradication, ou a tout le moins, la suppression du potentiel de multiplication du virus HBV jusqu'à un niveau inférieur au seuil causant des altérations hépatiques (10^3 - 10^4 virions/mL).

Les patients éligibles sont ceux dont le taux de HBV DNA est $\geq 10^5$ to 10^6 virions/mL, ayant un taux élevé de transaminases, et une évidence d'altération histologique du foie. La présence d'anticorps anti HBeAg n'est pas nécessairement un critère déterminant.

Le succès d'une thérapie consiste en la conversion d'un porteur actif du virus en un porteur inactif (absence de réactivité antigénique [HBsAg] et nombre de copies du HBV DNA $<10^4$ - 10^5 virions/mL, persistance de taux normaux de transaminases, absence ou impact limité d'activité nécro-inflammatoire hépatique). Les patients avec signes importants de nécrose hépatique et/ou hépatite décompensée ne sont pas éligibles pour une thérapie par les interférons mais peuvent bénéficier des analogues de nucléotides.

Mise en œuvre du traitement

L'interféron alpha montre une influence nette sur l'histoire naturelle de l'hépatite B chronique active (patients Ag HBe positif), mais ce traitement est difficile en raison des effets secondaires (l'introduction des interférons pégylés, en cours en Belgique, est susceptible d'améliorer cette situation). Un élément important influençant la réponse thérapeutique est le génotype du virus HBV génotype (les types A et B donnant lieu à des réponses plus soutenues que les génotypes C ou D), mais cette influence est moins nette que pour l'hépatite C. Le traitement par l'interféron n'entraîne pas de résistance cliniquement significative et peut être limité à 48 semaines.

Par ailleurs, la lamivudine représente un traitement plus aisé à mettre en œuvre mais doit être poursuivi pendant plusieurs années. En cas de résistance, un traitement par l'adéfovir peut être envisagé.

En fonction de ces considérations, les attitudes suivantes sont proposées par les sociétés scientifiques:

- les patients avec des transaminases normales et un taux de HBV DNA $<10^5$ virions/mL (porteurs inactifs) ne sont pas éligibles;
- tous les autres patients sont éligibles, sans prise en considération du taux d'anticorps (HBeAg), mais ceux avec une élévation modérée des transaminases ne donneront probablement pas lieu à une réponse durable.
- pour les patients éligibles, la lamivudine (100-150 mg/jours) représente le traitement de première intention, mais ce traitement doit être poursuivi pendant 5 ans ou davantage.
- L'adéfovir (10 mg/jours) peut être utilisé en cas de résistance à la lamivudine et semble n'induire que peu ou pas de résistance, ce qui peut présenter un avantage dans le cadre d'une thérapie de longue durée. Une surveillance de la fonction rénale est cependant indispensable.
- les interférons sont réservés aux groupes les plus susceptibles d'y répondre de façon importante, à savoir les patients à transaminases élevées et à taux d'HBV DNA bas, et ceux pour lesquels un traitement relativement court (48 semaines) est indispensable. Le nombre de patients éligibles semble cependant très faible car ces populations répondent bien à la lamivudine et à l'adéfovir et les interférons entraînent un grand nombre d'effets indésirables. Le nombre de patients semble donc très limité (une centaine en Belgique).

Populations spéciales

Femmes enceintes: la sécurité d'usage n'a pas été établie, mais l'expérience actuelle avec la lamivudine ne montre pas d'effet inacceptable (sans que pour autant la lamivudine empêche la transmission de la mère à l'enfant). Il n'y a pas de données à propos des autres agents.

Transplantation hépatique: les premiers essais cliniques de la lamivudine chez les transplantés hépatiques ont donné lieu à une émergence rapide de résistance. L'addition de l'adéfovir a permis de résoudre ce problème.

Co-infection avec le virus HIV: ces patients tendent à présenter des taux élevés de HBV DNA et davantage de lésions histologiques, mais une augmentation faible des transaminases. Les interférons ne sont pas efficaces chez ces patients qui sont, le plus souvent, fortement immunocompromis (ce qui, indirectement, soutient l'hypothèse d'un rôle important des défenses de l'hôte dans l'action antivirale des interférons). La lamivudine apparaît comme un médicament de choix, en raison de son usage déjà bien établi comme agent anti-HIV, mais donnée à la dose de 150 mg deux fois par jour (comme recommandé pour le traitement de l'hépatite B), elle entraîne aisément des résistances du virus HIV pour lequel la dose est de 300 mg/jour). L'adéfovir apparaît donc ici comme une alternative intéressante, vu son faible pouvoir d'induction de résistance.