

Pharmacologie des antiviraux

DCEM 1

Rodolphe Garraffo

Généralités (1)

- + Difficultés de la thérapeutique antivirale
 - ⦿ Virus: parasites intracellulaires obligatoires
- + Molécules actives contre les virus:
 - ⦿ Antiseptiques et désinfectants, antiviraux
- + Ce sont des virostatiques (et non virucides), n'agissent qu'au moment de la réplication
- + On ne peut agir sur les virus en **phase de réplication active** (ou au moment des récurrences), pas dans leur phase latente
- + Les signes cliniques n'apparaissent qu'après importante multiplication des virus (rougeole, grippe, HIV, etc)

Généralités (2)

- ❑ Les molécules antivirales utilisées en clinique sont des médicaments virostatiques qui bloquent la multiplication intracellulaire des virus sans éradiquer l'infection virale latente.
- ❑ Les antiviraux sont utilisés pour le TRT curatif de diverses infections virales en phase aiguë ou chronique quand elles s'associent à une réplication virale, et dans des cas particuliers pour la prévention de telles infections.
- ❑ On ne peut concevoir de produire et tester des molécules antivirales sans définir et quantifier leur activité cytotoxique, parallèlement à leur activité antivirale.

Les cibles de la chimiothérapie antivirale

- ❑ Toutes les étapes du cycle de multiplication intracellulaire d'un virus où participent des éléments strictement viraux représentent une cible potentielle pour les antiviraux
- ❑ La spécificité de l'action pharmacologique est la pierre angulaire du traitement
- ❑ Exemple du VIH où l'on observe une multiplication des cibles

Cibles du traitement

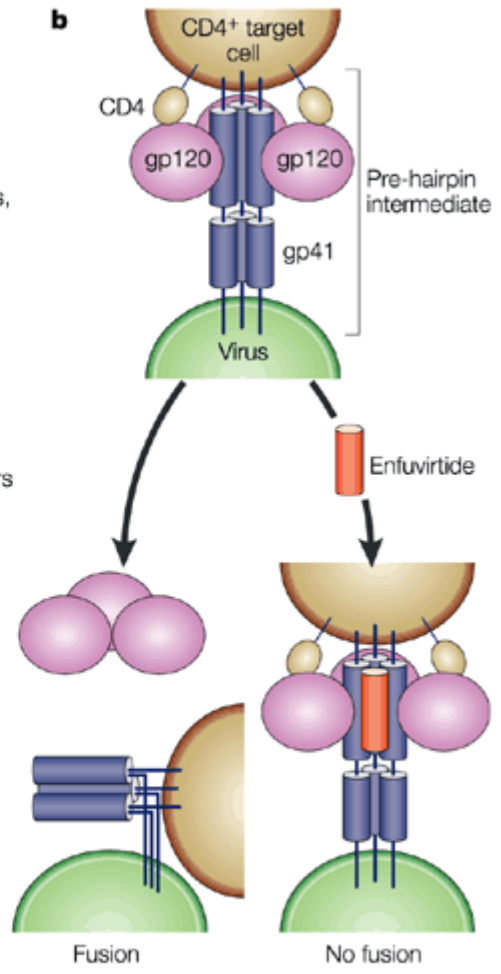
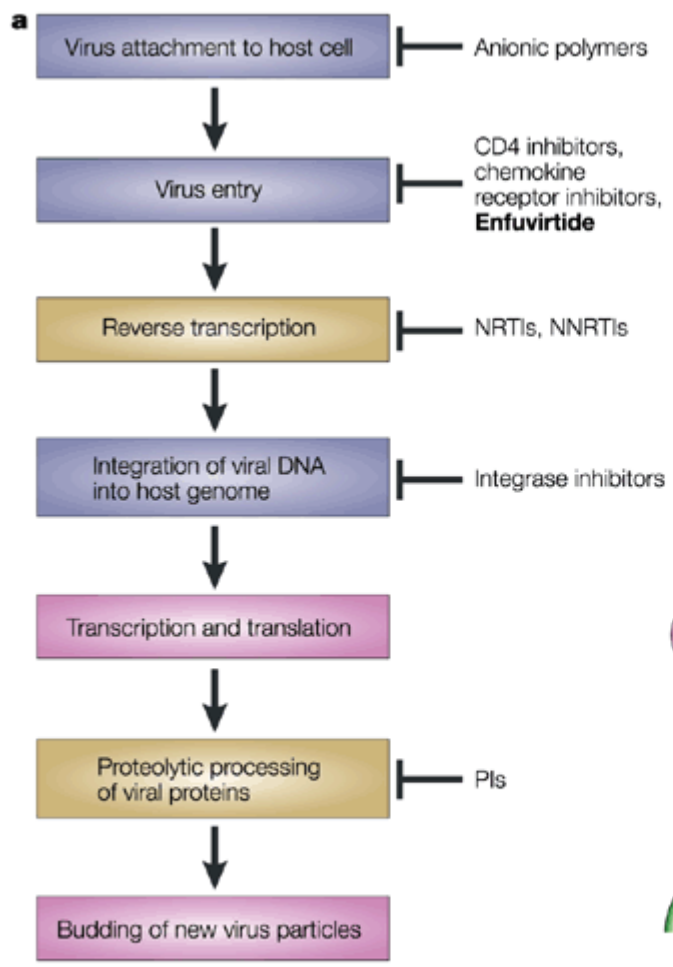


- Empêcher le virus d'entrer dans la cellule
- Empêcher le virus de s'intégrer au génome de la cellule et/ou d'utiliser la machinerie de la cellule
- Empêcher le virus de se répliquer (faire son propre ADN/ARN) (acyclovir, valacyclovir, foscarnet)
- Empêcher de créer les protéines nécessaires à l'assemblage des nouveaux virions
- Empêcher les virions de sortir de la cellule (oseltamivir)

Médicaments anti-viraux

Médicament	Virus	Classe	Cible
Vidarabine	Herpesviruses	Nucleoside analogue	Virus polymerase
Acyclovir, valacyclovir	Herpes simplex (HSV)	Nucleoside analogue	Virus polymerase
Gancyclovir, valganciclovir	Cytomegalovirus (CMV)	Nucleoside analogue	Virus polymerase (needs virus UL98 kinase for activation)
Nucleoside-analog reverse transcriptase inhibitors (NRTI): AZT (Zidovudine), ddI (Didanosine), ddC (Zalcitabine) d4T (Stavudine) 3TC (Lamivudine)	Retroviruses (HIV)	Nucleoside analogue	Reverse transcriptase
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI): Nevirapine, Delavirdine	Retroviruses (HIV)	Nucleoside analogue	Reverse transcriptase
Protease Inhibitors: Saquinavir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir	HIV	Peptide analogue	HIV protease
Ribavirin	Broad spectrum: HCV, HSV, measles, mumps, Lassa fever	Triazole carboxamide	RNA mutagen
Amantadine / Rimantadine	Influenza A strains	Tricyclic amine	Matrix protein / haemagglutinin
Relenza and Tamiflu	Influenza strains A and B	Neuraminic acid mimetic	Neuraminidase Inhibitor
Interferons	Hepatitis B and C	Protein	Cell defense proteins activated

Mécanismes d'actions des ARV



Nature Reviews | Drug Discovery

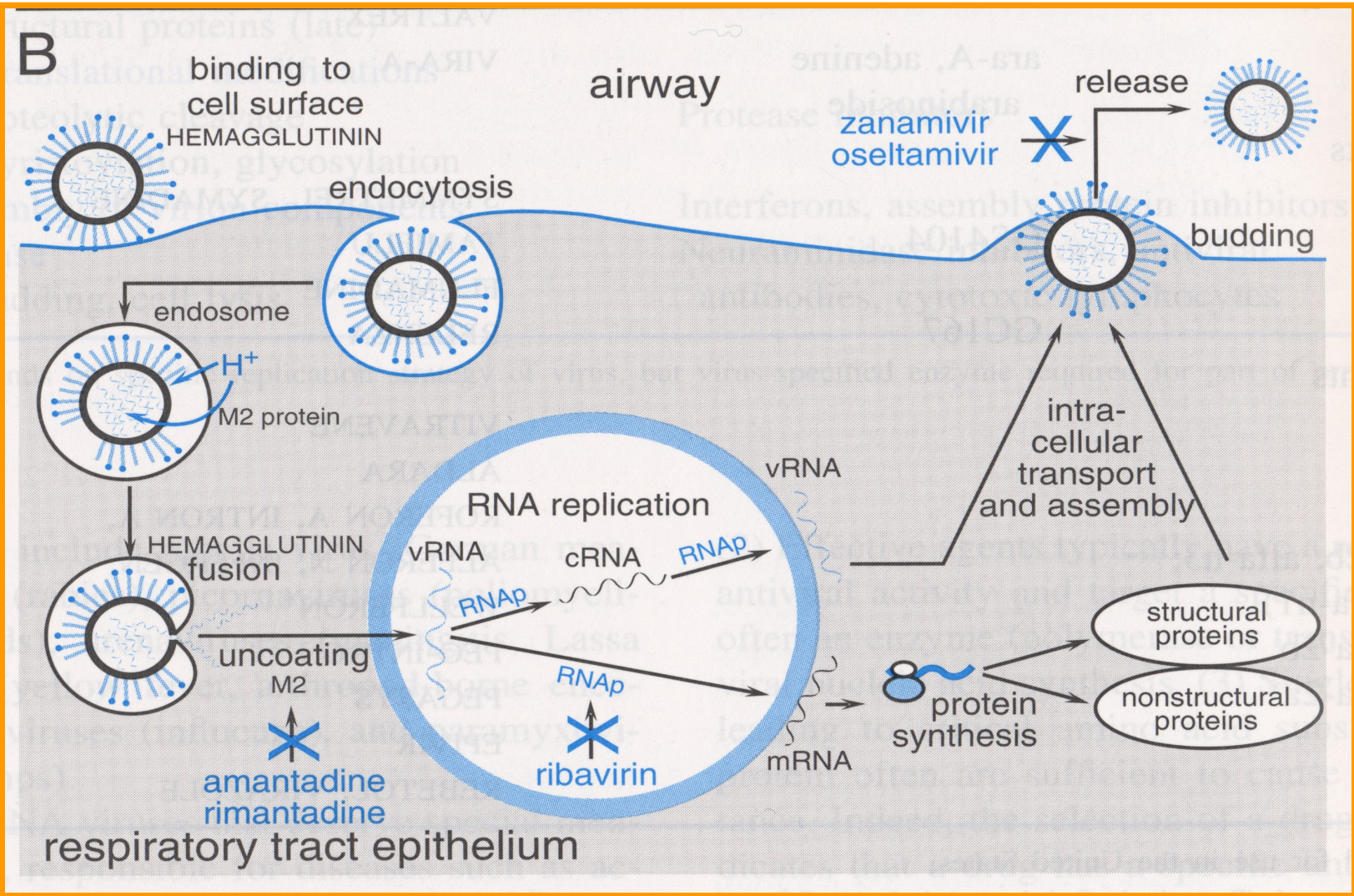
R.Garraffo, DCEM1 - 2010

D'autres antiviraux actifs sont utilisés sur d'autres virus que le VIH

■ Ils agissent également à différentes étapes du cycle de multiplication viral:

- Décapsidation
- Inhibiteurs des enzymes virales nécessaires à la synthèse des acides nucléiques viraux
- Étapes tardives du cycle de multiplication virale

Réplication de influenza (virus à ARN)



Décapsidation:

Amantadine (Mantadix^R)

Rimantadine (Roflual^R)

Inhibent l'activité de la pompe à protons de la protéine M2 des virus de la grippe de type A:

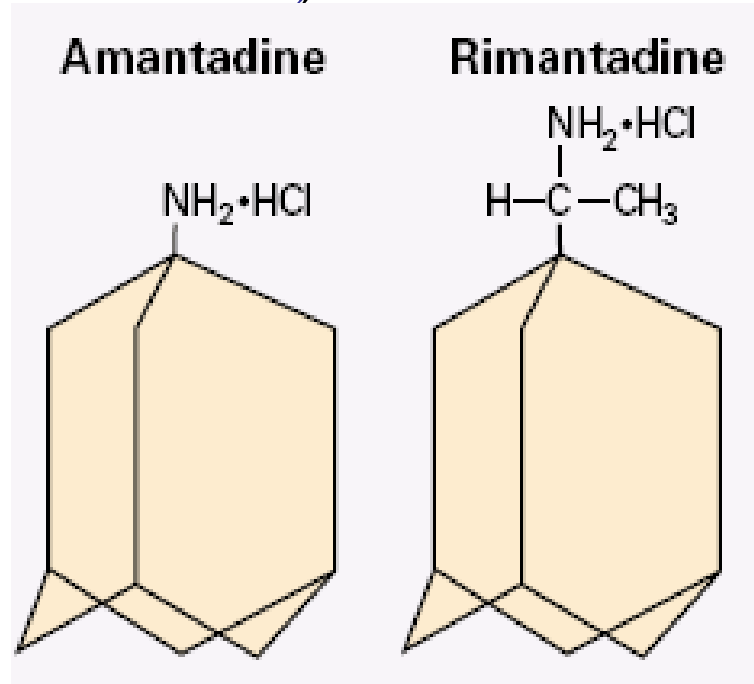
empêchent l'acidification des virions nécessaire à leur décapsidation

Peu utilisés en pratique: toxicité

Anti-influenza (antigrippaux)

Amantadine

- Inhibition de la réplication virale (inhibition de la décapsidation du génome viral)
- anti-influenza A : prévention
- neurotoxicité (hautes doses)



Anti-influenza.

Oseltamivir (Tamiflu^R) / zanamivir (Relenza^R)

- inhibiteurs de la neuraminidase : inhibition du relargage des virus d'une cellule infectée, agrégation de virus à la surface cellulaire.
- efficaces contre influenza A
- oseltamivir = promédicament dont le principe actif = carboxylate d'oseltamivir (biotransformé par estérases hépatiques)
- oseltamivir : biodisponibilité ~ 75 %
- zanamivir : biodisponibilité < 2%

Inhibiteurs des ADN polymérase virales

➤ Analogues nucléosidiques à activité antiherpétiques

Aciclovir **Zovirax**®

et son promédicament le valaciclovir **Zelitrex**®

HSV, VZV

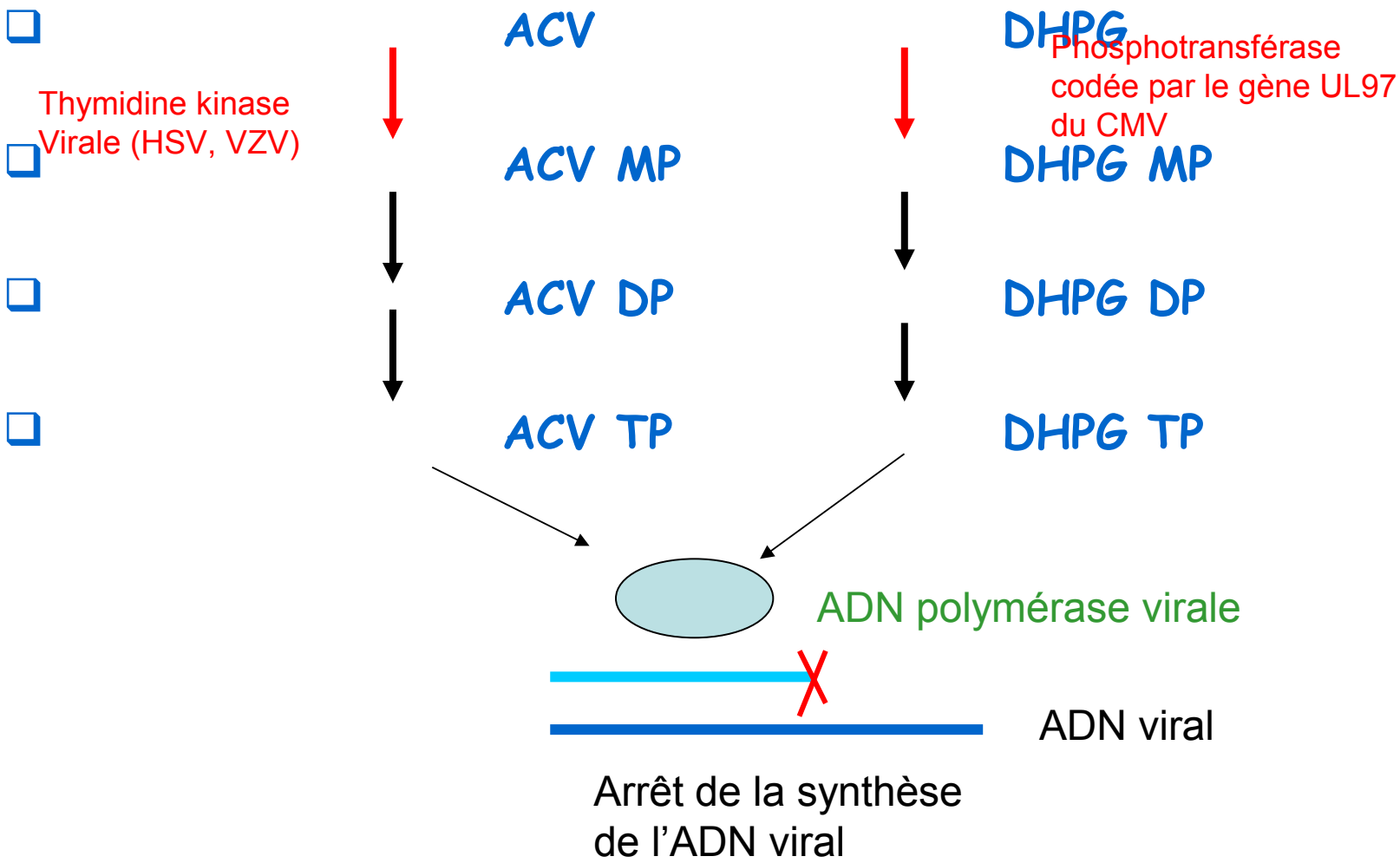
Penciclovir et son promédicament le famciclovir **Oravir**®

HSV, VZV

Ganciclovir DHPG **Cymévan**®

CMV, HSV, HHV6

Mécanisme d'action des analogues de nucléosides à activité antiherpétique



Aciclovir : analogue nucléosidique de la guanine

- **Mécanisme d'action:**

Phosphorylation (par thymidine kinase virale)

→ aciclovir triphosphate, compétition avec guanosine triphosphate

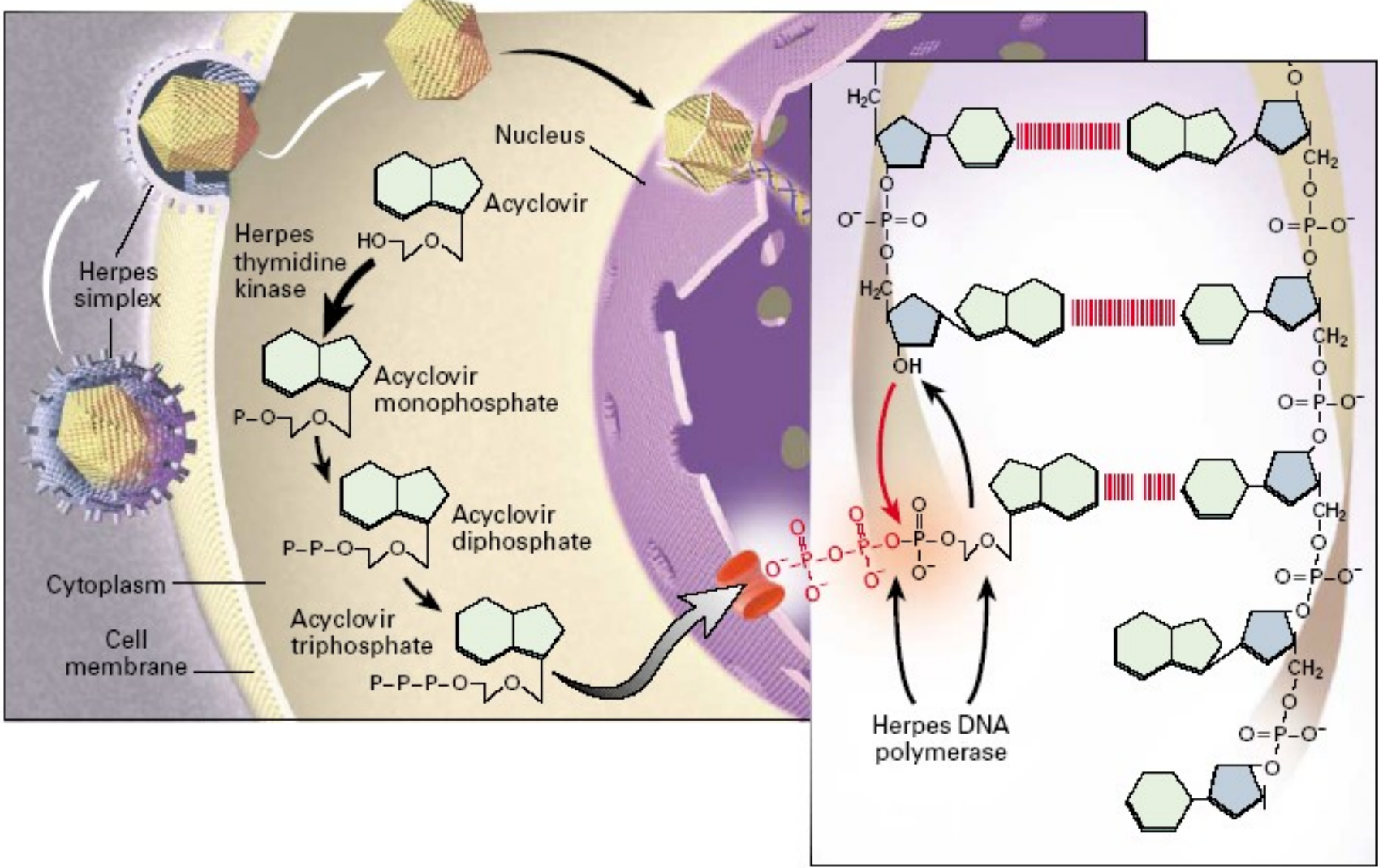
→ incorporation dans ADN viral

→ inhibition ADN polymérase virale, terminaison de la chaîne

- **Spécificité aciclovir:**

Affinité pour thymidine kinase virale >>>>thymidine kinase mammifère

Acyclovir : mécanisme d'action



Valaciclovir (Zélitrex[®]): une prodrogue

- ❑ Transformé en aciclovir après absorption
- ❑ Spectre: Herpes simplex, VZV, CMV
- ❑ Empêche la réplication du virus de manière aussi efficace qu'ACV mais avec une posologie simplifiée (Infections à herpès, zona, prophylaxie de CMV chez les patients immunodéprimés)
- ❑ Meilleure activité PO que l'aciclovir, prise moins fréquente du fait de sa biodisponibilité améliorée.

Autres analogues nucléos(t)idiques

- ganciclovir: analogue nucléotidique de la guanine
- cidofovir : analogue nucléotidique de la cytidine
- idoxuridine : analogue iodiné de la thymidine

Indications thérapeutiques

- gingivostomatite herpétique
- herpès génital récurrent
- encéphalite herpétique
- kératoconjonctivites
- zona/varicelle

surtout chez patients immunodéprimés

Ganciclovir

- Spectre: CMV
- Empêche la réplication du virus
- **Traitement et prophylaxie de rétinite à CMV, après transplantation**
- Mauvaise activité orale car biodisponibilité très faible (valganciclovir)
- **Toxicité ++ (perfusion et effets sur la formule sanguine)**

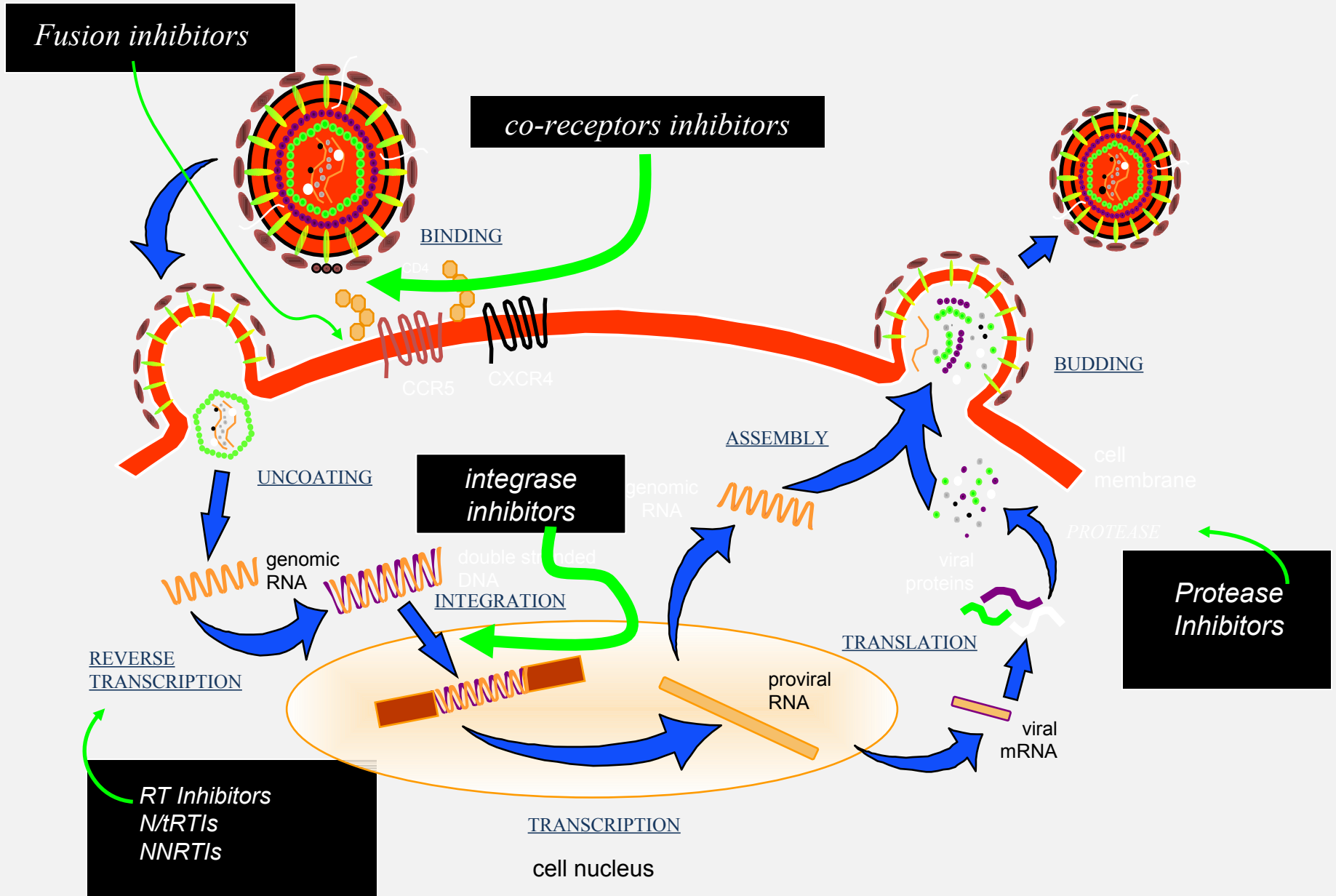
Ganciclovir/valganciclovir

- Valganciclovir = prodrogue du ganciclovir \Rightarrow \uparrow biodisponibilité du ganciclovir de 5-6 à 60 %
- Élimination par voie rénale sous forme inchangée
- Demi-vie d'élimination : 4-8 heures
- Diminution de la posologie si insuffisance rénale
- Risque d'échec semble augmenté si $C_{min} < 0.6$ mg/L (Piketty 2000)

Ganciclovir : effets indésirables

- Tératogène chez l'animal \Rightarrow déconseillé chez la femme enceinte
- Toxicité hématologique : leuconéutropénie – anémie – thrombopénie
- Troubles digestifs (diarrhées, nausées...)
- Troubles SNC (céphalées, confusion, paresthésies...)

HIV CYCLE



Le CD4, principale cible du virus

- ✱ VIH = Forte affinité pour les récepteurs CD4 des lymphocytes T CD4
- ✱ Lymphocyte T CD4 > 90 % des cellules infectées
- ✱ Réplication virale intense : 1 à 10 milliards de virus formés par jour

Les inhibiteurs de la transcriptase inverse : INTI et INNTI

2 types d'inhibiteurs de la transcriptase inverse :

- ✱ **Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) :**
 - Empêchent l'incorporation des nucléosides naturels dans l'ADN viral
- ✱ **Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) :**
 - Se fixent sur le site actif de la transcriptase inverse bloquant ainsi la rétrotranscription

Mode d'action : Empêchent la transformation de l'ARN (monobrin) viral en ADN (monobrin) proviral

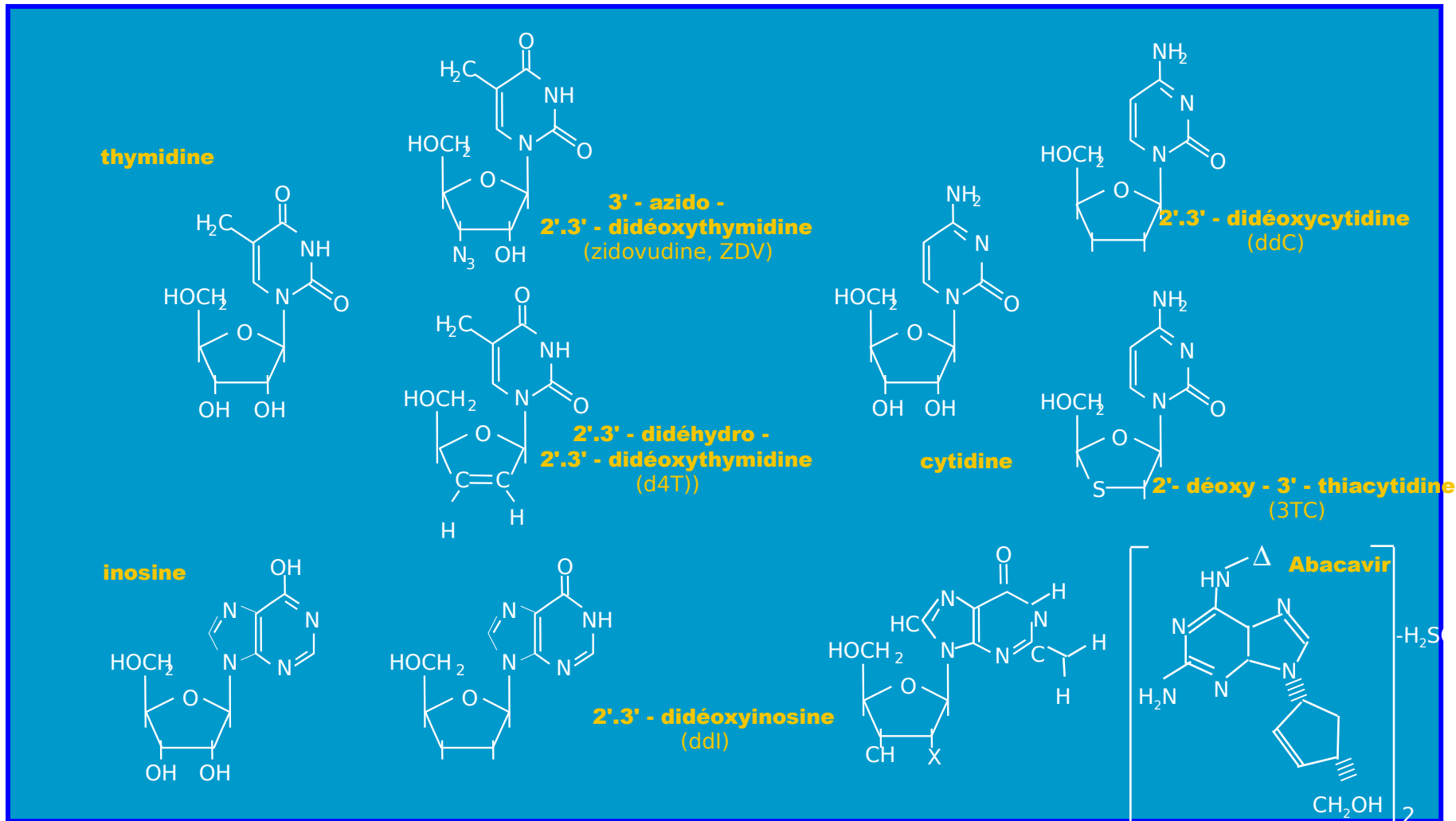
Les inhibiteurs de la transcriptase inverse : INTI et INNTI

Mécanisme d'action :

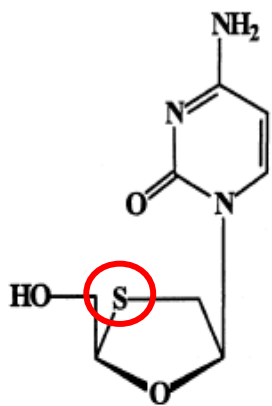
- Analogues nucléosidiques ou nucléotidiques
- Incorporation à la place des nucléosides ou des nucléotides naturels dans le brin d'ADN en cours de formation (inhibiteur compétitif)
- Blocage de l'élongation du monobrin d'ADN proviral.

Formation d'un ADN incomplet et incapable de s'intégrer à l'ADN humain

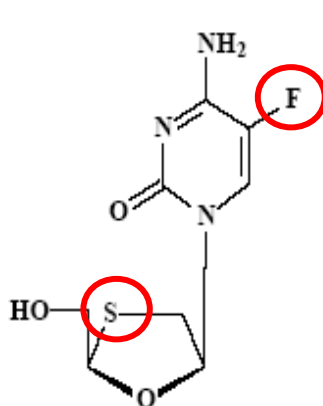
Structure des analogues nucléosidiques et structure naturelle des bases



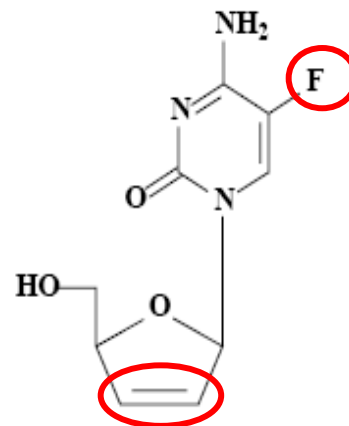
Structures chimiques des analogues nucléosidiques



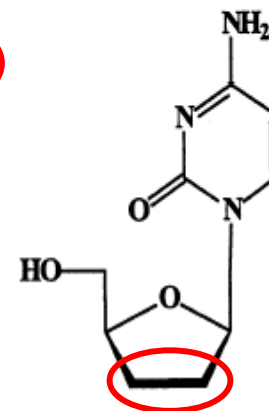
Lamivudine



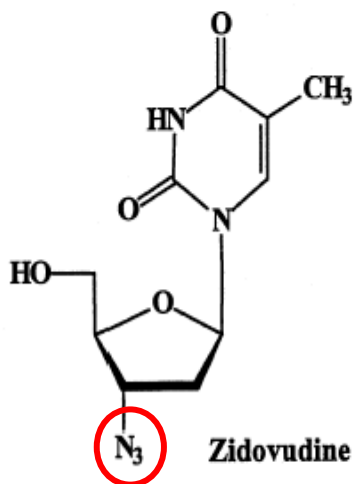
Emtricitabine ((-)-FTC, Emtriva™)



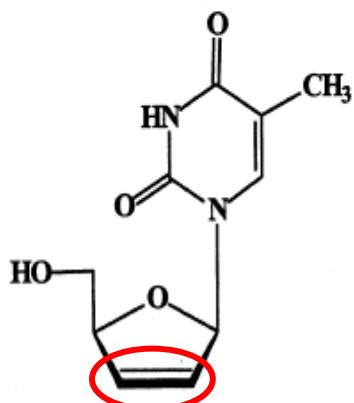
β -D-d4FC (Reverset™)



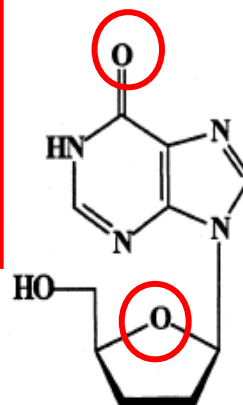
Zalcitabine



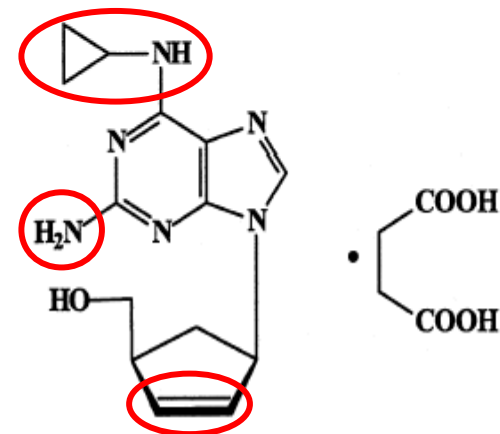
Zidovudine



Stavudine



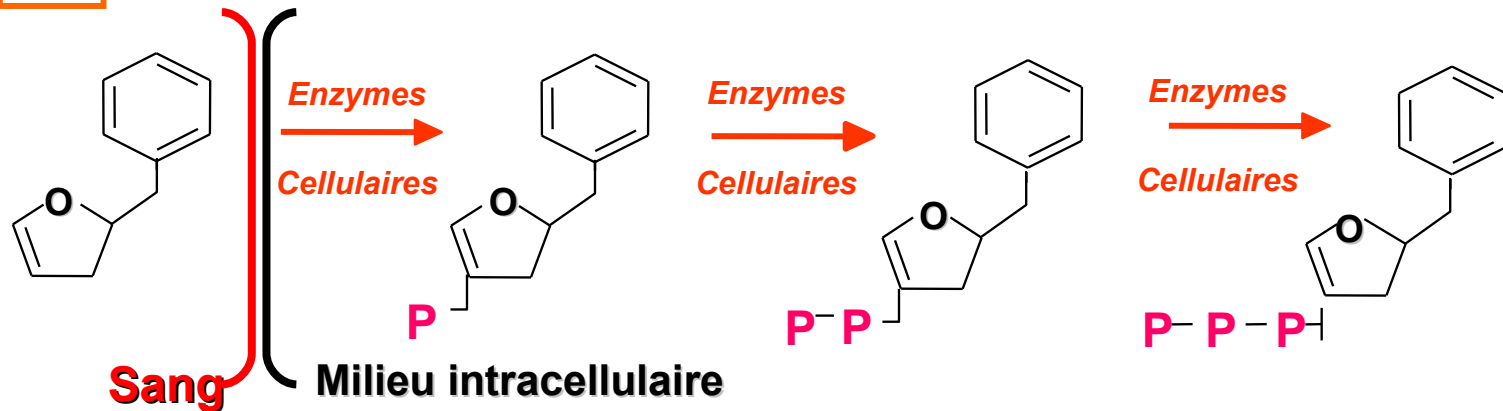
Didanosine



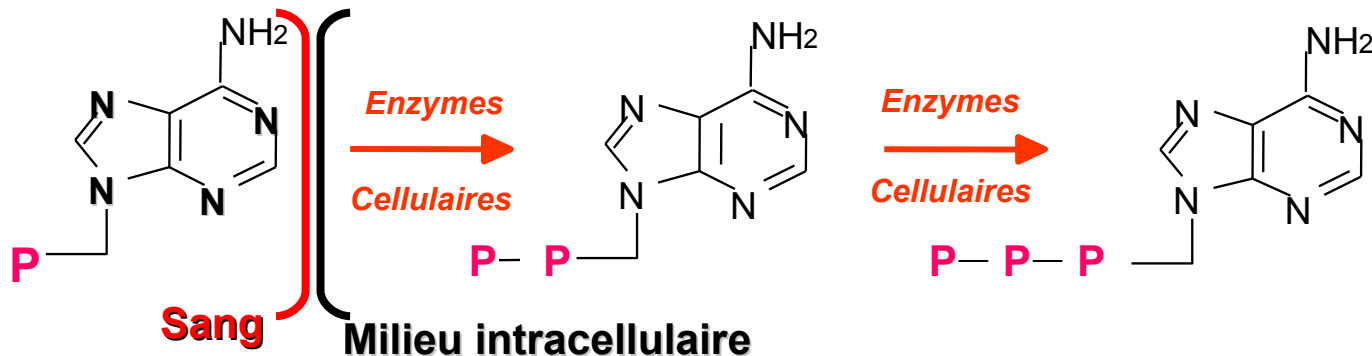
Abacavir

Activation des NRTI et des NtRTI inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH

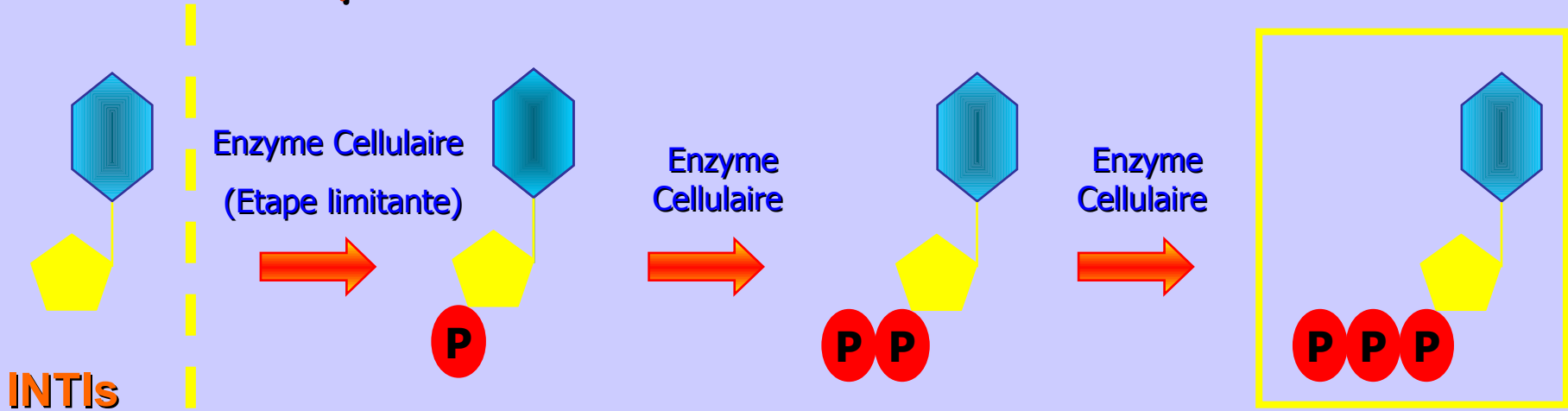
NRTI



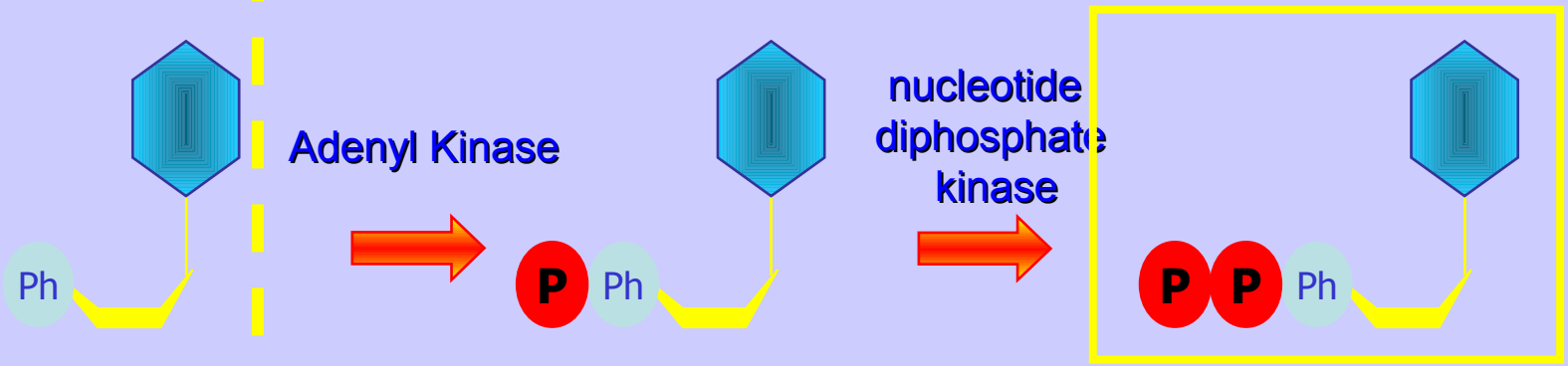
**NtRTI (ex :
ténofovir)**



Voies d'activation des analogues nucléosidiques et nucléotidiques



Anti-VIH



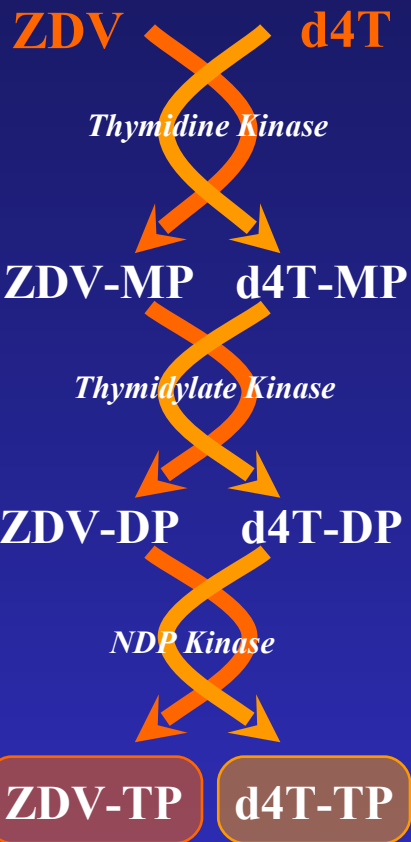
Sang

Cellules (PBMC)

Voies d'activation intracellulaires des INTI et INtTI

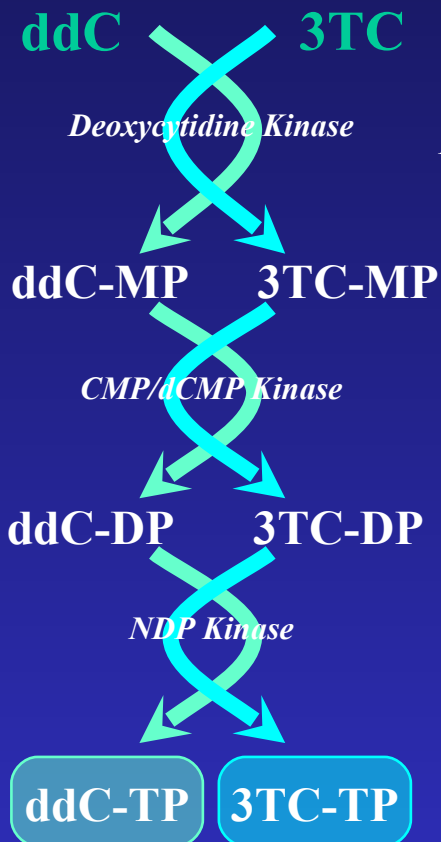
Thymidine

FLT



Cytidine

Reverset



Guanosine

ABC

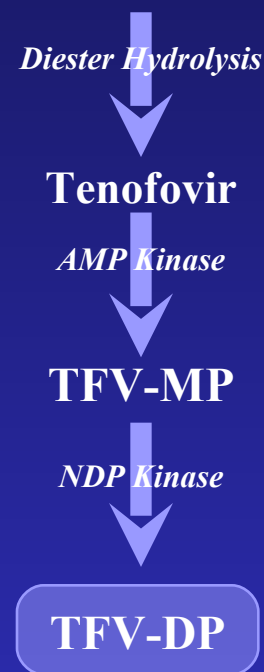


Adenosine

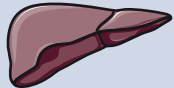






ddI



Tenofovir DF



N/NtRTIs: Données pharmacocinétiques

	PM g/mol	Oral Bioav. %	VD	Protein binding %	Plasma T/2 h	IC PPP T/2 h	Elimination (major route)
AZT	267.24	64	1.6 ± 0.6 L/Kg	< 25	0.5 - 3	7	
d4T	224.2	86.4 ± 18.2	46 ± 21	< 5	1.6 ± 0.23	7	
ddl	236.2	42 ± 12	1.08 ± 0.22 L/Kg	< 5	1.5	24	
TDF	635.52	25	1.3 ± 0.6 L/Kg	0.7-7.2	17	150	
3TC	229.3	86 ± 16	1.3 ± 0.4 L/Kg	< 36	5 - 7	25	
FTC	247.24	93	1.4 ± 0.3 L/Kg	< 4	10	39	
ABV	670.76	83	0.86 ± 0.15 L/Kg	50	1.5 ± 0.63	20	

Différence entre pharmacocinétique plasmatique de la prodrogue et pharmacocinétique intracellulaire du dérivé actif

Molécule	Demi-vie plasmatique	Demi-vie intracellulaire	Administration en 1 prise/jour
Abacavir	1-2 h	12-21 h	OUI
Didanosine	1-2 h	25-40 h	OUI
Emtricitabine	9 h	> 39 h	OUI
Lamivudine	2-3 h	15-16 h	OUI
Stavudine	1 h	7 h	NON
Ténofovir	20 h	7 jours	OUI
Zidovudine	1 h	7 h	NON

Relations concentration/efficacité des INRT

- Le plus souvent inconnue, que ce soit avec la prodrogue au niveau plasmatique qu'avec le dérivé phosphorylé au niveau intralymphocytaire
- \Rightarrow pas de concentration plasmatique « cible »
- \Rightarrow pas de recommandation de suivi thérapeutique pharmacologique a but d'efficacité (mais observance, IR, dialyse, pédiatrie, effets secondaires)

Effets indésirables des INRT : Toxicité mitochondriale

- Déplétion en ADN mitochondriale car affinité pour la γ -polymerase mitochondriale
- \Rightarrow baisse de la synthèse des protéines de la chaîne respiratoire mitochondriale
- \Rightarrow altération de la production d'ATP

Conséquences de la toxicité mitochondriale

- Troubles de la répartition des graisses (Lipoatrophie)
- Perte de poids
- Fatigue
- Hyperlactatémie
- Stéatohépatite
- Acidose lactique (rare mais très grave)

Autres toxicités des INTIs

- Zidovudine : anémie (concentration-dépendante)
- Didanosine : Pancréatite
- Abacavir : Hypersensibilité (lien avec le génotype HLA-B*5701)
- Tenofovir : tubulopathie → syndrome de Fanconi

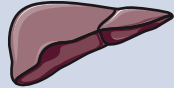


Les INNRT

- Bloquent directement la reverse transcriptase virale
- Ne nécessitent pas d'activation intracellulaire préalable
- 2 molécules sur le marché : efavirenz, nevirapine
- 1 molécule en ATU : etravirine (TMC 125)

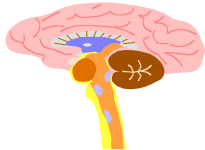
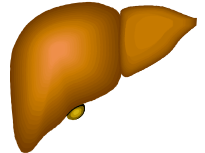
Pharmacocinétique des INNRT

- Très bonne biodisponibilité
- Elimination par métabolisme hépatique
- Cytochromes P450 2B6 et 3A4
- Longue demi-vie d'élimination (20-40 h)
- Demi-vie de l'efavirenz allongée en présence d'un polymorphisme du gène codant pour le 2B6 (fréquence + importante chez les patients d'origine africaine)
- **Nevirapine, efavirenz et etravirine sont des inducteurs enzymatiques**

NNRTIs: paramètres pharmacocinétiques

INNTI	PM g/mol	Biod. Orale (%)	VD	LP (%)	Plasma T/2 (h)	Voie pincipale d'éliminatio
EFV	315.68	nd	2.4 L/Kg	> 99	45	
NVP	266.3	93	1.21 L/Kg	60	25-30	
ETR	435.28	nd	nd	99.9	41	

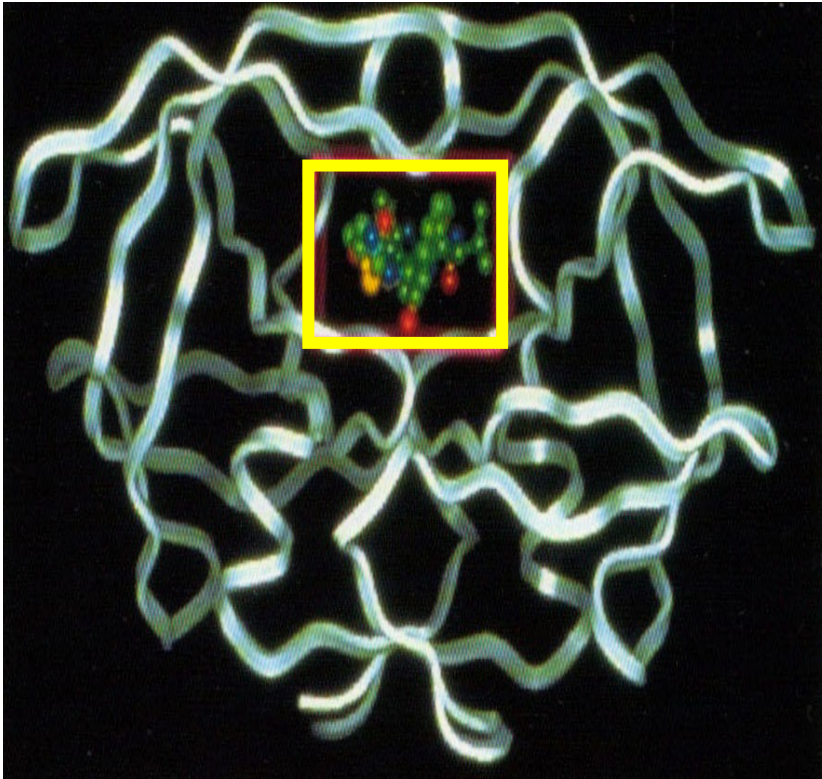
Reference Concentrations (C_{\min}) for Efficacy & Toxicity

Drug	C_{\min} (ng/mL) Efficacy	C_{\min} (ng/mL) Toxicity	
Efavirenz	1000-2200-3000*	4000	
Nevirapine	3400-4300	6000	
Etravirine		-	

Les Inhibiteurs de protéases

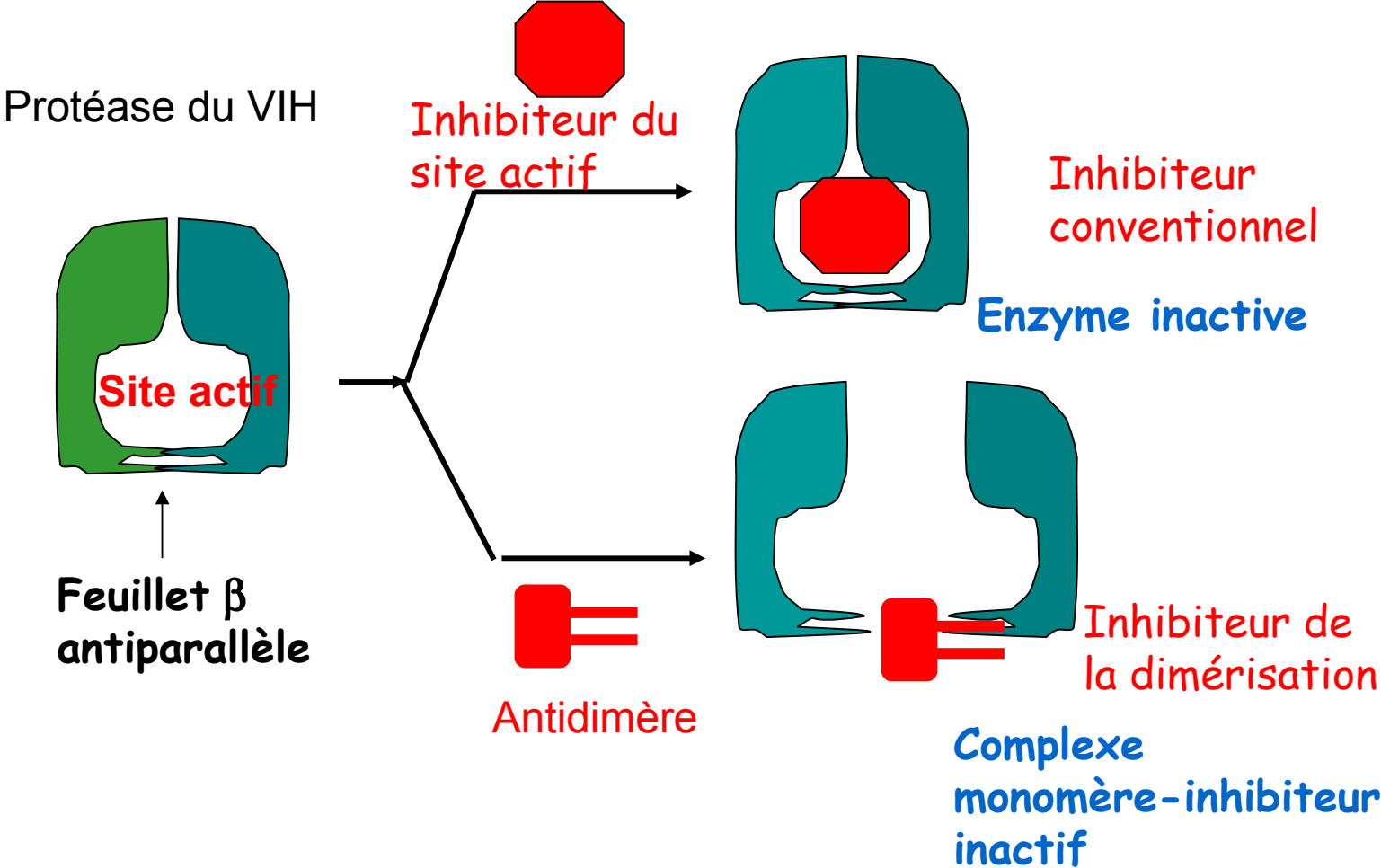
- Inhibent la protéase virale
- Ne nécessitent pas d'activation intracellulaire préalable
- 9 molécules sur le marché : amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, ritonavir, tipranavir
- 1 molécule en ATU : Darunavir (TMC 114)

Protéase et inhibiteurs

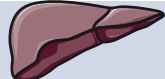










- Saquinavir-HGC, SQV-HGC (Invirase®, 1995)
- Ritonavir, RTV (Norvir®, 1996) utilisé comme "booster"
- Indinavir, IDV (Crixivan®, 1996)
- Nelfinavir, NFV (Viracept®, 1997) plus utilisé
- Amprenavir, APV (Agenerase®, 1999)
- fosAmprénavir (Telzir®)
- Lopinavir/r, LPV/r (Kaletra®, 2000)
- Atazanavir, ATV (Reyataz®, 2003)
- FosAmprenavir, FosAPV (Telzir®, 2004)
- Tipranavir, TPV (Aptivus®)
- Darunavir, DRV (Prezista®)

Stratégies d'inhibition de la protéase



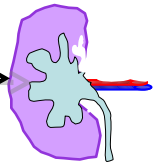
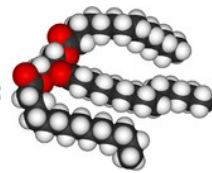

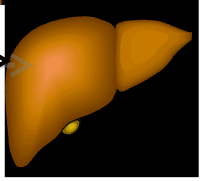
PIs: caractéristiques pharmacocinétiques

	PM g/mol	Biod. Orale (%)	VD	LP (%)	Plasma T/2 (h)	Principale voie d'élimination
APV	625.7	nd	6 L/Kg	90	7.7	
IDV	711.8	65	0.4-1.7 L/Kg	60	2.0	
LPV	628.8	nd	nd	98-99	5-6	
NFV	663.90	70-80	2-7 L/Kg	> 98	3.5-5	
RTV	720.95	nd	0.3-0.6 L/Kg	97	3-5	
SQV	766.95	4	700 L	97	7-12	
ATV	704.9	68	nd	86	8.6	
TPV	602.7	nd	nd	> 99.9	5.5-6.0	
DRV	547.7	37-82	88.1-131 L	95	15	

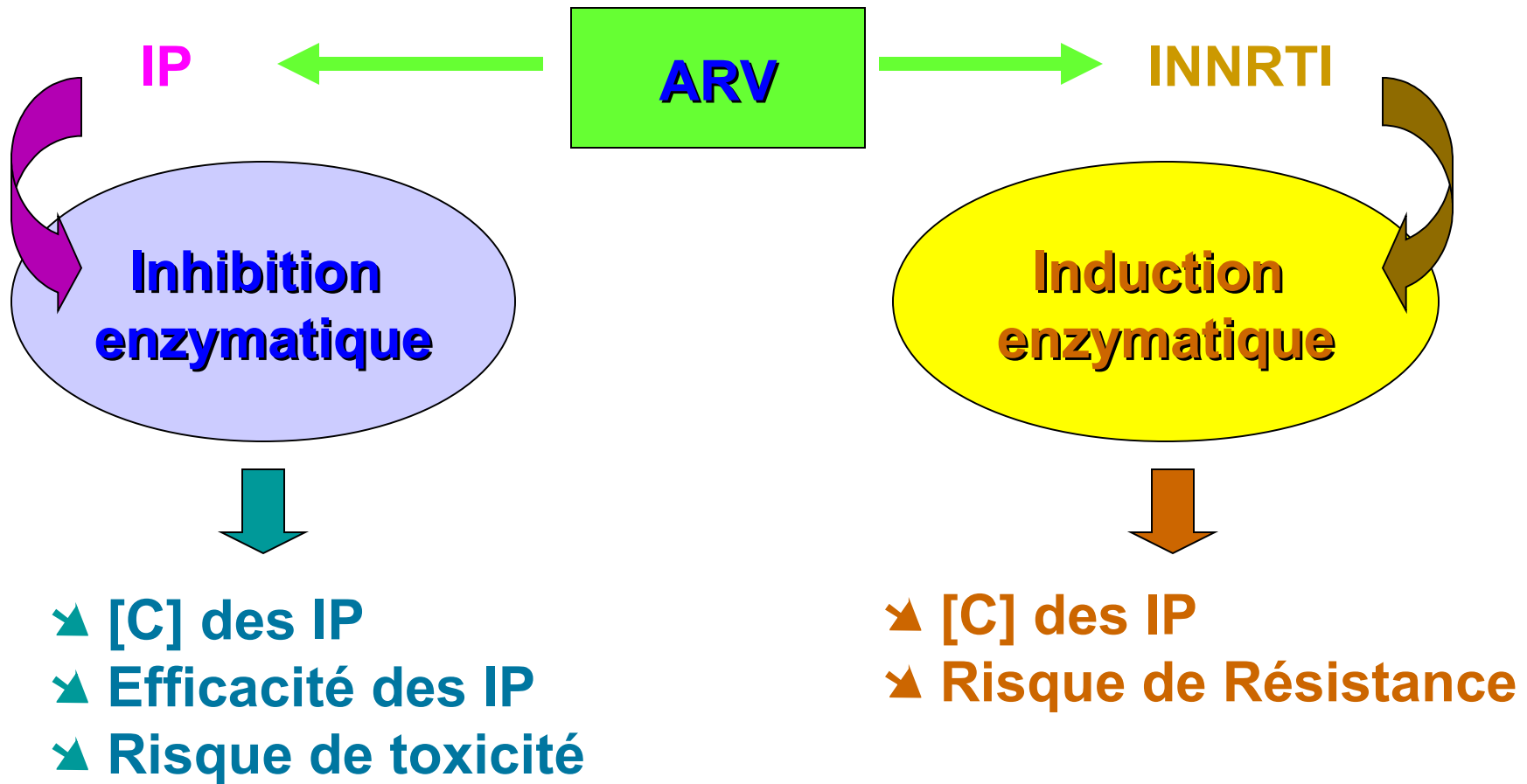
Pharmacocinétique des IPs

- Tous éliminés par métabolisme hépatique
- Tous métabolisés par le CYP 3A4, SAUF le nelfinavir (CYP 2C19)
- Tous ont une pharmacocinétique défavorable (très faible biodisponibilité et demi-vie d'élimination) SAUF nelfinavir et atazanavir
- Tous coadministrés avec du ritonavir (= inhibiteur du CYP 3A4) SAUF le nelfinavir
- **Ritonavir = « booster » de l'IP associé**

Toxicité des inhibiteurs de protéases

Drug	C_{min} (ng/mL) Efficacy	C_{min} (ng/mL) Toxicity
Amprenavir	400	-
Indinavir	100	8000-10000 
Lopinavir/Ritonavir	1000	-
Nelfinavir	*800	-
Ritonavir	2100	2100 
Saquinavir	100-250	-
Atazanavir	150	850 
Tipranavir	15000 - 20000	35000 

Métabolisme hépatique et variabilité pharmacocinétique



Principe pharmacocinétique du boost par le ritonavir (RTV)

Effet inhibiteur puissant du RTV sur CYP450 3A4

孳

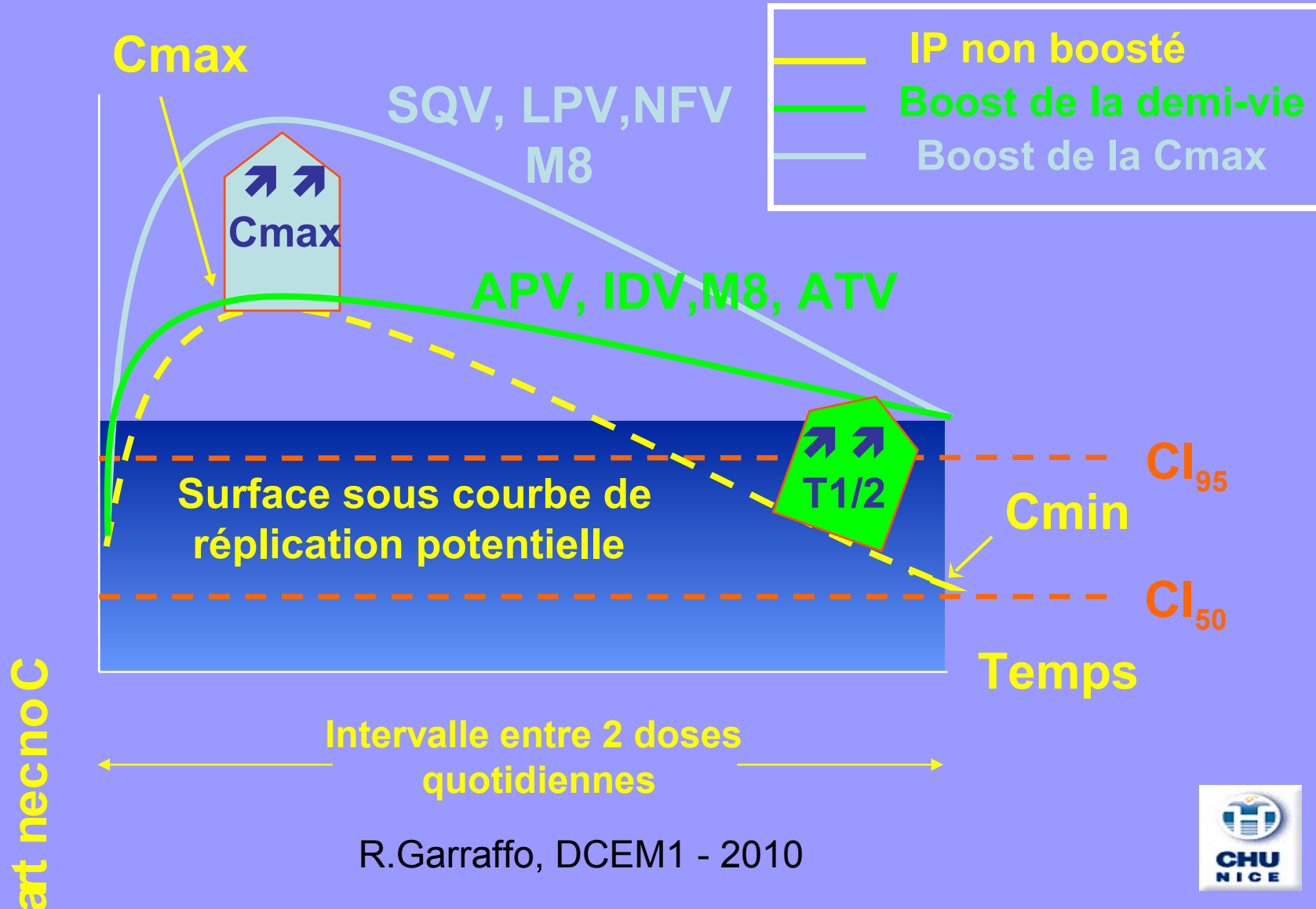
↗ biodisponibilité orale consécutive à ↘
métabolisme pré-systémique (entérocytes & hépatocytes)

↘ clearance hépatique

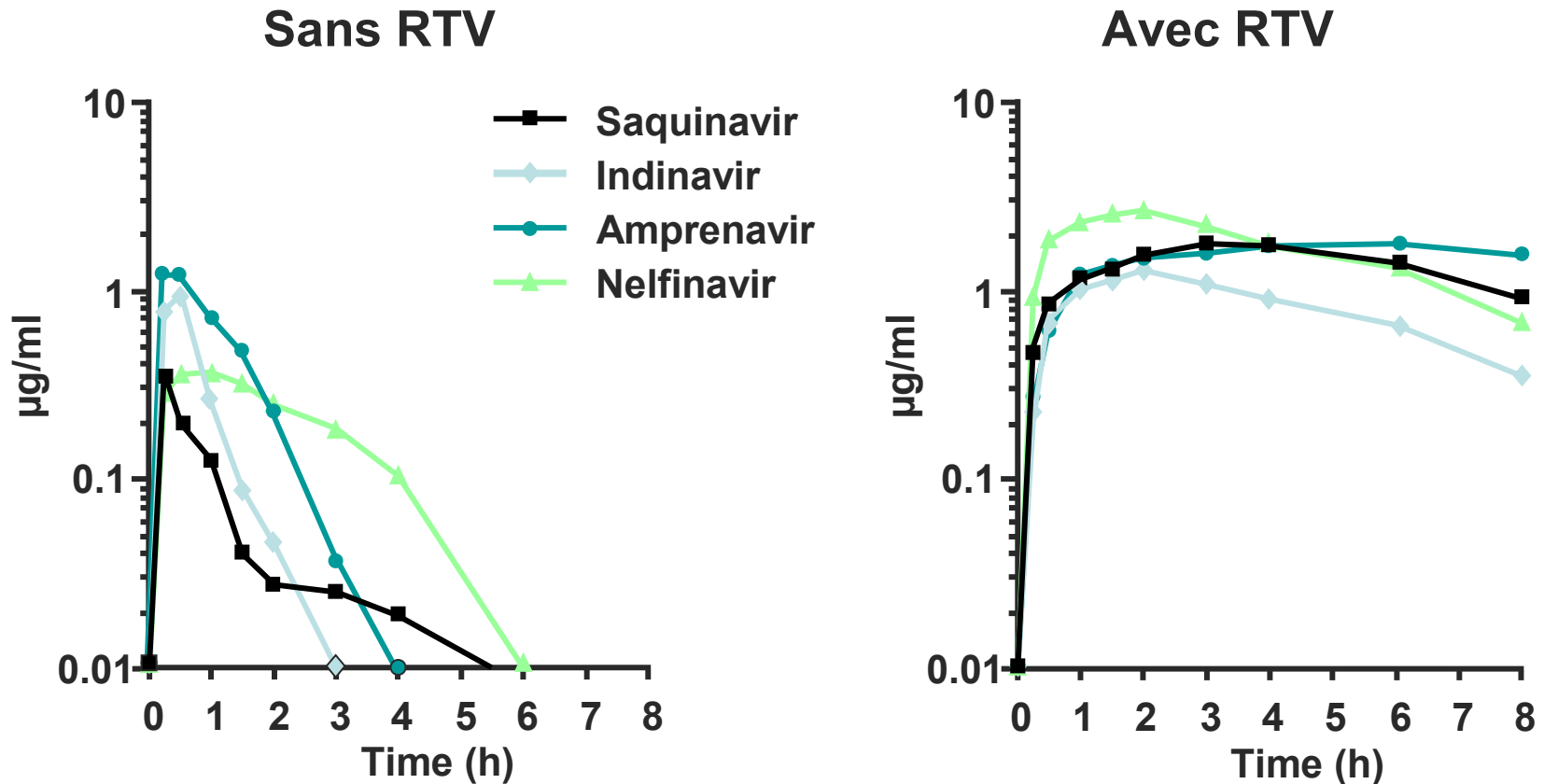
& ↗ demi-vie d'élimination de l'IP associé,
et

Légère modification de la PK du RTV
(↑ avec SQV et IDV et ↓ avec LPV et APV)

“ C_{max} ” ou “ $T_{1/2}$ ” boosting du RTV



Apport du RTV utilisé en “booster”



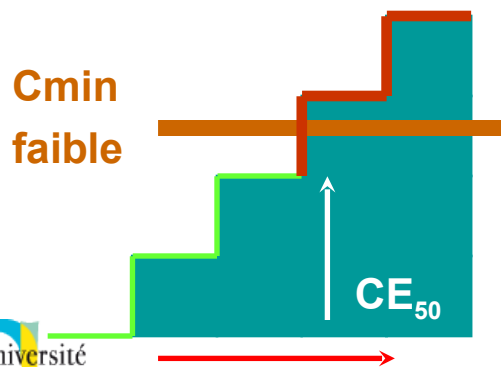
Pharmacocinétique et barrière génétique à la résistance

IP non "boosté"
ou INTIs

Peu de
changement par
mutation

Mais

faibles
concentrations



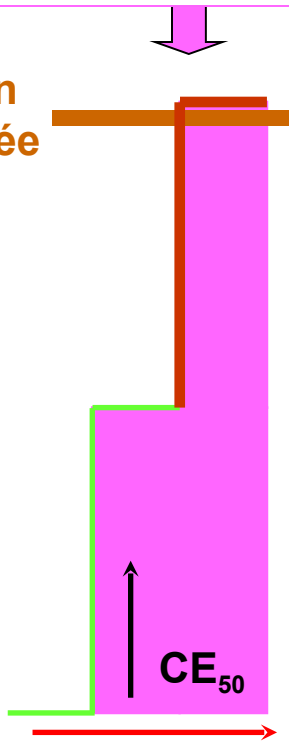
INNTIs

Forte concentration

Mais

forte baisse de sensibilité
par mutation

Cmin
élevée

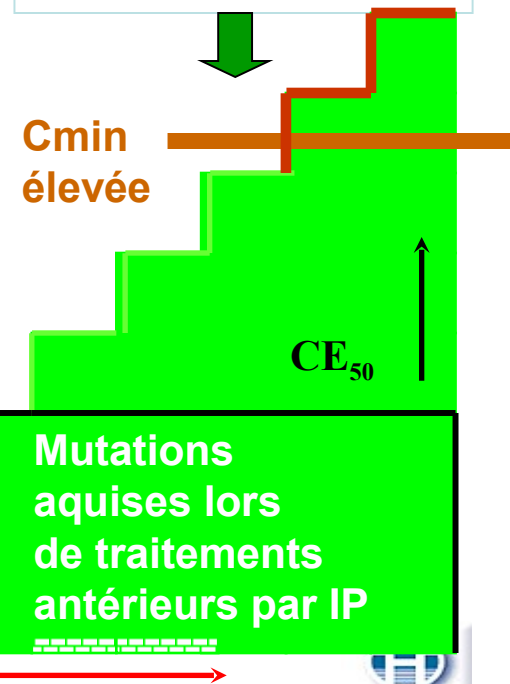


"IP boosté"

Peu de
modification de
la sensibilité par
mutation

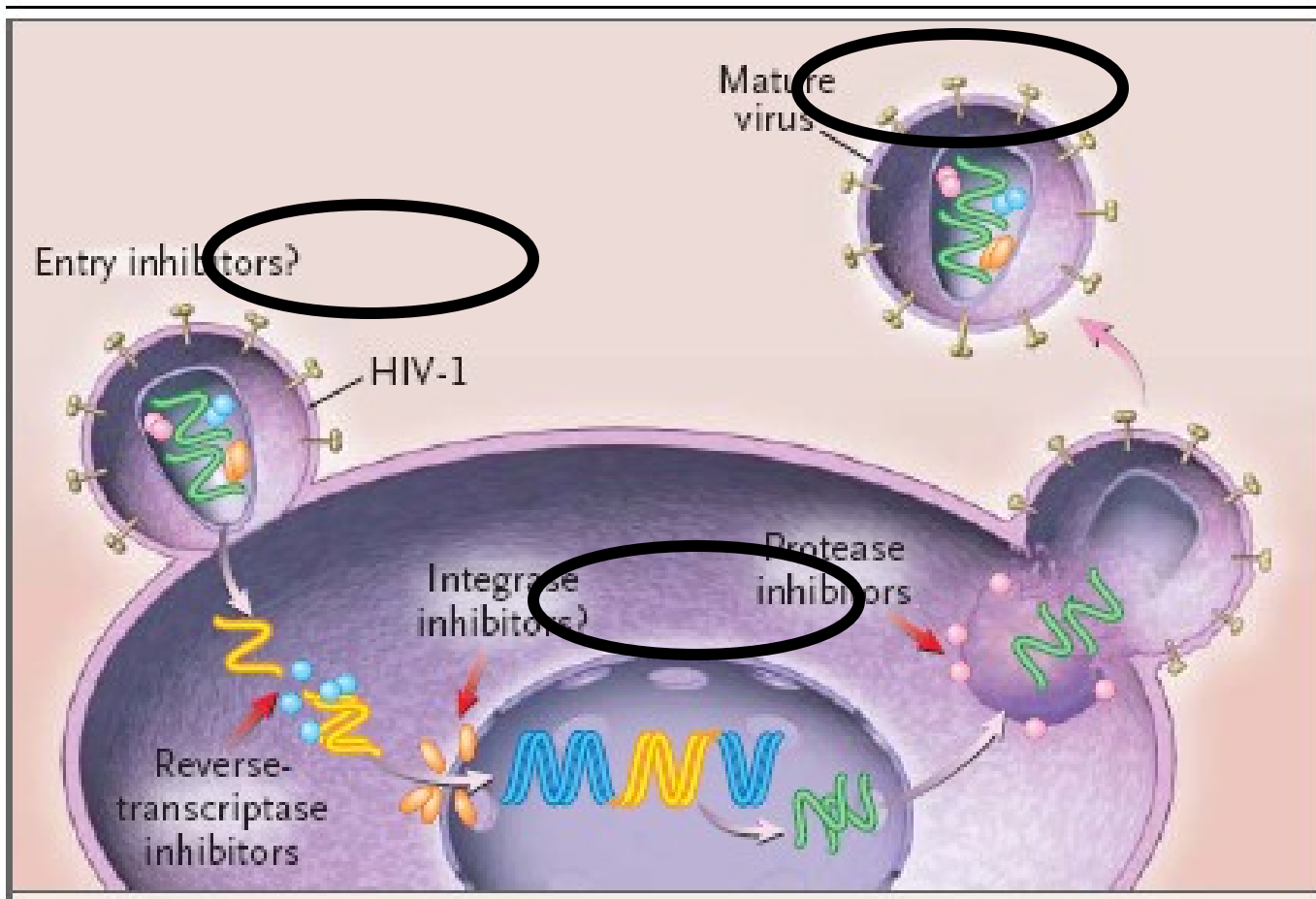
et

Cmin élevée



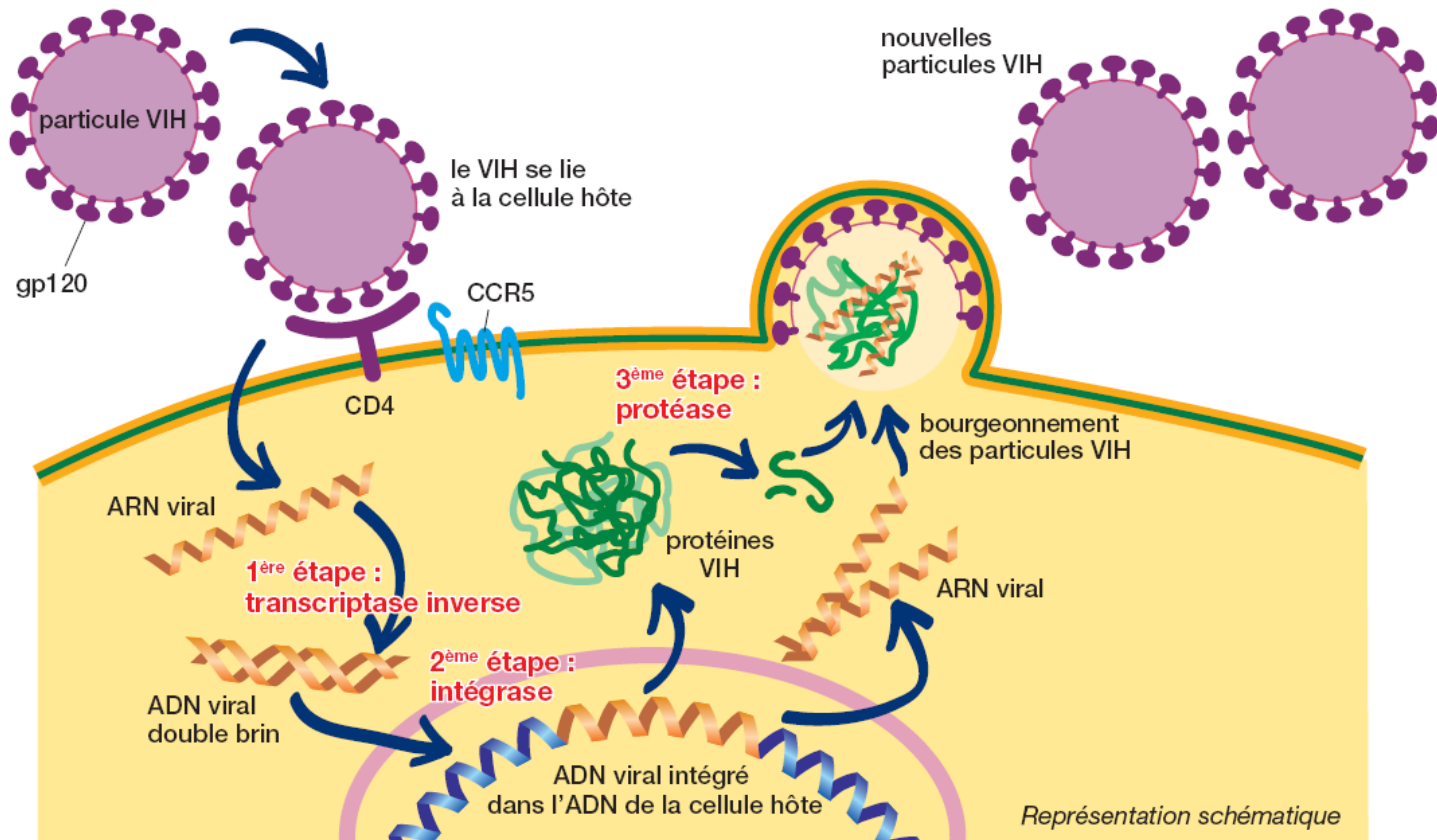
R. Garraffo, DGEM1, 2010
Augmentation du nombre de mutations

New ARV Targets Against HIV

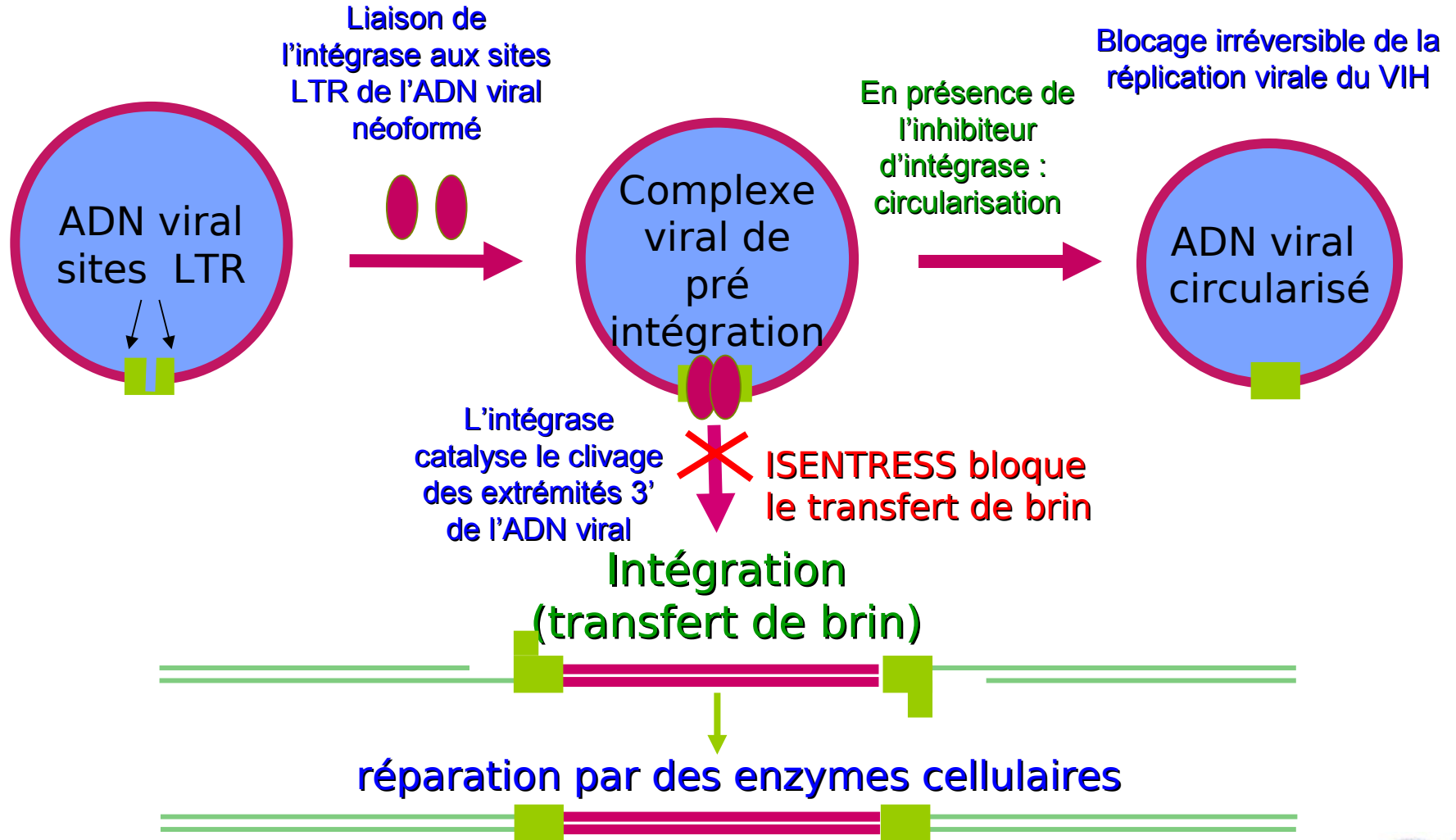


Cycle de réplication du VIH

3 enzymes essentielles : Transcriptase inverse, intégrase, protéase



Raltégravir empêche l'intégration par inhibition du transfert de brin



Inhibiteurs d'intégrases

Ces antirétroviraux sont des inhibiteurs de l'intégrase, c'est-à-dire l'enzyme qui assure l'intégration du DNA d'origine virale (obtenu à partir du RNA viral sous l'effet de la transcriptase inverse) dans le DNA humain, étape nécessaire à la reproduction du virus

☉ Raltegravir (donné deux fois par jour, sans “booster”)

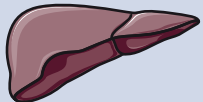
- Métabolisé par **glucuronidation (UGT1A1)**.
- Ni inducteur ni inhibiteur des CYP 450
- **Risque d'interactions avec inducteurs ou inhibiteurs de l'UGT1A1**

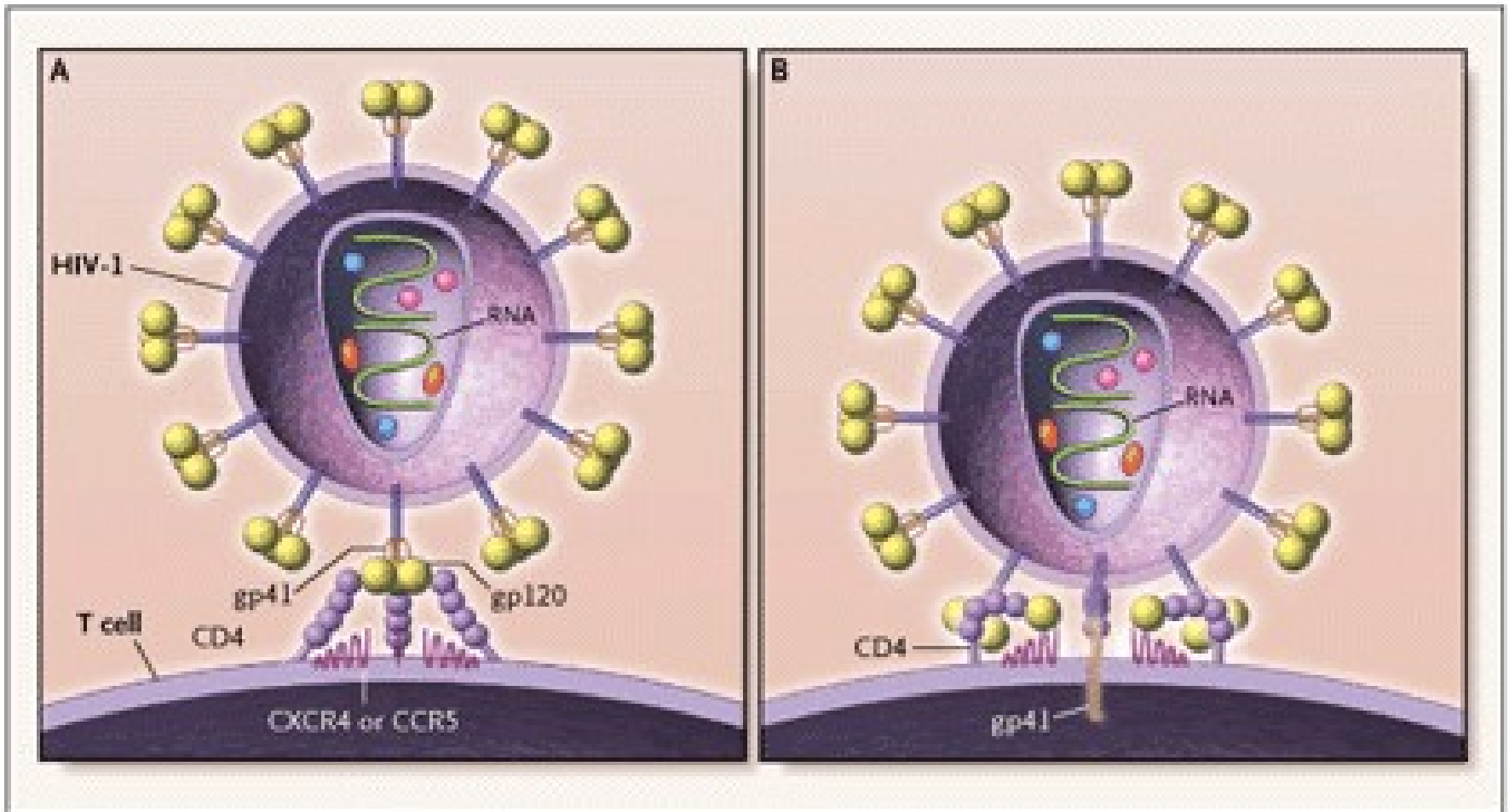
☾ Elvitegravir (donné une fois par jour, avec “booster”)

- Métabolisé par CYP3A4
- Interactions possibles
- Utilisation de ritonavir associé indispensable

Inhibiteurs d'intégrase (II): raltégravir

- ⦿ Importante variabilité de l'absorption par voie orale
- ⦿ Métabolisme par UGT (phase II) et non par les CYP

ARV	PM g/mol	Biod. Orale (%)	VD	LP (%)	Plasma T/2 (h)	Voie principale d'élimination
RAL	482.51	32	nd	83	9.0	

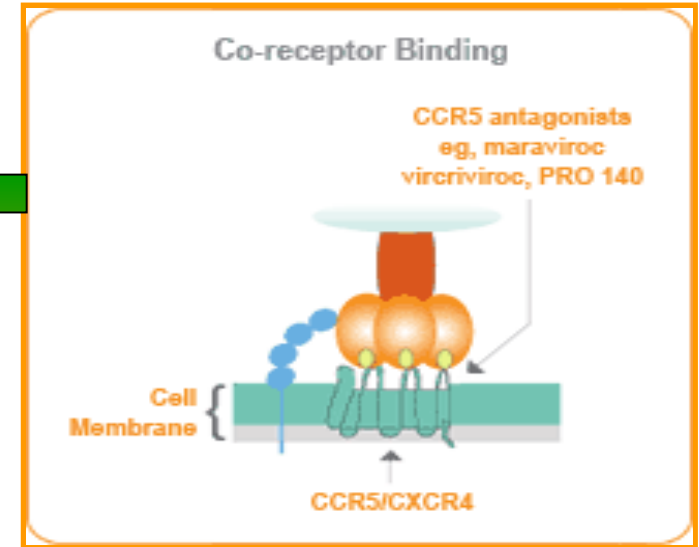
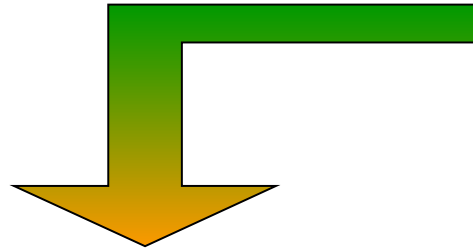


Inhibiteur de la fusion : enfuvirtide (Fuzeon®)

L'enfuvirtide

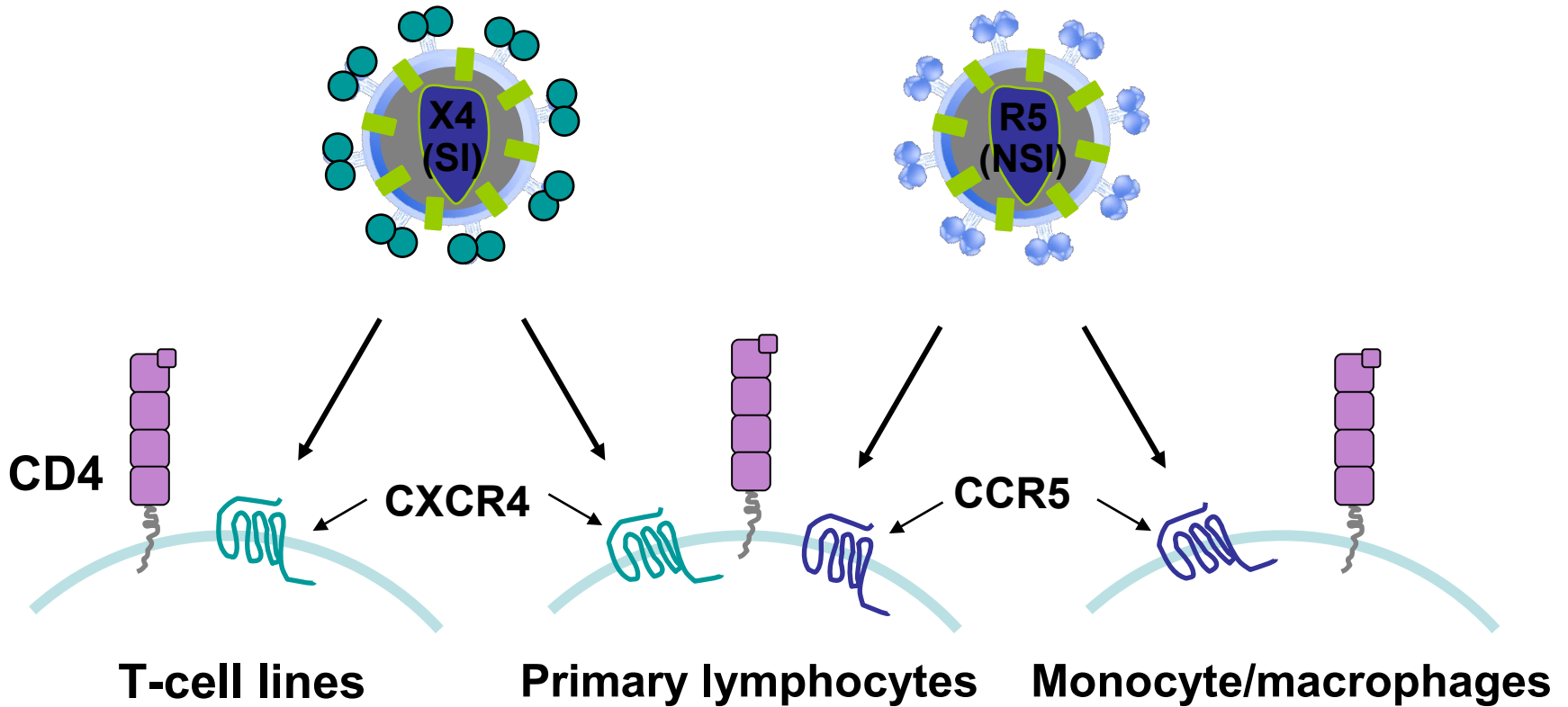
- Peptide de 36 amino-acides \Rightarrow administré par injections SC
- Éliminé par métabolisme n'impliquant pas les CYP 450 + catabolisme en amino-acides
- Pas de modification de la posologie si insuffisance rénale
- Demi-vie d'élimination : 4 heures
- Pas d'Interaction pharmacocinétique cliniquement pertinente
- Pas de relation concentration-effet identifiée à la dose recommandée

Antagonistes des récepteurs aux chimiokines

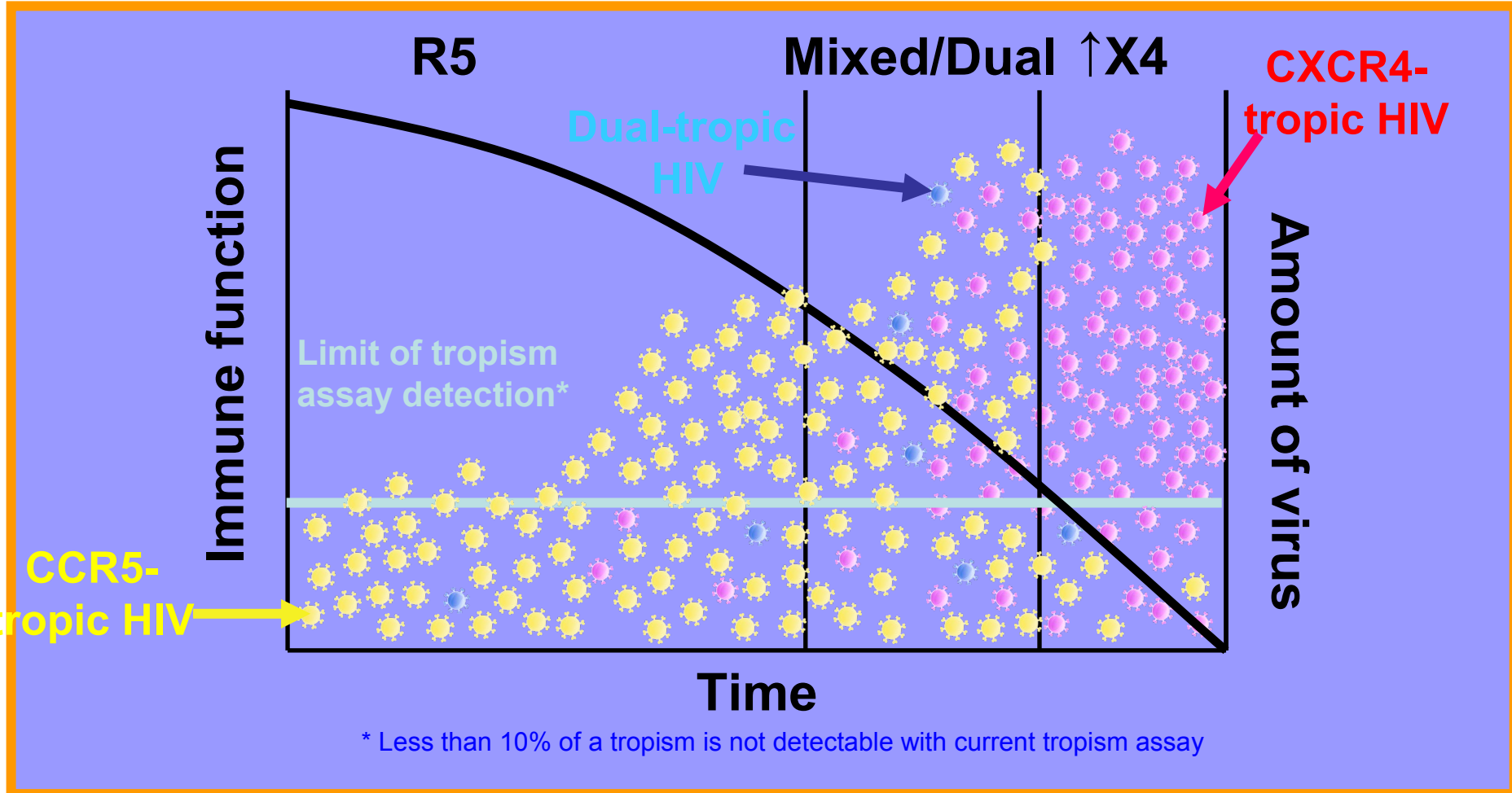


- **Marviroc**, (vicriviroc, aplaviroc)
- Destiné à interagir avec les récepteurs membranaires CCR5 ou CXCR4
- Pour pénétrer dans la cellule le virus se fixe généralement sur un des deux récepteurs, parfois sur les deux
- Marviroc bloque le récepteur CCR5 et empêche la fixation des virus à polarité CCR5 et donc leur capacité à infecter la cellule
- Posologie usuelle: 300mg BID
 - 150mg BID avec les inhibiteurs des P450
 - 600mg BID avec inducteurs des P450

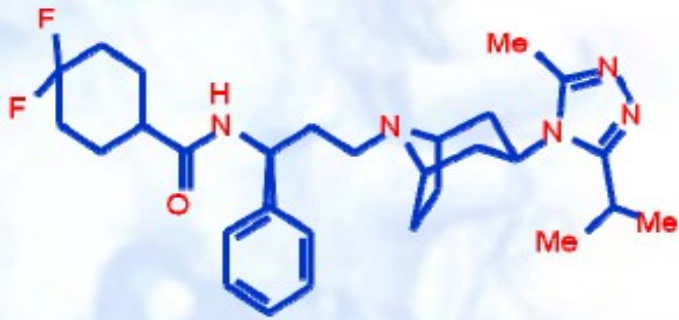
Variants HIV-1 et Corecepteurs



Tropisme du VIH et progression de l'infection



Absorption (1)



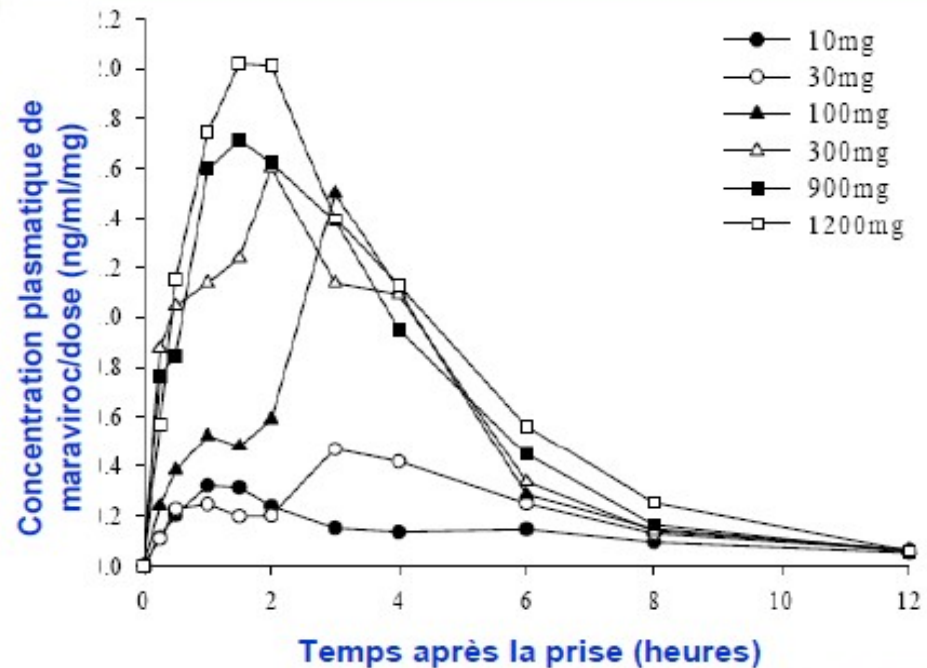
Maraviroc (UK-427,857, MVC)
(MM = 513,67 g/mol)

- **Galénique :**
 - Comprimés à 150 et 300 mg destinés à VO,
 - hautement soluble aux pH physiologiques 1-7,5,
- **Biodisponibilité VO (Modèle de PK population) :**
 - 24 % après une dose de 100 mg,
 - 33 % après une dose de 300 mg,
 - 33 % après une dose de 600 mg,
- **Impact de la prise de nourriture :**
 - L'alimentation (repas riche en lipides) réduit l'exposition du maraviroc 300 mg de 33 %, essentiellement par réduction de la C_{max}.
 - Aucune précaution particulière par rapport à l'alimentation.

Maraviroc: pharmacocinétique (II)

Absorption (2)

- Les essais de phase 1 en doses unique ou multiples de maraviroc par VO :
 - Absorption rapide (T_{max} 0,5-4h),
 - Absence de proportionnalité pharmacocinétique aux doses inférieures à 300 mg.
- Les administrations intraveineuses ont montré un profil PK linéaire.



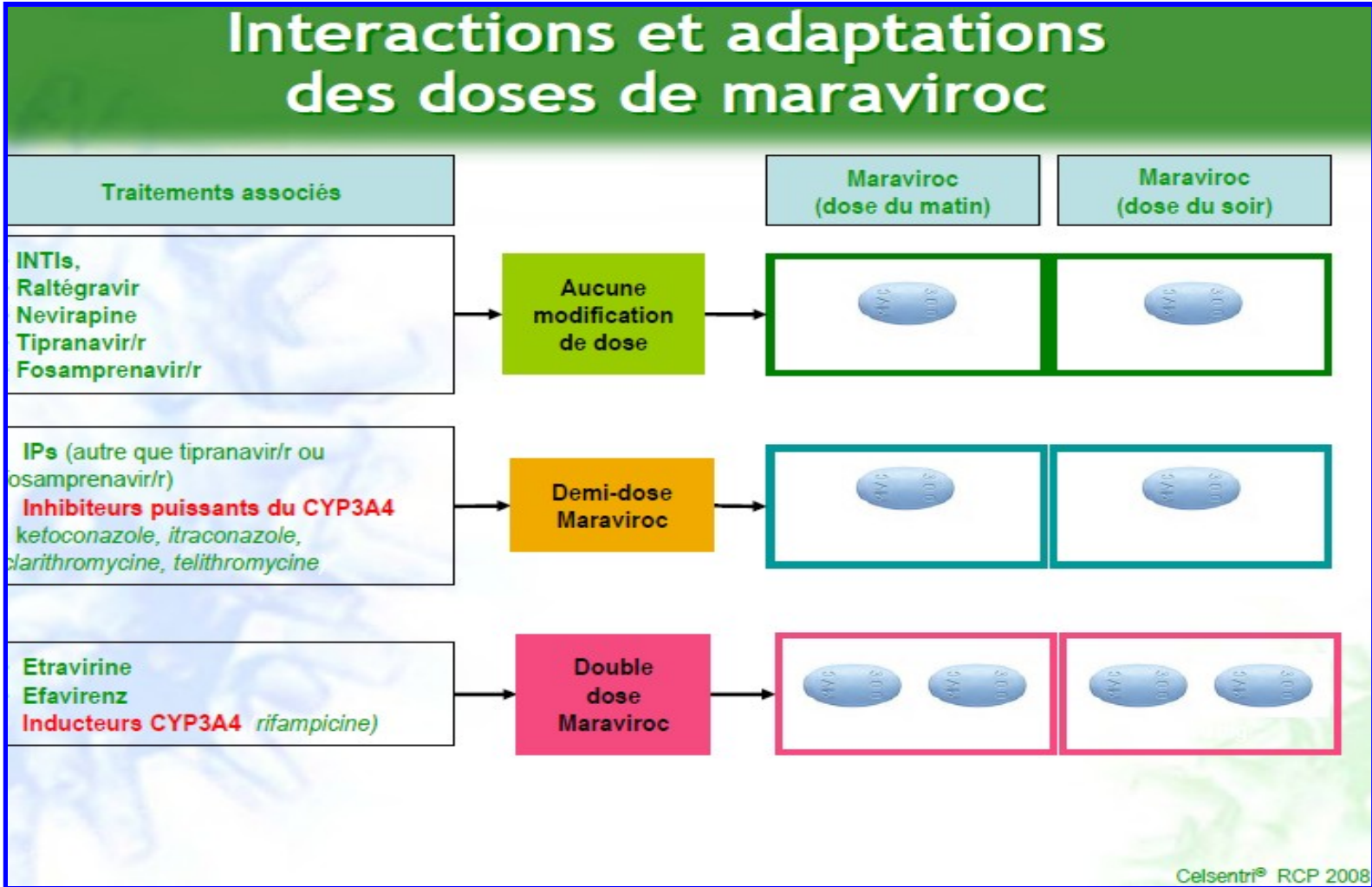
⇒ L'exposition plasmatique de maraviroc augmente de manière supra-proportionnelle avec les doses par VO (saturation des gp-P intestinales ?)

Maraviroc: pharmacocinétique (II)

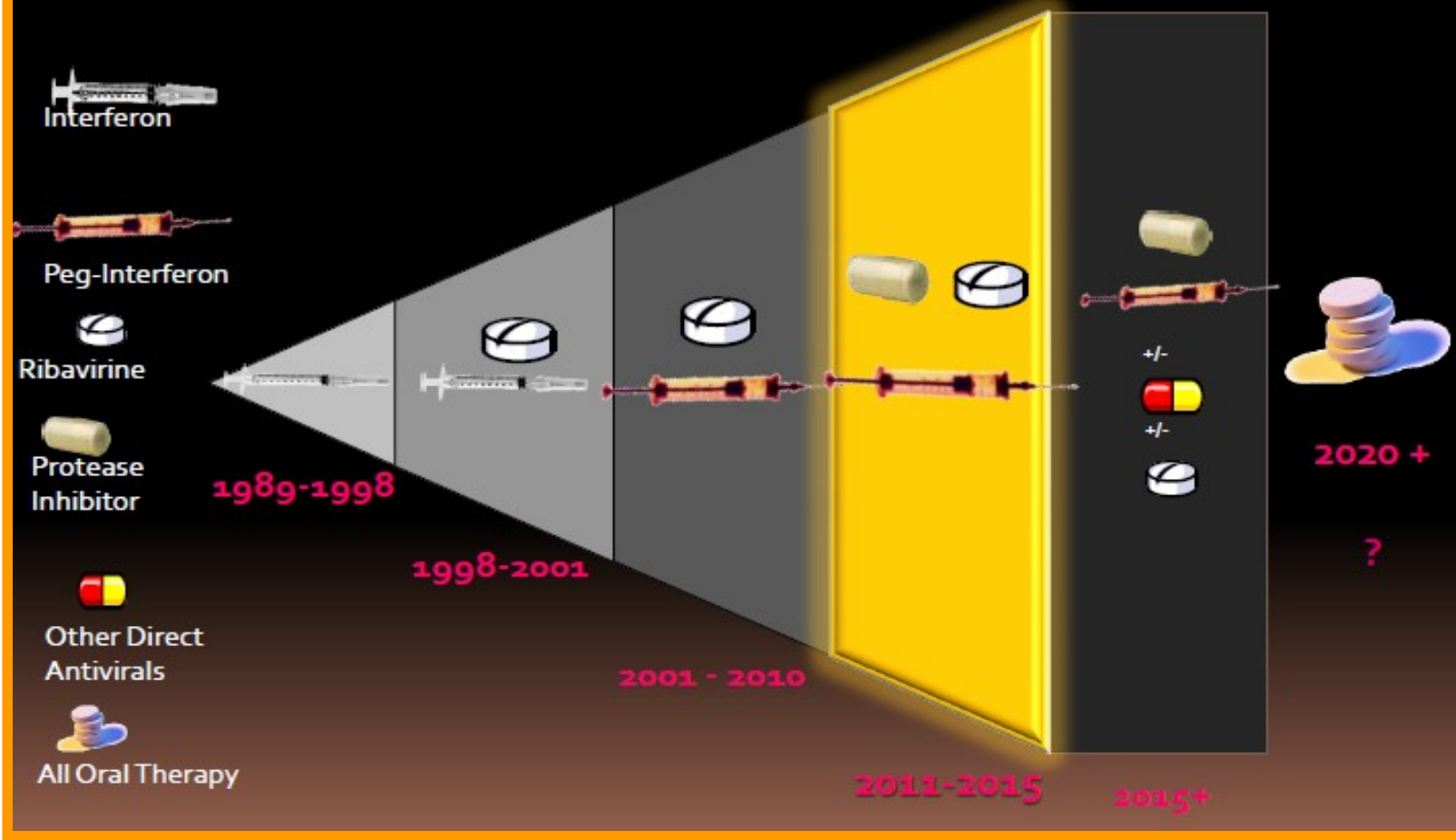
Distribution

- A l'état d'équilibre, le volume de distribution du maraviroc est d'environ 194 L.
- Liaison aux protéines plasmatiques à environ 75 % (affinité modérée pour albumine et α -1 glycoprotéine).
- Le rapport sang/plasma était de 0,6,
- Le passage de la BHE est influencé par la prise concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs des transporteurs d'efflux.

Maraviroc: métabolisme et adptation de posologie



Evolution du traitement VHC



Antiviraux et hépatites

- HCV : **Ribavirine**, interféron ALFA 2B
- HBV : lamivudine, **adefovir**, entecavir, tenofovir, emtricitabine

Ribavirine

- Se concentre dans les erythrocytes
- 60 x plus concentrée dans le sang total / plasma
- Éliminée par métabolisme non-hépatique + voie rénale
- Demi-vie \approx 10 jours
- Toxicité hématologique (anémie) concentration-dépendante
- Diminuer la posologie si baisse importante ou rapide de l'hémoglobine
- Diminuer la posologie si insuffisance rénale

Ribavirine et non réponse

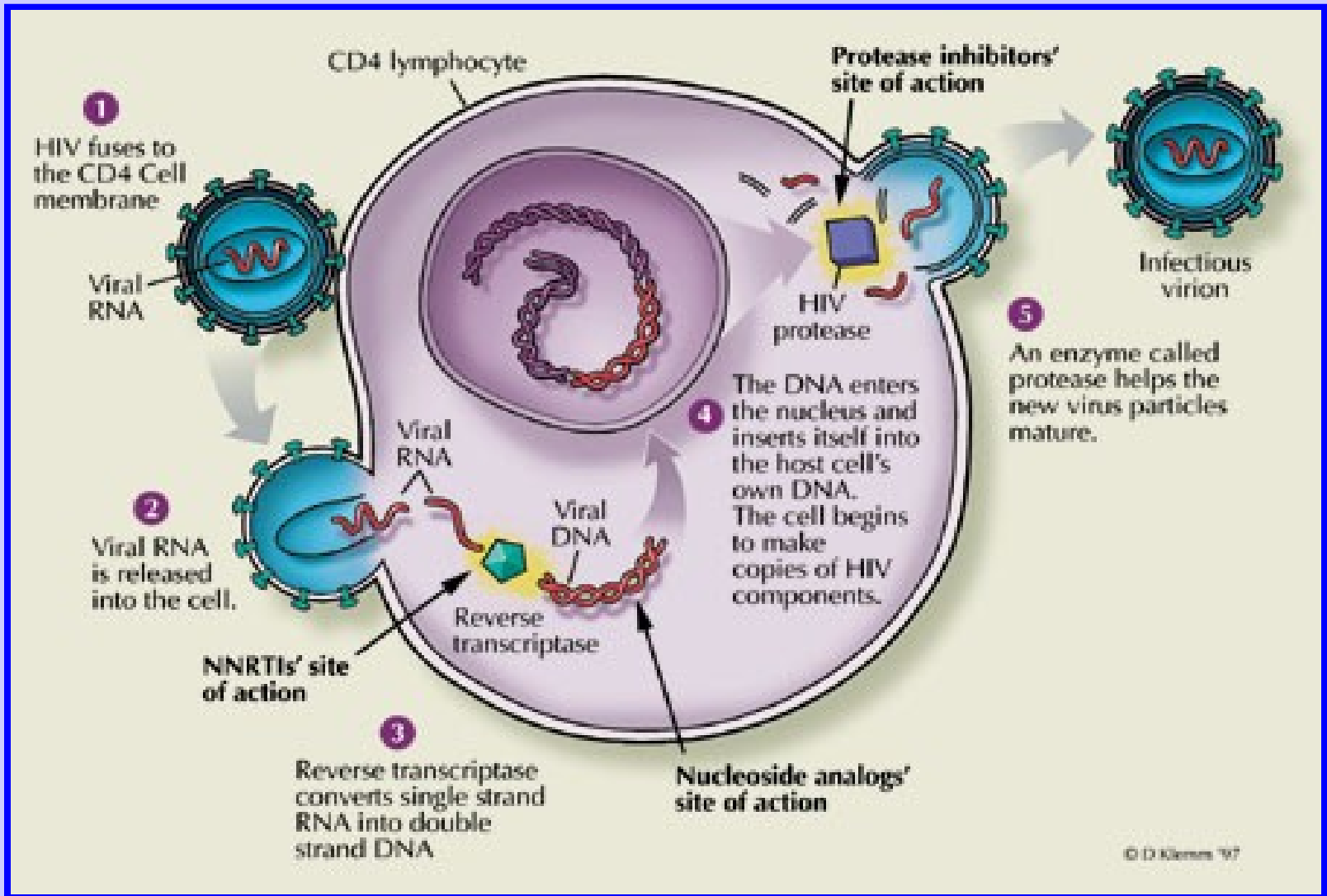
N = 243 patients (G1-4), PEG IFN alpha 2b + RBV

Ribavirinémie (mg/l)	≥ 4	3-4	2-3	≤ 2
Non réponse	4 %	11 %	13 %	36 %

Van Vlerken et al. APT 2010

Ribavirine : effets indésirables

- Tératogène chez l'animal
 - ⇒ contre-indiquée chez la femme enceinte
 - ⇒ Si patient = ♂ : Traitement contraceptif des partenaires ♀ jusqu'à 7 mois après l'arrêt du traitement (anomalies du sperme)
- Hémolyse (concentration > 2.5 mg/L)
- Troubles psychiatriques

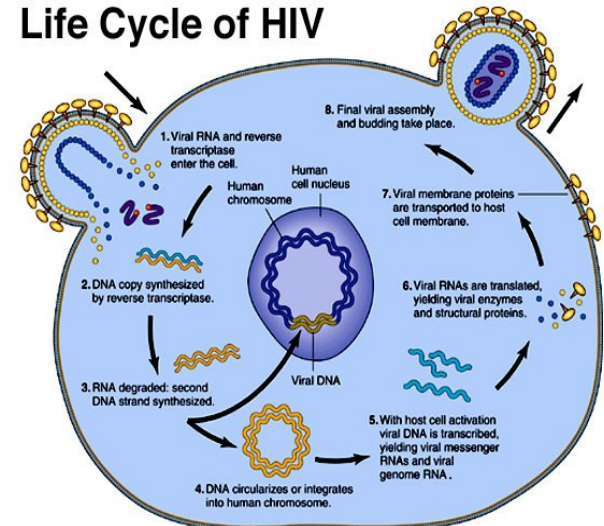


Antiretroviral Classes

- ① **NRTIs** (Nucleoside OR Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors, aka “Nukes”)
- ① **NNRTIs** (Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors, aka “Non-Nukes”)
- ① **PIs** (Protease Inhibitors)
- ① **Fusion Inhibitors**
- ① **Chemokine Receptor Antagonists**
- ① **Integrase Inhibitors**

Byer/Shainberg/Galliano *Dimensions Of Human Sexuality*, 5e. Copyright © 1999. The McGraw-Hill Companies, Inc. All Rights Reserved.

Life Cycle of HIV



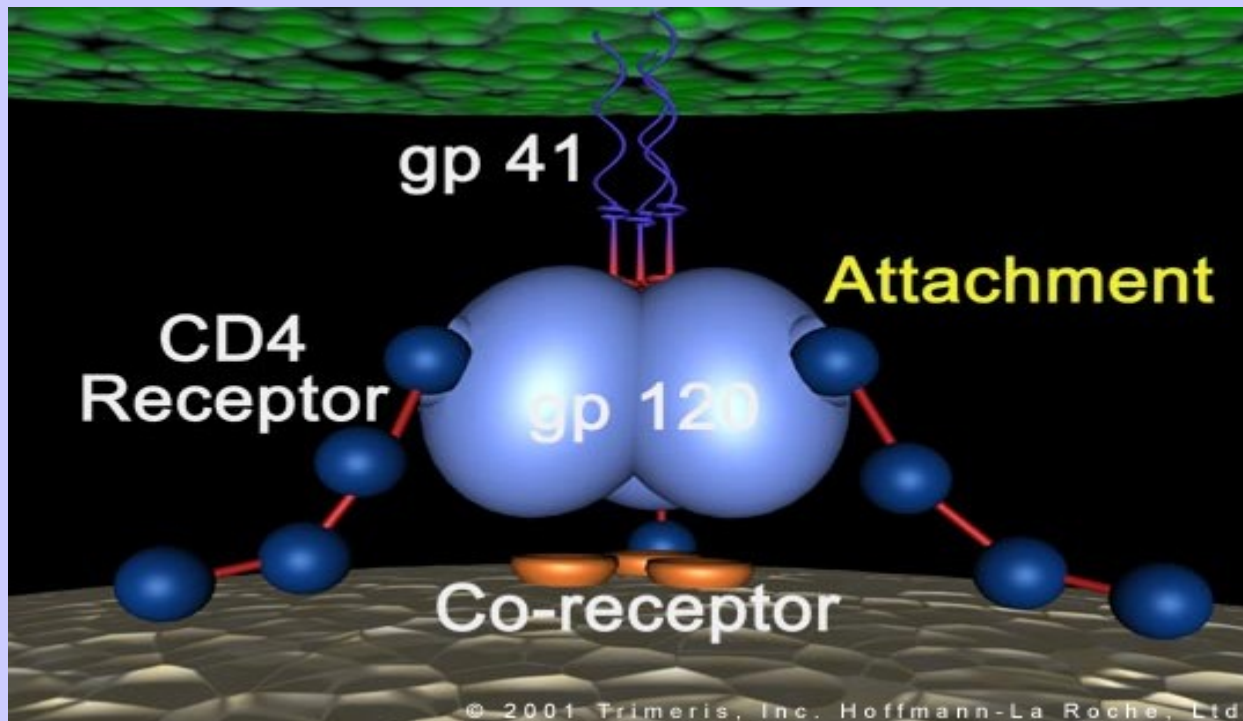
Exemples d'adaptation de posologie nécessaires

- Élimination rénale
- NRTIs (except Abacavir)
- Ajuster si CrCl <50 ml/min ou dialyse
- Didanosine
- Emtricitabine
- Lamivudine
- Stavudine
- Tenofovir
- Zidovudine

- Métabolisme Hépatique
- ~ NNRTIs
- ~ PIs
- En fonction de l'effet inducteur ou inhibiteurs pour les substrat des CYP450
- Adapter poso en cas d'IH
- Indinavir
- Fosamprenavir
- Atazanavir
- Contre-indiquer
- Amprenavir oral (cp, sol)
- Fosamprenavir (+/- ritonavir)
- Tipranavir

Fusion Inhibitor

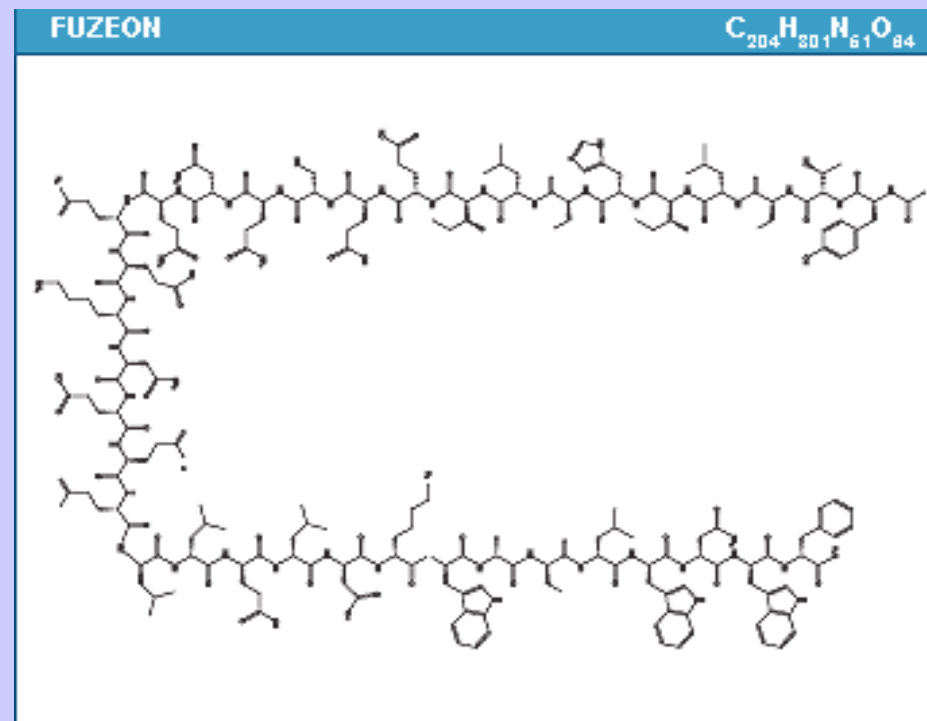
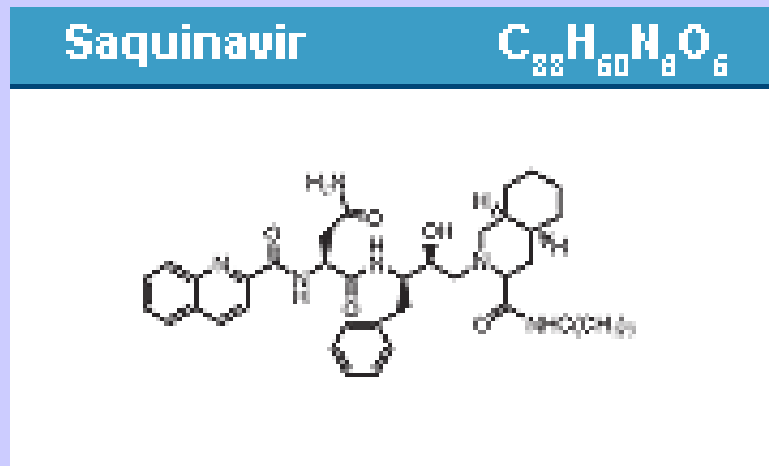
- Fuzeon (Enfuvirtide, T-20)



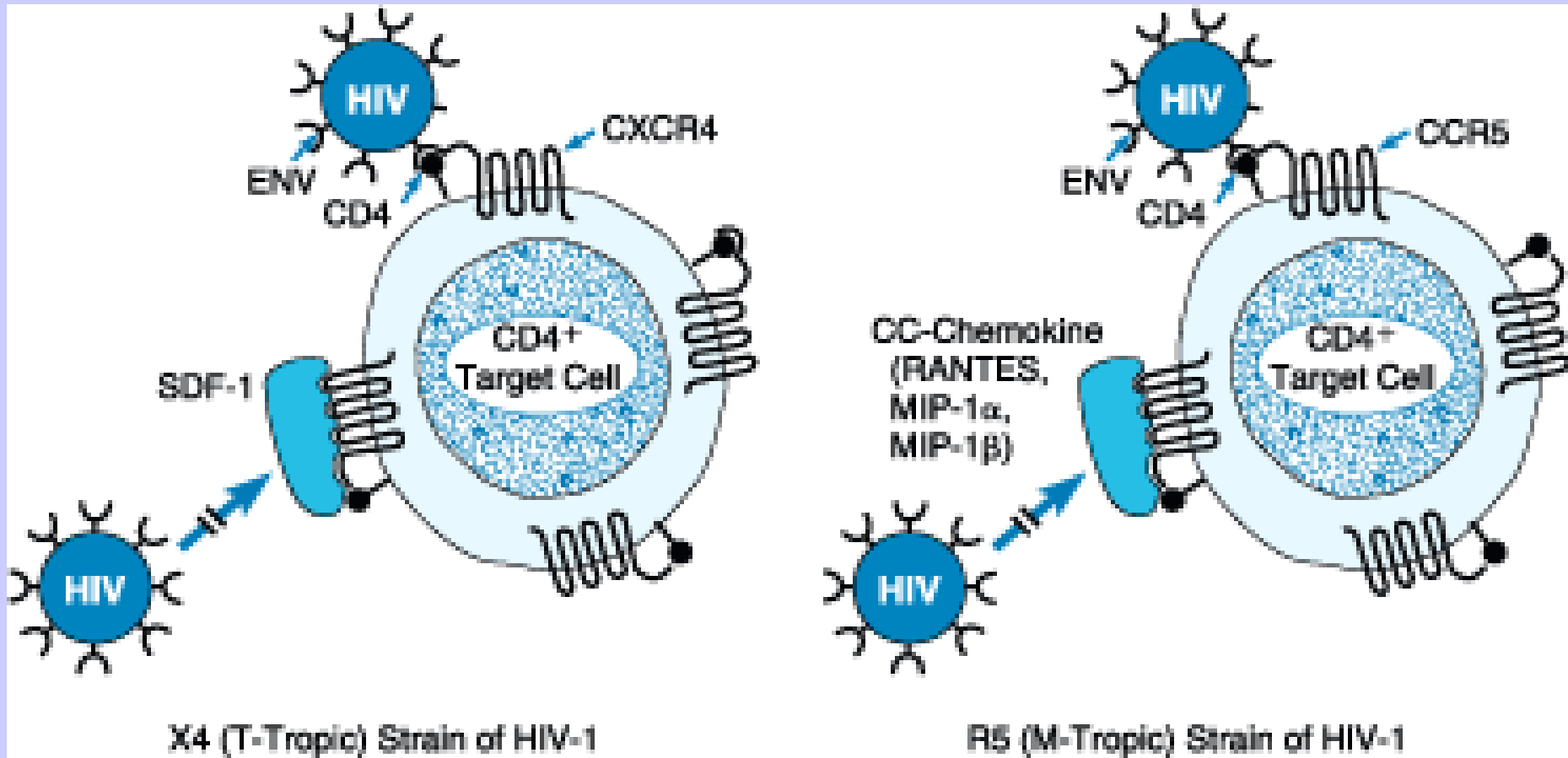
See Kilby and Eron, NEJM 2003;348:2228-38

Fuzeon : Enfuvirtide (T-20)

- FDA-approved fusion inhibitor; 36 AA peptide
 - Requires 106 steps to manufacture
- Dose: 90 mg sq bid
- side effects:
 - injection site rxn, hypersensitivity (rare)
- resistance: changes in gp41 (cell surface protein)



HIV Tropism



Mécanismes d'action

- 3 hypothèses:
- La ribavirine inhiberait indirectement la synthèse d'acide nucléique viral en diminuant le pool de GTP.
- La ribavirine provoquerait dans les cellules infectées la synthèse d'ARN viral non fonctionnel.
- La ribavirine inhiberait directement l'activité polymérase virale.

Pharmacocinétique

- **BD 45 – 65%, importance des repas (ASC et C_{max} ↗ 70%)**
- **VD 5000 L (rapport sang total/plasma: 60 - 150)**
- **Grande variabilité inter et intra sujet 30% (effet de premier passage)**
- **½ vie 300h, état d'équilibre 4 semaines**