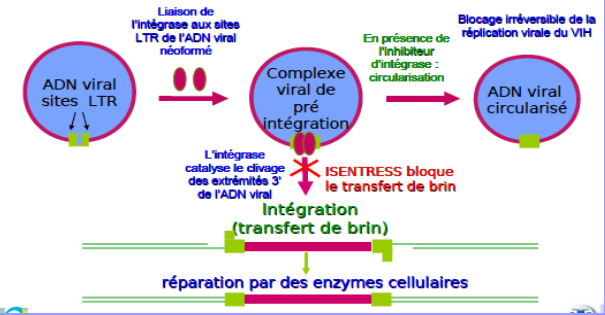


Anti viral	Virus cible / indication	Mode d'action	EI/ interactions	Cinétique
<b>Amantadine (Rimantadine)</b>	- <b>Influenza A</b> - prévention	- inhibition de la <b>pompe à protons</b> de la protéine M2 - pas d'acidification de l'endosome - → Inhibition de la <b>décapsidation</b>	- peu utilisé - neurotoxicité (haute dose)	- RAS
<b>Oseltamivir (Tamiflu)</b> <b>Zanamivir (Relenza)</b>	- <b>Influenza A</b>	- inhibition de la <b>NA</b> - agrégation des virions à la surface cellulaire - → inhibition du <b>relargage de virions depuis la cellule</b>	- RAS	<b>Oseltamivir :</b>  pro médicament <b>biodisponibilité</b> : 75% <b>métabolisme</b> : <b>hépatique</b> via des <b>estérases</b>  <b>NB</b> : la biodisponibilité du <b>zanamivir</b> est < 2%.
<b>Ribavirin</b>	- <b>Influenza</b>	<b>Inhibiteur de la Rtase virale</b>  - inhibition de la <b>RTase</b> - → inhibition de la <b>rétrotranscription</b> de l'ARN viral	- RAS	- RAS
<b>Aciclovir (Zovirax)</b> <b>Valaciclovir (Zélitrec)</b>	- <b>acyclovir</b> : HSV / VZV  - <b>valaciclovir</b> : HSV/VZV/ CMV)	<b>Analogue nucléosidique de la guanine inhibiteur de l'ADN polymérase</b>  - ( +/- valaciclovir – absorption → aciclovir ) - aciclovir – thymidine kinase virale → aciclovir triP - incorporation de l'aciclovir triP dans d'ADN viral - inhibition de l' <b>ADN polymérase virale</b> - → <b>terminaison de chaîne</b>  <b>NB</b> : <i>affinité thy Kase virale &gt;&gt;&gt; affinité thy Kase cellulaire</i>	- RAS	<b>Valaciclovir</b>  - posologie <b>simplifiée</b> - biodisponibilité <b>PO &gt; aciclovir</b> - → prise <b>moins fréquente</b>
<b>Ganciclovir (Cymevan)</b> <b>Valganciclovir</b>	- <b>CMV</b>  - <b>traitement et prophylaxie</b> de la <b>rétinite</b> à CMV après transplantation	<b>Analogue nucléosidique de la guanine inhibiteur de l'ADN polymérase</b>  - ( +/- valganciclovir – absorption → ganciclovir ) - ganciclovir – Ptransferase virale → ganciclovir triP - incorporation du ganciclovir triP dans d'ADN viral - inhibition de l' <b>ADN polymérase virale</b> - → <b>terminaison de chaîne</b>	- <b>teratogène</b> : CI chez la femme enceinte  - <b>toxicité hémato +++</b> : <b>neutropénie</b> <b>thrombopénie</b> <b>anémie</b>  - toxicité <b>digestive</b> - troubles du <b>SNC</b>	<b>Ganciclovir</b>  - <b>biodisponibilité</b> : <b>très faible</b> - mauvaise activité orale - <b>élimination</b> : <b>rénale</b> inchangée → adaptation de poso chez l'IR  <b>Valganciclovir</b>  - biodisponibilité <b>PO &gt; ganciclovir</b>
<p><b>NB</b> : Parmi les <b>analogues nucléotidiques, inhibiteurs de l'ADN polymérase des herpès virus</b>, on distingue également :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>la cidofovir</b> : analogue nucléosidique de la <b>cytidine</b></li> <li>• <b>l'idoxuridine</b> : analogue nucléosidique iodiné de la <b>thymidine</b></li> </ul> <p>Les <b>indications</b> de ces molécules sont, surtout chez le patient immunodéprimé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gingivo stomatite herpétique</li> <li>• herpès génital récurrent</li> <li>• encéphalites herpétiques</li> <li>• kératoconjunctivites</li> <li>• varicelle/zona</li> </ul>				
<b>Inhibiteurs de la fusion Enfuvirtine (Fuzeon)</b>	- <b>HIV</b>	<b>Inhibiteur de la fusion</b>  - inhibition de la fusion du HIV avec le LTCD4	- <b>pas d'interaction pharmacocinétique</b> cliniquement pertinente	- peptide injecté en SC - <b>élimination</b> : hépatique par <b>métabolisme</b> <i>n'impliquant pas les CYP450 + catabolisme</i> en AA - pas d'adaptation de poso chez l'IR - pas de relation C/E
<b>Antagonistes des Rc aux chimiokines Marviroc (Vicriviroc, aplaviroc)</b>	- <b>HIV</b>	<b>Antagoniste des Rc aux chimiokines</b>  - interaction avec le <b>CCR5</b> - blocage des virus à <b>polarité CCR5</b> - → blocage de l' <b>infection</b> de la cellule : monocytes  <b>NB</b> : l'infection des <b>LTCD4</b> peut être tout au plus <b>retardée</b> car ils possèdent des CXCR4 que nous ne savons pas bloquer.	<b>Interactions</b> : passage de la BHE influencé par les <b>inducteurs / inhibiteurs</b> enzymatiques	- <b>administration</b> : PO  - <b>biodisponibilité</b> : ↓ par l'alimentation mais pas de précaution particulière  - <b>absorption</b> : <b>rapide</b> <b>pas de relation C/E</b> à nos doses  - <b>distribution</b> : grand Vd liaison aux protéines : 75%
<b>INTI = INRT</b>	- <b>HIV</b>	<b>Analogues nucléosidique / nucléotidique</b>	- <b>toxicité mitochondriale</b> :	- <b>relation C/E</b> : inconnue +++

<p>AZT (azidothymine) TDF FTC ABV ...</p>	<p><b>NB</b> : mécanisme valable pour les autres virus à ARN</p>	<p><b>Inhibiteurs de la retro transcription</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- incorporation des analogues à la place des nucléotides</li> <li>- inhibition de l'élongation du brin d'ADN</li> <li>- formation d'un brin d'ADN incomplet ne pouvant s'intégrer dans le génome humain</li> </ul> <p><b>mode d'activation</b> : activation intra cellulaire préalable nécessaire</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- analogues nucléosidiques : triphosphorylation</li> <li>- analogues nucléotidiques : biphosphorylation</li> <li>- par des enzymes cellulaires</li> </ul>	<p>déplétion en ADN mitochondrial par affinité +++ pour la <math>\gamma</math> polymérase mitochondriale → ↓ de la synthèse des protéines de la CRM → <b>altération de la production d'ATP</b></p> <p>- <b>Conséquences</b> : Troubles de la répartition de sgraisses Perte de poids Fatigue Hypercalcémie Stéatohépatite Acidose lactique</p> <p>- Zidovudine : <b>anémie</b> concentration dpte - Didanosine : <b>pancréatite</b> - ABV : <b>hypersensibilité</b> - Tenofovir : <b>tubulopathie</b> (syndrome de Fanconi)</p>	<p>→ pas de concentration plasmatique cible → pas de recommandation de suivi thérapeutique pharmacologique</p> <p>- <b>élimination</b> : rénale hépatique pour AZT et ABV</p>
<p><b>INNTI = INNRT</b> efavirenz névirapine (etravirine sous ATU)</p>	<p>- <b>HIV</b></p> <p><b>NB</b> : mécanisme valable pour les autres virus à ARN</p>	<p><b>Inhibiteurs de la retro transcription NON analogues</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- fixation sur le <b>site actif</b> de la transcriptase inverse</li> <li>- → inhibition <b>directe</b> de la <b>rétrotranscriptase</b></li> <li>- <b>pas d'activation intra cellulaire</b> préalable nécessaire</li> </ul>	<p>Pharmacogénétique et barrière à la résistance : - <b>peu de changements</b> par mutations - <b>faibles concentrations</b> → mise en place <b>rapide</b> de la résistance</p>	<p>- <b>biodisponibilité</b> : très <b>bonne</b> - <b>inducteurs</b> enzymatiques - <b>élimination</b> : métabolisme <b>hépatique</b> médié par les <b>CYP2B6 et 3A4</b> - <b>1/2 vie</b> : <b>longue</b></p> <p><b>NB</b> : la 1/2 est allongée pour l'efavirenz en présence d'un polymorphisme du gène codant pour 2B6</p>
<p><b>Inhibiteurs de l'intégrase</b> Raltegravir Elvitegravir</p>	<p>- <b>HIV</b></p> <p><b>NB</b> : mécanisme valable uniquement pour le HIV</p>	 <p>- Catalisation du clivage des extrémités 3' (sites LTR) de l'ADN viral - circularisation du génome viral → blocage <b>irréversible</b> de la réplication virale</p>	<p><b>Raltegravir</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>interactions</b> : possibles avec les inducteurs / inhibiteurs de l'UGT1A1</li> </ul> <p><b>Elvitegravir</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>interactions</b> : possibles</li> </ul> <p>Pharmacogénétique et barrière à la résistance : - <b>forte baisse de sensibilité</b> par mutations - <b>fortes concentrations</b> → mise en place <b>rapide</b> de la résistance</p>	<p><b>Raltegravir</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>absorption</b> : <b>orale variable</b></li> <li>- <b>Métabolisme</b> : <b>glucuronidation</b> par l'UGT1A1</li> <li>- ni inducteur ni inhibiteur du CYP450</li> </ul> <p><b>Elvitegravir</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Métabolisme</b> : hépatique par le CYP450</li> <li>- association du <b>RTV</b> en booster indispensable</li> </ul>
<p><b>Inhibiteurs de protéases</b> DCI : -avir atazanavir ritonavir ...  Darunavir sous ATU</p>	<p>- <b>HIV</b></p> <p><b>NB</b> : mécanisme valable pour les autres virus</p>	<p><b>Inhibiteurs de protéases</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhibition de la <b>protéase virale</b></li> <li>- <b>pas d'activation cellulaire</b> préalable nécessaire</li> </ul> <p><b>2 stratégies d'inhibition</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>inhibiteur conventionnel</b> du site actif → <b>enzyme inactive</b></li> <li>- <b>anti dimère</b> → <b>complexe inactif monomère/inhibiteur</b> par inhibition de la dimérisation</li> </ul>	<p>Pharmacogénétique et barrière à la résistance :</p> <p><b>IP non boostés</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>peu de changements</b> par mutations</li> <li>- <b>faibles concentrations</b> → mise en place <b>rapide</b> de la résistance</li> </ul> <p><b>IP boostés</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>peu de changements</b> par mutations</li> <li>- <b>fortes concentrations</b> → mise en place <b>retardée</b> de la résistance</li> </ul>	<p>- pharmacocinétique globalement défavorable sauf pour le nelfinavir et l'atazanavir</p> <p>- <b>métabolisme</b> : hépatique par le CYP3A4 sauf nelfinavir par le CYP2C19</p> <p>- <b>élimination</b> : hépatique sauf pour IDV</p> <p>- utilisation indispensable du <b>RTV</b>, <b>inhibiteur du CYP3A4</b>, comme <b>booster</b> sauf pour nelfinavir : → ↓ métabolisme pré systémique → ↑ de la biodisponibilité → ↓ de la clairance hépatique → ↑ 1/2 vie d'élimination → légère modification de la PK du TVR</p>
<p><b>Ribavirine</b></p>	<p>- <b>HVC</b> associé à l'<b>IFN<math>\gamma</math> Peg</b></p> <p><b>NB</b> : pour le HBV on utilisera lamuvidine, adefovir, entecavir, tenofovir ...</p>	<p><b>3 hypothèses</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- inhibition <b>directe</b> de la <b>synthèse d'AN viral</b> par ↓ du pool en GTP</li> <li>- production d'<b>ARN non fonctionnel</b> par la cellule infectée</li> <li>- inhibition <b>directe</b> de la <b>protéase virale</b></li> </ul>	<p>- <b>tératogène chez l'animal</b> : CI chez la femme enceinte traitement contraceptif de la femme ou de la partenaire pour les hommes</p> <p>- <b>hémolyse</b> concentration dpte - troubles <b>psychiatriques</b> - <b>baisse de la posologie recommandée</b> si IR ou Hb trop basse</p>	<p>- <b>Concentration</b> dans les <b>érythrocytes</b> - 60x plus concentrée dans le sang totale /plasma - <b>1/2 vie</b> : 10 jours</p> <p>- grande variabilité inter/intra sujets</p>

