

ANTIVIRAUX

I/ Définition

Les antiviraux sont des substances qui bloquent le cycle de multiplication intracellulaire des virus. Ils sont sans effet sur des virus quiescents, dont la multiplication peut reprendre à l'arrêt du traitement.

II/ Les antiviraux d'intérêt médical

1°) Antiviraux actifs sur les *Herpesviridae*

a/ Antiviraux antiherpétiques (HSV 1 et 2)

L'acycloguanosine ou Aciclovir (Zovirax) et son promédicament le valaciclovir

Le penciclovir et son promédicament le famciclovir

Le ganciclovir ou DHPG, actif sur HHV-6 aussi

Le valganciclovir

La trifluridine, l'idoxuridine

Le foscarnet

b/ Antiviraux actifs sur le virus de la varicelle et du zona (VZV)

Le famciclovir

Le valaciclovir

L'aciclovir

c/ Antiviraux actifs sur le cytomégalovirus (CMV)

Le ganciclovir ou DHPG

Le foscarnet sodique

Le cidofovir, le brincidofovir

Le létermovir, le maribavir

2°) Antiviraux actifs sur les *Orthomyxoviridae*

a/ Antiviraux actifs sur le virus influenza A

L'amantadine

La rimantadine

b/ Antiviraux actifs sur les virus influenza A et B

Le favipiravir

Le zanamivir, l'oseltamivir, le laninamivir, le péramivir

3°) Antiviral actif sur les *Paramyxoviridae* (virus respiratoire syncytial)

La ribavirine

4°) Antiviral actif sur les *Papillomaviridae* (papillomavirus humain)

Le cidofovir

5°) Antiviral actif sur les *Bunyaviridae* (virus hantaan) et les *Arenaviridae* (virus Lassa)

La ribavirine

6°) Antiviraux actifs sur les *Hepadnaviridae* (virus de l'hépatite B ou HBV)

La vidarabine phosphate

La lamivudine

L'interféron alpha-2a, l'interféron alpha-2a pégylé

L'interféron alpha-2b

La telbuvudine

L'adéfovir, l'entécavir, le ténofovir

Autres molécules actives sur les *Hepadnaviridae* : l'emtricitabine (proche de la lamivudine), la clévodine (analogue de la pyrimidine), l'elvucitabine et la thymosine.

7°) Antiviraux actifs sur les *Flaviviridae* (virus de l'hépatite C ou HCV)

L'interféron alpha-2a
L'interféron alpha-2b pégylé
La ribavirine
Le sofosbuvir
Le daclatasvir, l'elbasvir, le lédirasvir, l'ombitasvir et le velpatasvir
Le dasabuvir
L'asunaprévir, le vaniprévir, le simeprévir, le paritaprévir, le grazoprévir, le voxilaprévir

8°) Antiviraux actifs sur les *Retroviridae* (virus de l'immuno-déficience humaine ou HIV) ou Antirétroviraux

a/ Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI ou NRTI)

La zidovudine ou AZT (Rétrovir)
La didanosine (Videx)
La zalcitabine (Hivid)
La stavudine (Zerit)
La lamivudine ou 3TC (Epivir)
L'emtricitabine (Emtriva, FTC)
AZT et 3TC (Combivir)
L'abacavir (Ziagen)
AZT + 3TC + Abacavir (Trizivir)

b/ Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI ou NNRTI) = analogues de nucléotides

La delavirdine (Rescriptor)
La névirapine (Viramune)
L'efavirenz (Sustiva)
L'étravirine (Intelence)
La rilpivirine (Eduran, TMC-278)
Le ténofovir (TFV) : ténofovir-disoproxil, ténofovir-alafénamide

c/ Inhibiteurs de la protéase virale

Le saquinavir HGC (Invirase)
Le saquinavir SGC (Fortovase)
Le ritonavir (Norvix)
L'indinavir (Crixivan)
Le nelfinavir (Viracept)
L'amprénavir (Agenerase)
Le fosamprénavir (Telzir, FPV)
Le darunavir (Prezista)
L'atazanavir (Reyataz)
Le tripranavir (Aptivus)
Lopinavir + ritonavir en minidose (Kaletra)

d) Inhibiteurs de l'intégrase

Le raltégravir (Isentress), l'elvitégravir, le dolutégravir

e) Inhibiteurs de fusion et d'entrée

Inhibiteur de fusion : l'enfuvirtide (Fuseon)
Inhibiteur d'entrée : le maraviroc (Celsentri)

f/ Choix préférentiels d'antirétroviraux pour le traitement initial

Les trois options recommandées sont : deux INTI et un IP, deux INTI et un INNTI ou trois INTI.

III/ Mécanisme d'action des antiviraux

1°) Les antiviraux actifs contre les virus de la grippe

L'amantadine et la rimantadine bloquent la décapsidation.

Le zanamivir, l'oseltamivir, le laninamivir et le péramivir bloquent la libération des virions néoformés.

La ribavirine inhibe l'ARN polymérase du virus grippal.

2°) Mode d'action des principaux antiviraux sur les ADN polymérases virales

Les analogues nucléosidiques comme l'aciclovir, le DHPG, le penciclovir, la zidovudine, la didanosine, la lamivudine, la zalcitabine, le cidofovir sont des promédicaments qui doivent être impérativement triphosphorylés pour exercer leur action, l'arrêt de la synthèse de l'ADN. L'aciclovir et le penciclovir sont d'abord monophosphorylés par une thymidine kinase virale (HSV, VZV) puis bi et triphosphorylés par des kinases cellulaires.

Le DHPG actif contre le cytomégalovirus est d'abord monophosphorylé par une phosphotransférase virale puis bi et triphosphorylé par des kinases cellulaires.

Le cidofovir et les INTI sont triphosphorylés par des enzymes cellulaires pour bloquer les ADN polymérases virales.

Le foscarnet (acide phosphonoformique ou PFA) agit directement, sans transformation, sur l'ADN polymérase des *Herpesviridae*.

Les INNTI inhibent la transcriptase inverse directement, sans transformation cellulaire, de façon non compétitive, en se fixant dans une poche hydrophobe située près du site actif de l'enzyme.

Les IP bloquent la phase tardive de la maturation virale. La protéase de l'HIV clive les polypeptides précurseurs, produits des gènes *gag* et *pol* codant les protéines de structure et les enzymes du virion. Les virions produits sous IP sont immatures et incapables d'infecter de nouvelles cellules.

L'[adéfov](#), ou PME A (9-(2-phosphonylméthoxyéthyl) adénine), appartient à une famille récente de drogues antivirales, les phosphonates de nucléotides acycliques. La forme active di-phosphorylée de l'adéfov inhibe les virus à ADN et certains rétrovirus. Le PMEApp, le métabolite actif du PME A, est un inhibiteur compétitif du désoxy-ATP, substrat naturel de la polymérase du VHB. Le PMEApp inhibe également les polymérases de VHB mutants résistants à la lamiduvine ou au famciclovir. Dans l'hépatite chronique, il en améliore l'évolution et rend indétectable l'ADN viral dans 40 % des cas.

L'[entécavir](#) est un analogue de la cyclopentylguanosine et inhibe spécifiquement la polymérase du VHB. Cette molécule a une action inhibitrice à la fois sur la synthèse du brin L- (inhibition de l'activité transcriptase inverse) et sur celle du brin S+ (inhibition de l'activité ADN polymérase ADN-dépendante). Son effet sur les polymérases cellulaires est faible. Il s'agit d'un L-nucléoside analogue de la thymidine, qui inhibe spécifiquement l'activité de la polymérase du VHB. Les premiers essais cliniques indiquent une plus grande efficacité de cette molécule par rapport à la lamiduvine, concernant la baisse de la charge virale. Tout comme l'entécavir, cette drogue bloque la synthèse des deux brins d'ADN viral.

Le [ténofovir](#) est une molécule proche de l'adéfov, c'est un analogue de la didésoxy-adénosine. Il inhibe la polymérase du VHB et du VIH, même dans les formes résistantes à la lamiduvine. L'efficacité du ténofovir a été démontrée dans les cas d'hépatites chroniques et chez des sujets co-infectés par le VIH et le VHB.

3°) Les antiviraux actifs contre les virus de l'hépatite C

L'asunaprévir, le vaniprévir, le simeprévir, le paritaprévir, le grazoprévir, le voxilaprévir bloquent l'assemblage et la sortie du virus.

IV/ Toxicité

Les antiviraux ne sont pas dénués d'effets secondaires.

1°) Effets indésirables des antiherpétiques à usage systémique

Antiherpétiques	Effets indésirables : nature et fréquence
Aciclovir	Néphropathie réversible + Réactions au point d'injection + Tr. digestifs + Tr. neurologiques ±
Valaciclovir	Tr. digestifs + Tr. neurologiques sévères ±
Famciclovir	Céphalées +, nausées + Tr. neurologiques (confusion, vertiges, hallucinations) ±
Ganciclovir	Leuconéutropénies sévères ++ Thrombocytopénies ++ Tr. neurologiques (ataxie, coma, crises convulsives) + Fièvre, céphalées + Tr. rénaux (hématurie, hypercréatininémie) +
Vidarabine monophosphate (Vira-MP)	Myalgies ++ Tr. digestifs (nausées, anorexie, diarrhée) ++ Leuconéutropénie ±
Cidofovir (Vistide)	Tr. rénaux (protéinurie, hypercréatininémie) ++ Fièvre ++, Asthénie ++ Nausées, Vomissements ++ Rash cutané +
Foscarnet (Foscavir)	Insuffisance rénale ++, Hypocalcémie ++ Nausées, vomissements ++ Anémie +, ulcérations péniennes + Crises convulsives ±

++ : fréquent ; + : peu fréquent ; ± : rare ; Tr. : troubles

2°) Effets indésirables des INTI

INTI	Effets secondaires principaux
Zidovudine (AZT)	Myélotoxicité, myopathies, nausées
Didanosine (ddI)	Diarrhée, pancréatite, neuropathies périphériques
Zalcitabine (ddC)	Stomatite, pancréatite, neuropathies périphériques
Stavudine (d4T)	Cytolyse, neuropathies périphériques
Lamuidine (3TC)	Myélotoxicité en association avec l'AZT
Abacavir (ABC)	Hypersensibilité
Ténofovir (TNF)	Syndrome de Fanconi

3°) Effets indésirables des INNTI

INNTI	Effets secondaires principaux
Névirapine	Eruptions cutanées, hépatites
Efavirenz	Eruptions cutanées, troubles neuro-sensoriels, augmentation des transaminases
Délavirdine	Eruptions cutanées, céphalées, augmentation des transaminases

4°) Effets indésirables des IP

IP	Effets secondaires principaux
Indinavir	Lithiase rénale, hyperbilirubinémie, tr. digestifs, anémie hémolytique, augmentation de l'acide urique, des transaminases et des CPK sériques
Ritonavir	Tr. digestifs, diarrhée, vomissement, paresthésies péri-orales, dysgueusie
Saquinavir HGC (Invirase)	Tr. digestifs, céphalées, augmentation des transaminases
Saquinavir SGC (Fortovase)	Tr. digestifs, céphalées, augmentation des transaminases
Nelfinavir	Diarrhée
Amprénavir	Tr. digestifs, éruptions cutanées, paresthésies orales, anomalies du bilan hépatique
Lopinavir/ritonavir	Diarrhée, nausées, augmentation des transaminases