

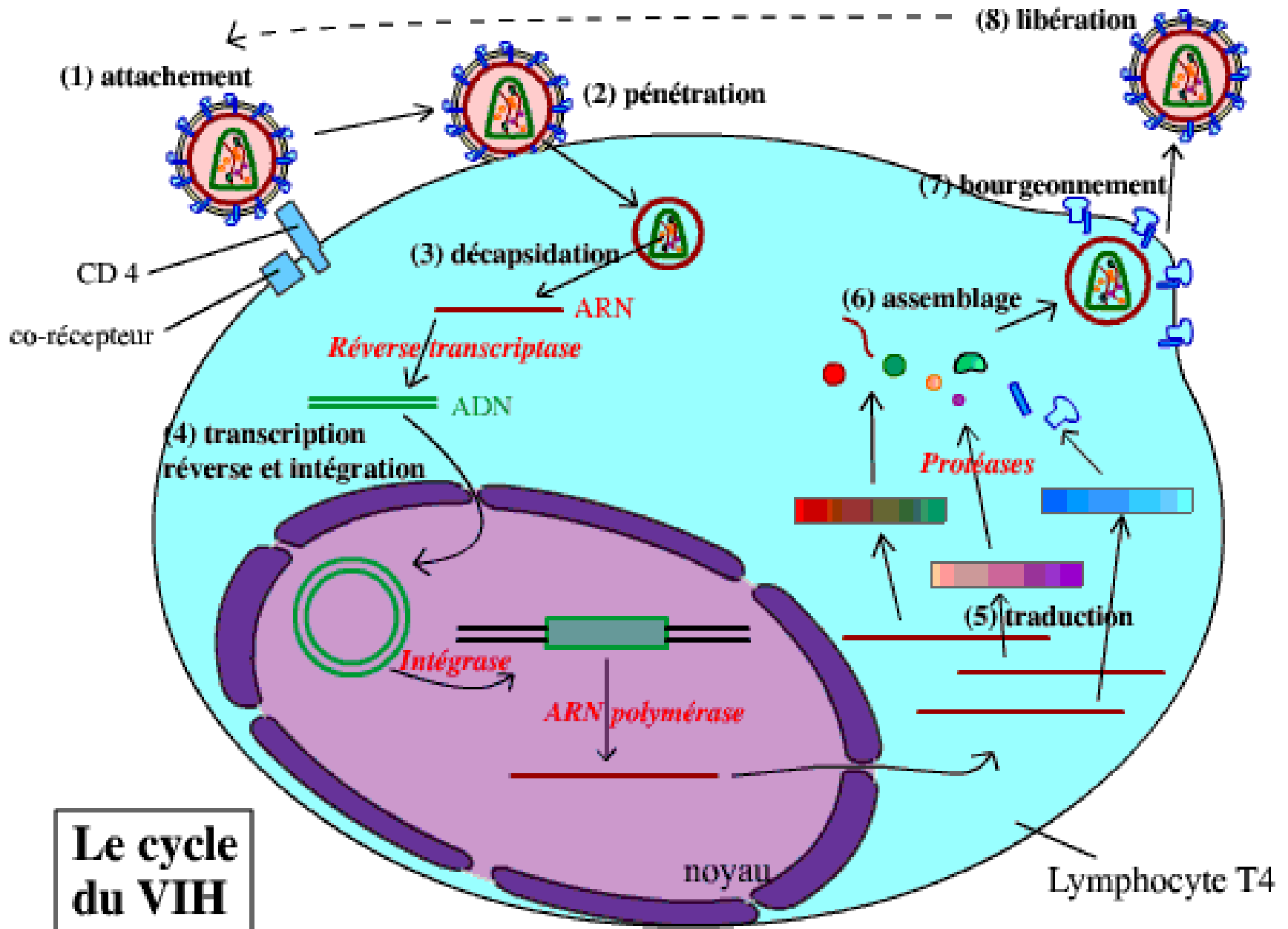
FEDERATION DES RESEAUX VILLE-HÔPITAL

Suivi médical de la personne infectée par le VIH

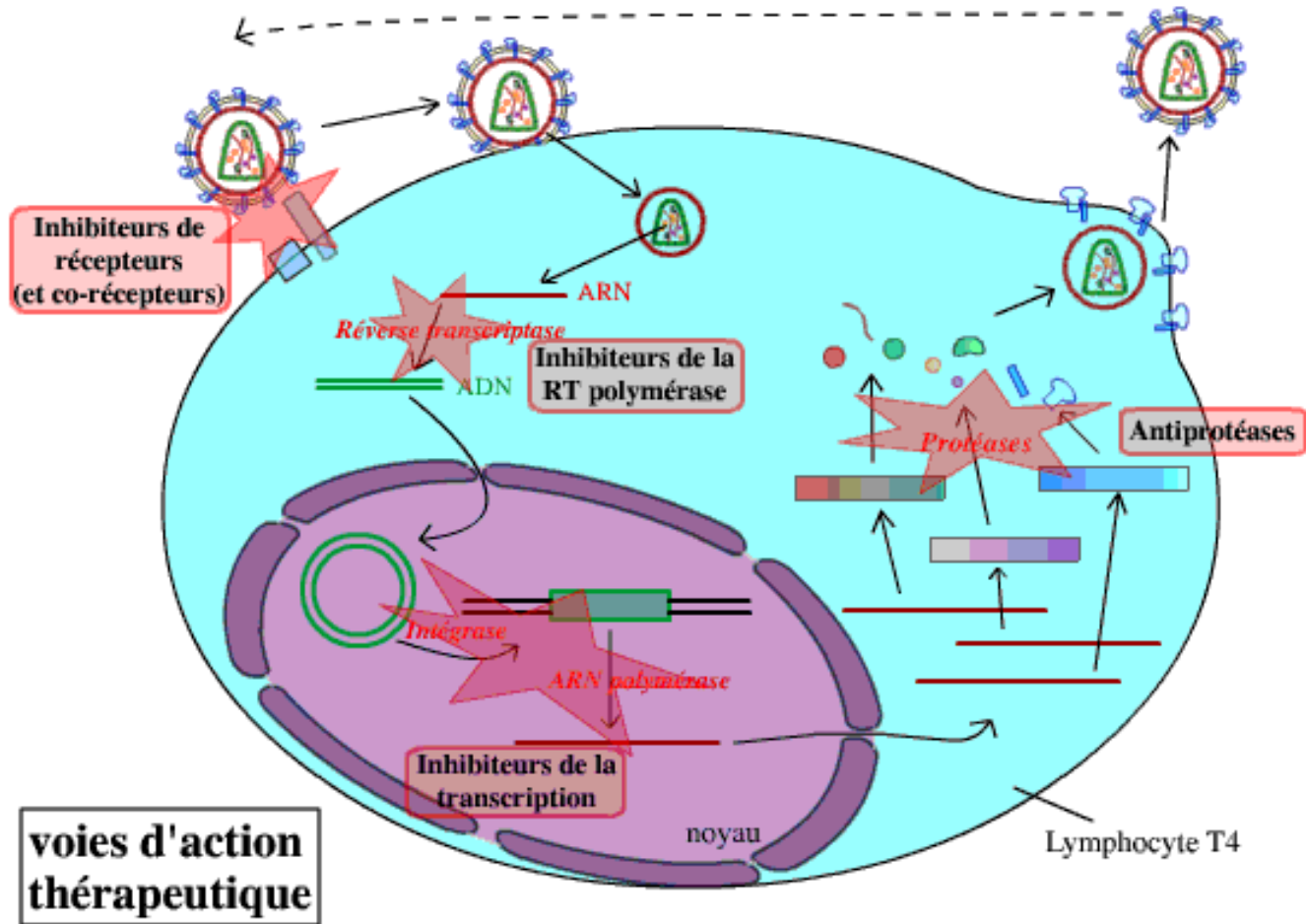
**PHARMACOLOGIE
DES
ANTIRETROVIRAUX**

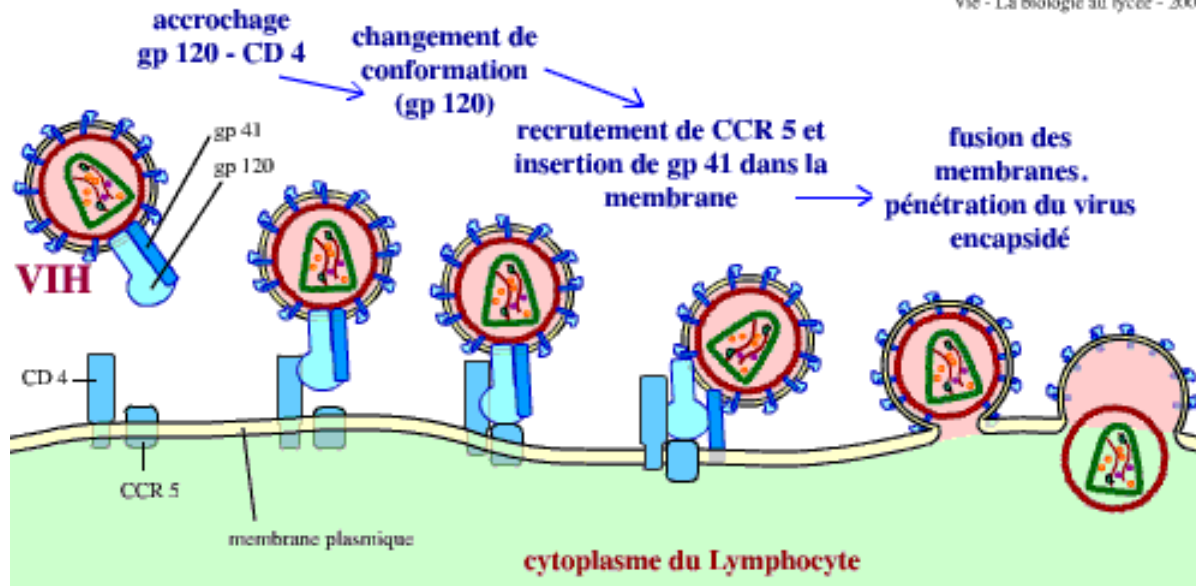
Docteur Christine PENOT-RAGON

Mai 2005



Le cycle du VIH







Inhibiteurs d'entrée

Intérêt : stratégie d'action extérieure à la cellule lymphocytaire

- *inhibition de fixation gp 120 – récepteur CD4 :*
Ac recombinant PRO 542 = « leurre »

- *inhibition de fixation de gp120 sur co-récepteurs*
 - *BMS378 806 - BMS488 043*
 - *(CCR5) SCH-C, GW 140, UK 427 8587*
 - *AMD070 (CXCR4)*

- *inhibition de « fusion »*



Inhibiteur de fusion

T20 FUZEON®

- peptide de synthèse 36 a.a., copie d'1 domaine de la glycoprotéine 41
- mécanisme : liaison avec glycoprotéine gp41 empêche la gp de se replier, conformation nécessaire à la fusion
- action sur le VIH-1, puissante et sélective
- efficacité in vitro à conc° nanomolaires (10^{-9})
- schéma : 200mg / jour en 2 inj° ss-cutanées

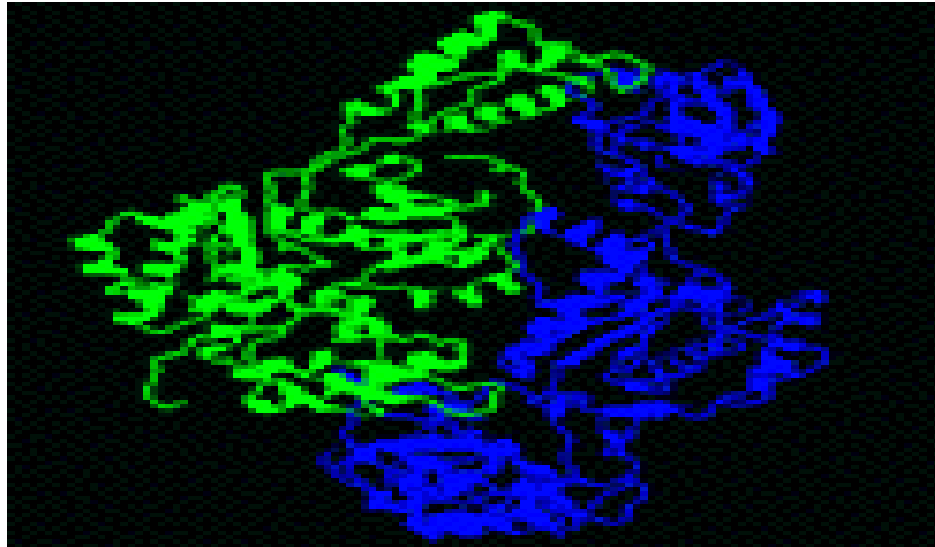
Perspective : C-peptides qui vont se lier à partie N-terminale de la gp41

5-Hélix en dév^t : *forte affinité pour la gp41, efficacité à conc° 10^{-9}*



la Transcriptase Inverse

- polymérase du VIH, non spécifique
- hétérodimère : 1 unité p51 et 1 unité p66 comprenant la ribonucléase
- instable, facilement génératrice d'erreurs → point important / genèse des mutations



La transcriptase inverse est un dimère composé de deux chaînes ayant en commun quatre domaines. La sous-unité p66 (en bleu) porte seule les sites actifs de la polymérase et de la ribonucléase.



Inhibiteurs de la Transcriptase Inverse nucléosidiques + nucléotidique

- analogues des nucléosides naturels : base + désoxyribose
[base pyrimidique : thymine, cytosine ou base purique: adénosine, guanine]
- transformation des molécules en dérivés triphosphate par les enzymes physiologiques
ex : $\text{azt} \rightarrow^* \text{azt-mp} \rightarrow \text{azt-dp} \rightarrow \mathbf{\text{azt-tp}^{**}}$
 - * *étape limitante* → intérêt d'une molécule déjà monoP
 - ** *importance de la dynamique de phosphorylation*



Inhibiteurs de la Transcriptase Inverse nucléosidiques + nucléotidique

- blocage du site réactif de l'enzyme *par* inhibition compétitive / nucléoside naturel
+ blocage de l'élongation de la chaîne d'ADN
- action sur le VIH-1, le VIH-2 et d'autres virus
- interférences avec l'organisme de l'hôte → toxicités
 - AZT *réduction de la thymidine-triphosphate, nécessaire à production de cellules progénitrices de lignée rouge* → *anémie*
 - inhibition d'autres polymérases : *déplétion d'ADN mitochondrial* → *neuropathies périphériques, acidose lactique, pancréatites, lipodystrophies*



Inhibiteurs nucléosidiques de la Transcriptase Inverse

RETROVIR® zidovudine

comp 300 mg - sol° buvable 10 mg/ml - sol° inj. 200 mg

posologie : 300 mg x 2 / jour chez adulte / 480 à 720 mg/m²/jour chez enfant

EPIVIR® lamivudine 3TC

comp 300 mg et sol. buvable 10 mg/ml [*conservation entre 2° C et 25° C*]

posologie : 150 mg (1 comp ou 15 ml) x 2 / jour

ZIAGEN® abacavir

comp 300 mg

posologie : 300 mg x 2 / jour

COMBIVIR® comp : zidovudine AZT 300 mg + lamivudine 3TC 150 mg

TRIZIVIR® comp : zidovudine AZT 300 mg + lamivudine 3TC 150 mg + abacavir 300 mg

posologie : 2 / jour



Inhibiteurs nucléosidiques de la Transcriptase Inverse

VIDEX[®] didanosine ddl gélules gastro-résistantes 25 mg - 50 mg - 100 mg - 150 mg

posologie : < 60 kg ==> 1 comprimé à 100 mg et 1 comprimé à 25 mg 2 fois/ jour
> 60 kg ==> 2 comprimés à 100 mg 2 fois/ jour
ou 300 mg en une seule prise quotidienne

enfant : 240 mg/m²/jour

HIVID[®] zalcitabine ddC comp 0,375 mg et 0,750mg

posologie : 0,750 mg x 3 / jour

ZERIT[®] stavudine gélules 15 mg - 20 mg - 30 mg - 40 mg

posologie : < 30 kg ⇒ 1 mg / kg x 2 / jour

< 60 kg ⇒ 30 mg x 2 / jour // > 60 kg ⇒ 40 mg x 2 / jour

EMTRIVA[®] emtricitabine gélule 200 mg

posologie : 200 mg / jour



Inhibiteur nucléotidique de la Transcriptase Inverse

VIREAD® ténofovir comp 300 mg

posologie : 300 mg/ jour

TRUVADA® ténofovir 300 mg + emtricitabine 200 mg

posologie : 1 comp / jour



Inhibiteurs de la Transcriptase Inverse non nucléosidiques

Profil antirétroviral

- inhibition puissante et sélective de la transcriptase inverse du VIH-1
- ⇔ aucune action notable sur le virus VIH-2, ni sur les polymérases cellulaires
- activité virale directe, sans nécessité de phosphorylation intracellulaire
- mécanisme non compétitif



Inhibiteurs non nucléosidiques de la Transcriptase Inverse

VIRAMUNE® névirapine comp 200 mg – sol buvable 50mg/5ml
posologie : 200 mg / jour initiation puis 400 mg / jour entretien

SUSTIVA® efavirenz comp 600 mg - gélule 200 mg - gélule 50 mg
posologie : 600 mg le soir

RESCRIPTOR® delavirdine comp 200 mg [*ATU nominative*]
posologie : 6 comp / jour



Inhibiteurs de la Transcriptase inverse

En perspective : médicaments potentiels en développement

- *familles connues :*
 - *INTI : DAPD amdoxovir (inhibiteur de guanine)*
 - *INNTI : TMC 125 - TMC 278 - DPC 083*

- *inhibiteur de la transcriptase inverse compétitif des nucléotides (NcRTI) :*
ici pas d'insertion par analogie, mais une fixation à la place de nucléotides qui bloque le système :
« Compound X » laboratoire Tibotec

- *inhibiteurs de la ribonudéase (Rnase H) : KMMP05*



l'Intégrase

- pas connaissance de sa structure cristalline complète
- Mg^{++} = cofacteur physiologique de l'enzyme
- forte homologie structurale avec la ribonucléase de la TI



Inhibiteurs de l'Intégrase

En perspective : médicaments potentiels en développement

- *molécules interférant avec Mg ++ : inhibiteurs du « 3' processing »*
 - L 870 810 - BA 011 phase I / II
 - dérivés de l'hydroxyquinoléine
- *molécules inhibiteurs spécifiques du transfert de brin :*
inhibiteurs dicéto-acide (ADC) : S 1360 - L 708 906



la Protéase du VIH

- homodimère : 2 unités de 99 a.a.
- site catalytique formé de 2 résidus aspartiques, induisant une parenté avec d'autres enzymes aspartiques comme par ex. la rénine
- rôle de transformation des précurseurs protéiques en protéines fonctionnelles, notamment l'élément gag - pol en protéines virales de structure et enzymes virales majeures



Inhibiteurs de la Protéase

- action compétitive , réversible, hautement spécifique par blocage du site catalytique de l'enzyme
- efficacité in vitro à conc° nanomolaires (10^{-9})
- site d'action tardif au cours du cycle de réplication du virus, permettant une efficacité sur toutes les cellules infectées
- production de particules virales immatures au potentiel de réplication très affaibli
- action sur le VIH-1, le VIH-2



Inhibiteurs de la Protéase

CRIXIVAN® indinavir gélules 200 mg - 400 mg
posologie : 800 mg x 3 / jour

INVIRASE® saquinavir gélule 200 mg
posologie : 9 gélules / jour

FORTOVASE® saquinavir
posologie : / jour

VIRACEPT® nelfinavir comp 250 mg – sol buv 50 mg/g
posologie : 8 à 10 comp /jour

REYATAZ® atazanavir gélules 150 mg – 200 mg
posologie : 300 mg / jour en une prise



Inhibiteurs de la Protéase

NORVIR® ritonavir capsule 100 mg [*conservation 2 à 8 °C*] - sol buvable 80mg / ml
posologie : 1 200 mg / jour
« boost » : 100 à 400 mg / jour

KALETRA® lopinavir 133,3 mg + ritonavir 33,3 mg
posologie : 6 capsules / jour

FORTOVASE® saquinavir
posologie : / jour

AGENERASE® amprénavir capsules molles 50 mg - 150 mg - sol buv 15 mg/ml
posologie : 16 capsules / jour

TELZIR® fosamprénavir
posologie : / jour



Inhibiteurs de la Protéase

Principe du « boost » = « potentialisation » par association de 2 IP

- IP métabolisés par Cytochrome P450,
not^t isoenzymes CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6
avec une affinité pour isoenzyme(s) variable en f^o molécules
- tous inhibiteurs de certains isoenzymes,
avec une capacité d'inhibition variable en f^o molécules :
ritonavir > indinavir - nelfinavir - amprénavir > saquinavir
- mais aussi mécanismes d'induction (ritonavir, nelfinavir)

En pratique : **ritonavir** - soit associé dans une Spécialité KALETRA
- soit prescrit en parallèle à posologie : 100 à 400mg / j



Inhibiteurs de la Protéase

en perspective molécules en développement (à l'étude)

- *TMC 114 / r : action « remarquable » sur souches résistantes aux IP actuels*
- *recherche de molécules non peptidiques cf tipranavir :
mozénavir phase I / II meilleure biodisponibilité orale*



Autres Perspectives

- nouvelles cibles :

- la protéine VIF :

- meilleure connaissance du rôle de la protéine VIF → touche un complexe naturel de défense cellulaire = APOBEC-3G « apolipoprotein B mRNA editing complex »

- la protéine REV :

- dans la cellule lymphocytaire, enzyme DHS déoxyhypusine synthétase humaine qui active un cofacteur de la protéine REV

- l'inhibition de cette enzyme par le CNI-1493 → perturbation de la réplication du VIH

- inhibiteur de « maturation » : toute dernière étape du cycle « réarrangement intra VIH »

- PA 457 laboratoire Panacos

- recherche d'un modèle animal plus simple que les primates

- souris chez qui on va incorporer les gènes du CD4 et d'un co-récepteur → évaluation des ARV

