Introduction à la virologie

- 2 types de **virus** :
  - Virus **enveloppés :** *enveloppe = élément de fragilisation* => transmission par contact direct ou rapproché entre individus
  - Virus **nus :** conservation longue de leur pouvoir infectieux dans les eaux usées, eaux de surface, rivières, boues => T possible par voie féco-orale => résistants à l'éther et aux solvants des lipides, résistant bien dans le milieu extérieur

- Relations hôte – virus :
  - **Facteurs individuels**
    - ⇨ Etat immunitaire du sujet, âge
    - ⇨ Présence de récepteurs viraux opérationnels, de facteurs génétiques
    - ⇨ Infection par d'autres virus
  - **Tropismes cellulaire et tissulaire du virus =** aptitude d'un virus à infecter les cellules ou certaines cellules d'un tissu ou d'un organe, déterminé par les interactions entre les molécules de la surface virale et les récepteurs cellulaires, lors de la pénétration du virus dans la cellule cible (ex : VIH = gp120-CD4 sur LT CDA+ et monocytes avec co-récepteurs CXCR4 et CCR5)

- Déroulement d'une infection virale **:**
  1. **Voies de transmission et modes de pénétration :**
     - ⇨ Transmission respiratoire ou salivaire : grippe, oreillons, rougeole, V. Epstein Barr, varicelle, rubéole…
     - ⇨ Transmission féco-orale (mains sales, eau, aliments) : hépatites A et E, rotavirus, adénovirus, entérovirus…
     - ⇨ Transmission sexuelle : VIH, papillomavirus, HSV, VHB, VHD, VHC, CMV, HTLV
     - ⇨ Transmission iatrogène (seringue, greffes, explorations invasives…) : HIV, HBV, HCV, virus B19, CMV, EBV…
     - ⇨ Transmission mère-enfant : HIV, HBV, CMV, HSV, VZV, Rubéole
     - ⇨ Transmission H-H, animal-H par arthropode-vecteur : fièvre jaune, dengue, encéphalite japonaise ou à v. West Nile
     - ⇨ Transmission animale-H : par morsure ou à travers des excoriations (rage, virus Ebola, Poxvirus, virus B du singe), par aérosol (hantavirus, arénavirus)
  2. **Période d'incubation** : au cours de la primo-infection, la **période d'incubation** s'étend de l'entrée du virus dans l'organisme (contage) aux premiers signes cliniques.
  3. **Expression clinique** : la primo-infection peut être **symptomatique** ou totalement **asymptomatique** => résolutive ou persistante (chronique ou latente)
  4. **Dissémination du virus dans l'organisme** : infection **localisée** (organe cible = porte d'entrée = incubation courte) ou **généralisée** (organe cible éloigné de la porte d'entrée = incubation longue)

TYPE	INFECTION/VIRUS	CIBLE PRINCIPALE
Localisée	Grippe	Tractus respiratoire
	Gastro-entérite	Tractus intestinal
	Récurrence herpétique cutanéo-muqueuse	Peau
Généralisée	Virus de l'herpès simplex	Peau
	Virus Epstein-Barr	Cellules épithéliales de l'oropharynx et lymphocytes B
	Infection par le VIH	Tissu lymphoïde, macrophages cellules portant le CD4
	Virus des hépatites (VHA, VHB, VHD, VHC, VHE)	Hépatocytes

  5. **Modes d'excrétion virale**

VOIE D'EXCRETION	VIRUS
Tractus respiratoire	Virus de la grippe, virus de la varicelle et du zona
Salive	Cytomégalovirus, virus Epstein-Barr, *virus de l'hépatite B*
Peau	Virus de l'herpès simplex, virus varicelle-zona
Tractus intestinal	Virus de l'hépatite A, rotavirus
Urine	Cytomégalovirus, virus de l'hépatite B
Sperme, sécrétions cervico-vaginales	VIH, virus de l'hépatite B, cytomégalovirus,
Lait maternel	VIH, cytomégalovirus

- Infestation et multiplication : Attachement - Pénétration – Décapsidation – (Transcription inverse) – Réplication – Transcription - Traduction des ARNm viraux - Assemblage - Libération des virions néoformés

- CI_{50} = concentration en antiviral permettant la réduction de 50% de la production virale

- Buts d'un traitement antiviral : prophylactique, pré-emptif, curatif => en général virostatique et rarement virucide

- Stratégies thérapeutiques :
  - **Monothérapie** : virus génétiquement stable ou peu variable, virus à l'origine d'infection aigüe
  - **Associations thérapeutiques** : virus génétiquement très variables qui sont à l'origine d'infection chronique => éviter l'émergence de souches résistantes

- Résistances aux antiviraux :
  - **Quand suspecter une résistance virologique ?**
    - ⇨ Problèmes de COMPLIANCE
    - ⇨ Lorsque la dose prise n'est pas disponible : PHARMACOLOGIE
  - **Évaluation de la résistance aux antiviraux : tests de résistance**
    - ⇨ **Tests phénotypiques : détermination de la CI50 de la souche du patient par rapport à une souche dite « sauvage » Résistance si CI50 souche > 4 x CI50 souche « sauvage »**
    - ⇨ **Tests génotypiques : détermination de la séquence nucléotidique de la souche du patient pour le/les gène(s) impliqués dans l'activité de l'antiviral**
  - **Origine de la résistance : mutations majeures et mineures, délétions**

- Interféron **IFN α :**
  - Synthèse *in vivo* en fonction du stimulus par les lymphocytes B, les monocytes, les fibroblastes
  - **Intérêt diagnostique : virus dont l'infection est associée à une production d'IFN dans le sang ou le LCR** => virus ourlien, virus de l'herpès simplex, rotavirus, virus grippal, entérovirus, virus de la rougeole, virus de fièvres hémorragiques, virus de l'immunodéficience humaine. Corrélation entre charge virale élevée et taux élevé d'IFN.
  - Indications en thérapeutique antivirale : infection chronique par le **virus de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC)**
  - **Principaux effets secondaires de l'IFN α** :
    - ⇨ Lors de l'administration : syndrome pseudo-grippal, fatigue
    - ⇨ Hématologiques : leucopénie, thrombocytopénie, anémie
    - ⇨ Digestifs : anorexie, nausée, diarrhée
    - ⇨ Psychiatriques : dépression, anxiété
    - ⇨ SNC : céphalées, neuropathies
    - ⇨ Peau, phanères : alopécie, hypersudation
    - ⇨ Muscles articulations : myalgies, arthralgies

- Tétravalent : poliovirus, diphtérie, tétanos, coqueluche
  + anti-*Haemophilus influenzae* b (pentavalent)
  + anti-hépatite B (hexavalent)
  + pneumococcique conjugué 13 valent

Agents viraux

I Picornaviridae

Ordre : **Picornavirales**
Genres : ***ENTEROVIRUS*** (divisés en espèces et sérotypes), ***Hepatovirus*** (virus de l'hépatite A), ***Parechovirus*** (ex-echovirus 22 et 23)
Structure des virions : petite taille (20 à 30 nm de diamètre), ARNmc, linéaire, non segmenté, de polarité +, capside icosaédrique, non enveloppés

I.1 Poliovirus (= virus de la poliomyélite)

Épidémiologie	3 sérotypes, réservoir humain, élimination par salive (+) et **selles (+++)**, **T féco-orale**, mondiale, saisonnier (été pour les pays tempérés, toute l'année pour les régions tropicales),
Physiopathologie	Phase alimentaire : multiplication au niveau de la **muqueuse pharyngée** et de la **muqueuse intestinale** (↗ IgA) Phase lymphatique : multiplication dans les **ganglions** (amygdales) et **plaques de Peyer** => production d'Ac => élimination Phase virémique (10% des cas) : passage dans le **sang** Phase neurologique (2% des cas) : passage dans le **SNC** => **syndrome méningé, forme paralytique**
Clinique	**Forme spinale classique** 1) Incubation : 2 à 3 semaines 2) Phase d'invasion ou phase pré-paralytique (4 à 5 jours) 3) Phase d'état ou phase paralytique 4) Évolution lente (après 2 à 3 semaines), récupération possible mais incomplète **Forme respiratoire**
Diagnostic	**Examen du LCR**, diagnostic direct (PCR du génome), indirect (sérologie)
Traitement	**Symptomatique** (= pas d'antiviraux)
Prophylaxie	**Déclaration et vaccination obligatoires** 1) **Vaccin inactivé ou tué** (formol, chaleur) : 3 types de poliovirus, pas de multiplication, plusieurs années d'immunité, innocuité, rares CI, mais vaccin coûteux et Ac dans le sang seulement => absence de formation d'IgA sécrétoires locales/intestinales, possibilité d'une infection ultérieure par un poliovirus mais stoppée à la phase lymphatique, dissémination des poliovirus par les selles maintenant la chaîne épidémique 2) **Vaccin atténué ou vaccin vivant** (non utilisé en France) : perte de neurovirulence, multiplication dans l'organisme mais n'allant pas jusqu'à la phase neurologique, production d'IgA sécrétoires locales, empêche la réinfection par une souche sauvage, immunité durable, moins coûteux, mais moins bonne innocuité, possibilité de restauration de la virulence (mutations réverses lors de multiplications répétées du virus), échec de la vaccination si interférence avec un autre entérovirus, CI : ID, femme enceinte, infections intestinales

I.2 Coxsackievirus et Echovirus

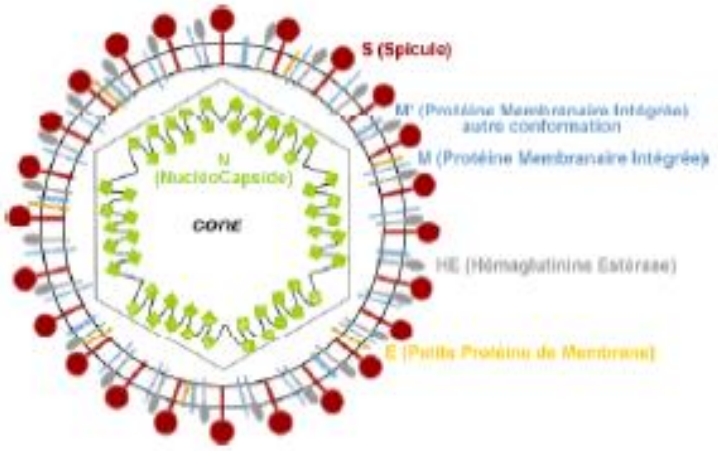
Épidémiologie	Coxsackie = ville des USA ; ECHOvirus = Enteric Cytopathic Human Orphan virus Semblable à celle de la poliomyélite		
Physiopathologie	Phase alimentaire : multiplication au niveau de la **muqueuse pharyngée** et de la **muqueuse intestinale** (↗ IgA) Phase lymphatique : multiplication dans les **amygdales** et **plaques de Peyer** (=> ganglions) => production d'Ac Phase virémique : passage dans le **sang** vers tous les tissus selon le sérotype (SNC, peau, muscles, foie, cœur, œil…)		
Clinique	**Atteinte SNC**	Poliomyélite Encéphalite Méningite lymphocytaire	Poliovirus Echovirus, Coxsackievirus Poliovirus, Echovirus, Cckievirus
	Manifestations cutanéo-muqueuses	Herpangine (vésicule) Syndrome main-pied-bouche Exanthème fébrile Exanthème de Boston	Coxsackievirus A Coxsackievirus A16 Echovirus, Cox A et B, Polio Echovirus 16
	Manifestations musculaires	Myalgie épidémique Bornholm	Cox B
	Atteinte cardiaque	Myocardite et péricardite	Cox B
	Atteinte respiratoire	Rhinopharyngite bronchite et pneumonie Bronchiolite	Echovirus, Cox A et B Entérovirus 68
	Atteinte hépatique	Hépatite	Cox B
	Manifestations oculaires	Conjonctivite aiguë hémorragique	Entérovirus 70, Cox A24
Prophylaxie	**Pas de vaccin**		

I.3 Rhinovirus humains

Rhumes +++, atteintes des voies respiratoires basses => incubation rapide puis éternuement, rhinorrhée, malaise => évolution favorable 2-5 J
Pas de vaccin

II Coronaviridae

Ordre : ***NIDOVIRALES***
Sous-famille : ***CORONAVIRINAE***
Genre : alphacoronavirus, bétacoronavirus
Espèces : Middle Est Respiratory Syndrome coronavirus = MERS-CoV, SRAS-coV
Structure des virions : A**R**Nmc, de polarité +, capside hélicoïdale, enveloppé



Clinique	Rhinite, pharyngite, bronchite, bronchiolite, pneumopathie, syndrome respiratoire aigu sévère
Traitement	Hygiène

III Orthomyxoviridae

Genres : ***INFLUENZAVIRUS A, B, C*** => **virus grippaux**
Structure des virions (virus de type A) : 100 nm de diamètre, ARNmc, de polarité négative, linéaires, 8 segments, capside hélicoïdale (constituée de la protéine NP impliquée dans la réplication), enveloppe (M1 sur la face interne, M2 formant une sorte de canal, glycoprotéines)
Glycoprotéines :

- **HA : hémagglutinine** => agglutine les GR de différentes espèces animales, responsable de l'attachement du virus sur la membrane cytoplasmique des cellules
- **NA : neuraminidase** => rôle dans la libération du virus après bourgeonnement, lyse le mucus bronchique à propriétés antivirales

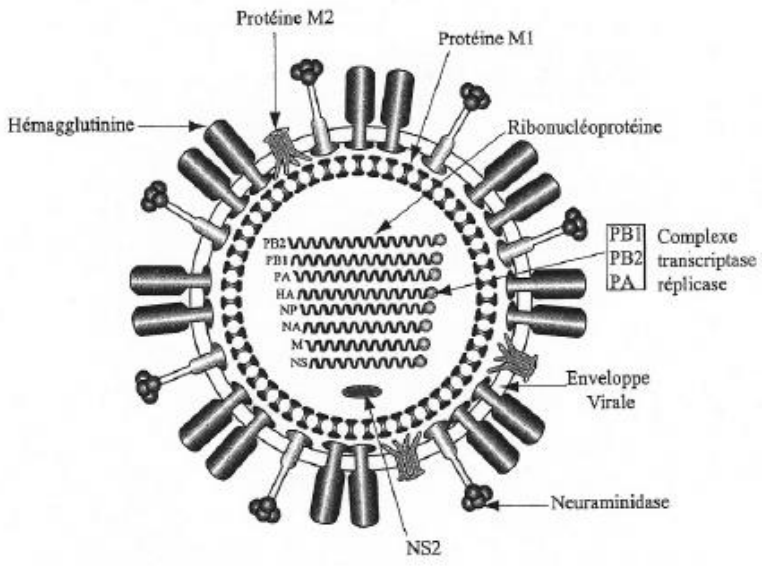


Schéma de la structure des virus grippaux de type A

NS1 et NS2 : protéines non structures => rôle dans la multiplication

Propriétés antigéniques :

- **Constitution antigénique** :
  - Ag internes de la capside : peu immunogènes => Ac non protecteurs
  - Ag de l'enveloppe :
    - H (hémagglutinine) : 18 types (H1 à H18) => Ac protecteurs, neutralisant le pouvoir infectieux
    - N (neuraminidase) : 11 types (N1 à N11) => Ac non neutralisants mais limitant l'extension de l'infection
- **Modifications génétiques et antigéniques** :
  - Majeures = cassures antigéniques (type A seul) : réassortiment de gènes entre souches humaines ou animales => émergence de nouveaux sous-types A et absence d'immunité croisée entre 2 sous-types => péremption du vaccin
  - Mineures = glissements antigéniques (types A et B) : mutations ponctuelles des gènes codant H et N => émergence de nouveaux variants A et B et immunité croisée partielle entre 2 variants => vaccin encore valide

Multiplication :

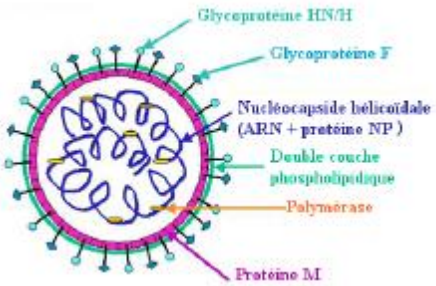
1. Adsorption/fixation de l'**hémagglutinine** sur les récepteurs cellulaires = acide sialique
2. Pénétration par endocytose => formation d'un endosome
3. Fusion entre enveloppe virale et membrane de l'endosome, dû à un abaissement du pH entraînant un changement de conformation de l'**hémagglutinine => libération des ribonucléoprotéines (RNP)**
4. Migration des 8 fragments d'ARNv vers le noyau
5. Réplication des différents fragments d'ARN par action du complexe polymérase (PB1, PB2, PA)
   ⇨ Brin – => brin + => brin –
6. Transcription de chaque fragment en ARNm (+) => migration vers le cytoplasme
7. Traduction en protéines sur les ribosomes de la cellule
8. Insertion de l'hémagglutinine et neuraminidase dans la membrane plasmique
9. Formation des NC dans le noyau
10. Migration vers le cytoplasme
11. Assemblage et formation du bourgeon avec pénétration des NC dans le bourgeon
12. Libération des virions par action de la **neuraminidase**

Épidémiologie	**T directe aérienne**, saisonnier (automne, hiver), âge (enfants entre 5 et 15 ans = résevoirs de virus), type A = épidémies importantes et pandémies, réseau de surveillance de la grippe mis en place par l'OMS, actuellement H3N2 +++, H1N1 + Type A humain et aviaire, type B et C strictement humains
Physiopathologie	Pénétration par inhalation => multiplication dans les cellules de la muqueuse respiratoire ciliée du nez, de la gorge, de la trachée, des bronches => nécrose de l'épithélium cilié et hypersécrétion bronchique => surinfections bactériennes
Clinique	▪ Forme typique : **Incupation de courte durée** (1-2 jours), début brutal (**fièvre à 39-40°C, frissons, céphalées, courbatures, signes d'irritation conjonctivale, laryngotrachéale et/ou bronchique**), **durée de 3 à 4 jours**, asthénie résiduelle persistante ▪ Complications : dues au virus lui-même Pneumonie grippale primitive avec OAP (circonstances favorisantes : insuffisance cardiaque ou respiratoire), méningites, encéphalites, surinfection bactérienne ▪ Autres étiologies du syndrome grippal : Paramyxovirus, adénovirus, rhinovirus, entérovirus, coronavirus, virus respiratoire synctial Grippe vraie = 20% des cas seulement
Traitement	Immunité assurée par des Ac neutralisants (IgA des sécrétions du tractus respiratoire et Ag circulants) mais de **durée limitée : 1 an, parfois 18 mois à cause des variations antigéniques** **Traitement des symptômes et des complications bactériennes** **Antiviraux (anti-neuraminidase) :** - **Oseltamivir = Tamiflu®** : 5 jours, gélules - **Zanamavir = Relenza®** : 5 jours, inhalation
Prophylaxie	**Oseltamivir = Tamiflu®** **Amantadine** = Mantadix® => en cas d'épidémie, chez des sujets non vaccinés à risque **Vaccin à virus inactivé** (Ag circulants) = vaccin fractionné (administration **IM ou ID**) (entre septembre et novembre) => immunité en 2 semaines, persiste pas plus de 18 mois => 1 rappel tous les ans en raison des variations Ag des souches Vaccination recommandée en particulier pour les **sujets à haut risque** (personnes âgées de plus de 65 ans, sujets atteints d'affections chroniques, femmes enceintes) et le **personnel de santé ou de transport**

IV Paramyxoviridae

Sous-famille	Genre	Virus	Facteur de fusion	Hémagglutinine	Neuraminidase
Paramyxovirinae	**Respirovirus**	V. para-influenza humain types 1 et 3	+	+	+
	Rubulavirus	V. para-influenza humain types 2, 4 et 5 **V. des oreillons**	+	+	+
	Morbillivirus	**V. de la rougeole**	+	+	-
Pneumovirinae	**Pneumovirus**	**V. respiratoire syncytial humain A et B = VRS**	+	-	-
	Métapneumovirus	Metapneumovirus humain	+	-	-

Structure des virions : taille de 150 à 300 nm, ARNmc, linéaire, monosegmenté, de polarité -, capside hélicoïdale, enveloppe
Spicules (= protéines glycosylées de l'enveloppe) : **facteur de fusion** (responsable de la formation de syncytium par fusion des cellules, assure la pénétration du virus dans la cellule), **HN** (**activité hémagglutinante et neuraminidasique** permettant la fixation du virus)



VIRUS PARAINFLUENZA HUMAINS : 5 types antigéniques (1 à 5), agents pathogènes du tractus respiratoire (rhino-pharyngite, laryngite, bronchite, pneumopathie), fréquents chez le nourrisson et l'enfant, ni antiviral ni vaccination

VIRUS DES OREILLONS => 1 seul type antigénique, Genre ***RUBULAVIRUS***

Épidémiologie	**Collectivités scolaires et militaires** (enfants malades ou infectés de façon inapparente +++), **T par la salive et les sécrétions rhinopharyngées**, contagiosité de 6 jours avant le début des signes cliniques jusqu'à 10 jours après, immunité durable
Pouvoir pathogène	Physiopathologie : pénétration du virus => multiplication dans les **cellules du rhinopharynx et ganglions lymphatiques locaux** => virémie => **tropisme glandulaire** (**glandes salivaires, testicules, pancréas, ovaires** => excrétion du virus dans la salive et les urines), **neurotropisme** (**méninges**) Clinique : - Forme inapparente : 1/3 des cas - Forme typique : incubation de 21 jours, **fièvre modérée à 38°C parfois 39/40°C**, dure quelques jours (**parotidite** = tuméfaction douloureuse de l'une ou des 2 glandes parotides fermes à la palpation, **œdème du cou et otalgies**) - Autres localisations : **méningite, orchite** (chez le garçon, après la puberté => stérilité exceptionnelle car atteinte unilatérale le + souvent), **ovarite, pancréatite, hépatite, thyroïdite**
Traitement	Aucun
Prophylaxie	**Vaccin à virus vivant atténué (ISC)** => CI chez femme enceinte et ID

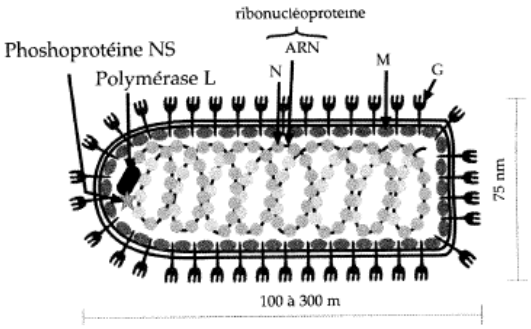
V ADENOVIRIDAE

Genres : ***MASTADENOVIRUS***
Structure des virions : ADN bicaténaire, capside icosaédrique, nus

Épidémiologie	Transmission : - Par **contact direct ou indirect** avec les **sécrétions respiratoires** pour les infections respiratoires - Par **voie féco-orale** pour les **souches entériques** - Par **matériel d'ophtalmologie** ou l'**eau des piscines** pour les **infections oculaires** Endémie ou petites épidémies selon les sérotypes
Physiopathologie	Pénétration par voie aérienne => multiplication dans gorge, voies respiratoires, œil, TD => affinité pour les tissus lymphoïdes (adéno = ganglion), l'arbre respiratoire, le TD, l'œil
Clinique	A : infections intestinales asymptomatiques de l'enfant B : pharyngites, pneumonies parfois graves, cystite hémorragique et infections rénales C : infections respiratoires et du tissu lymphoïde (adénopharyngite, adénite mésentérique, infection du tissu lymphoïde) D : kératoconjonctivites E : infections respiratoires F : gastro-entérite de l'enfant G : gastro-entérites
Traitement	Symptomatique

VI Rhabdoviridae

VIRUS DE LA RAGE



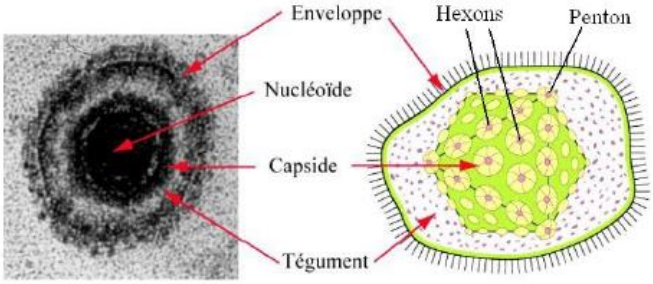
Genres : ***LYSSAVIRUS***
Structure des virions : ARNmc, non segmenté, linéaire, de polarité -, capside hélicoïdale (protéine N), enveloppe en forme d'obus (portant des gp G à propriétés hémagglutinantes)

Épidémiologie	Transmission : maladie animale (zoonose) - Par **salive d'animaux enragés sauvages mais surtout domestiques** - Par **voie cutanée ou muqueuse** par : ⇨ Transmission directe : morsure, griffure et léchage ⇨ Transmission indirecte par manipulation d'objets souillés Réservoirs de virus : renard, chiens errants, loup, chat, chacal, chauve-souris,…
Pouvoir pathogène	Physiopathologie : inhibition de diverses structures encéphaliques **Place pour la sérovaccination en urgence** : Transmission par : - morsures - griffures - léchage → Multiplication au niveau du point d'inoculation dans les cellules des muscles striés (pendant 3 jours) **« Point de non retour »** → **PHASE CENTRIPETE** : Cheminement le long des nerfs périphériques → S N C → Multiplication dans les neurones Corps de Négri → **PHASE CENTRIFUGE** : Diffusion le long des nerfs périphériques → - Glandes salivaires → Virus dans la salive - papilles de la langue - rétine - cornée Clinique : - Incubation : 1 semaine à plusieurs années - Phase de début : **fièvre légère, hyperesthésie**, malade abattu ou excité - Phase d'état : **encéphalite** se présentant sous 2 formes : ⇨ Forme **spastique** (= spasmes) ou furieuse : **fièvre à 41°C**, hallucinations et contractures généralisées, **hydrophobie** (spasme douloureux des muscles du pharynx déclenché par la déglutition des liquides), **aérophobie** (crise spastique déclenchée par un simple courant d'air), modifications de la voix (due à un spasme du larynx), **écoulement de salive**, troubles de la conscience, agressivité, convulsions, coma, mort en 2 à 10 jours par paralysie cardiorespiratoire, par atteinte bulbaire ⇨ Forme **paralytique** : paralysies flasques ascendantes, évolution plus lente
Traitement	Pas efficace quand la rage est déclarée Uniquement préventif : - **Désinfection de la plaie** (eau + savon mais pas de suture pour éviter la dispersion du virus) - **Injection d'Ig antirabiques** par voie générale et autour de la plaie - Vaccination curative : **vaccin inactivé** => 3 injections à pratiquer rapidement si animal mordeur non retrouvé Contact, léchage sur peau intacte : aucun traitement Peau mordillée, griffures bénignes sans saignement, léchage sur peau érodée : vaccin Morsures ou griffures ayant traversé la peau/contamination des muqueuses par la salive : Ig antirabiques + vaccin
Prophylaxie	**Vaccination préventive de l'Homme** : vaccin inactivé en 3 injections SC => chiroptérologues (chauves-souris), services vétérinaires et fourrières, garde-chasse, personnel de laboratoire travaillant sur le virus rabique, personne des abattoirs, voyageurs en zone d'endémie **Vaccination des animaux domestiques** **Vaccination des renards** : croquettes contenant un vaccin vivant atténué, répandu par hélicoptère dans la zone d'endémie

VII Herpersviridae

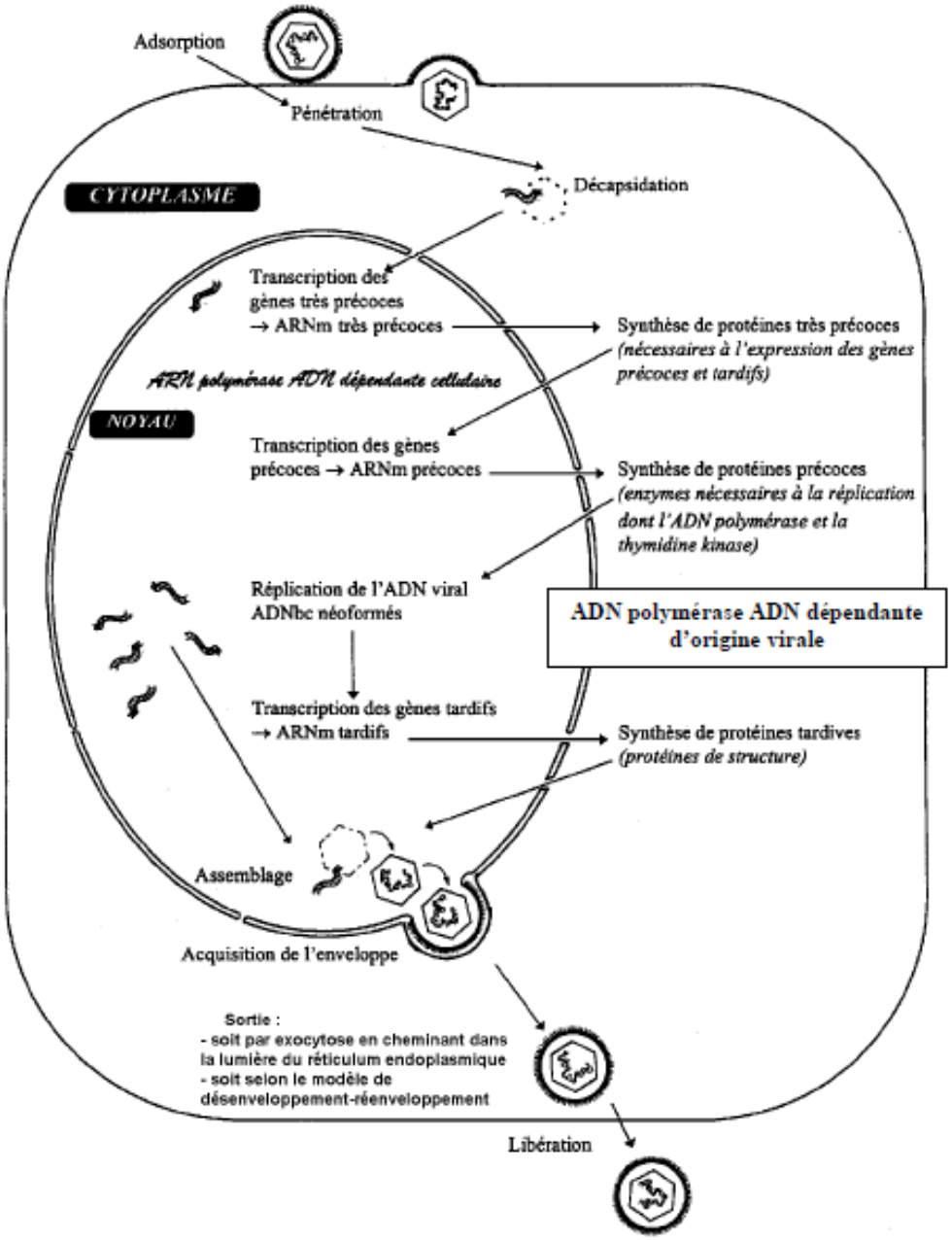
Ordre : ***HERPESVIRALES***

Structure des virions : ADN bc, linéaire, capside icosaédrique, tégument épais de structure fibrillaire entre la capside et l'enveloppe, enveloppé, taille = 120 à 200 nm de diamètre



Multiplication intracellulaire :

1. **Phase d'initiation de l'infection** : adsorption (Rspécifiques), pénétration (fusion enveloppe-mb), décapsidation (enzymes lysosomiales)
2. **Phase d'éclipse** : synthèse des constituants viraux (ADN viral = rôle de code génétique pour la synthèse des protéines virales et rôle de moule pour sa propre réplication) => inhibition précoce des synthèses cellulaires
3. **Phase d'assemblage, maturation, libération** : assemblage des nucléocapsides dans le noyau, acquisition de l'enveloppe par bourgeonnement du feuillet interne de la membrane nucléaire et endoplasmique, lyse de la cellule



HHV-8 (gammaherpesvirinae, rhadinovirus: agent du sarcome de Kaposi endémique et chez des personnes ID, associé au lymphome des séreuses et à la maladie de Castelman multicentrique

Famille	Genre	Espèces étudiées	Taille (nm)	Génome	Capside	Enveloppe
PICORNAVIRIDAE	Entérovirus	Poliovirus Coxsackievirus Echovirus	20-30	**ARNmc linéaire non segmenté** **Polarité +**	**Icosaédrique**	**Non**
TOGAVIRIDAE	Rubivirus	R. rubeolae	60-70	**ARNmc linéaire monosegmenté** **Polarité +**	**Icosaédrique**	**Oui**
RHABDOVIRIDAE	Lyssavirus	Rage		**ARNmc linéaire non segmenté** **Polarité -**	**Hélicoïdale**	**Oui**
PARAMYXOVIRIDAE	Rubulavirus Morbillivirus Pneumovirus	Oreillons Rougeole VRS	150-300	**ARNmc linéaire monosegmenté** **Polarité -**	**Hélicoïdale**	**Oui**
ORTHOMYXOVIRIDAE	Influenzavirus A,B,C	Virus grippaux	100	**ARNmc linéaire de 8 segments** **Polarité -**	**Hélicoïdale**	**Oui**
CORONAVIRIDAE	alphacoronavirus, bétacoronavirus	MERS-CoV SRAS-coV		**ARNmc** **Polarité +**	**Hélicoïdale**	**Oui**
ADENOVIRIDAE	Mastadenovirus			**ADNbc**	**Icosaédrique**	**Non**
PAPILLOMAVIRIDAE	Papillomavirus		55	**ADNbc circulaire torsadé**	**Icosaédrique**	**Non**
HERPESVIRIDAE	Simplexvirus Varicellovirus Lymphocryptovirus Cytomegalovirus	HSV HHV-3 = VZV HHV-4 = EBV HHV-5 = CMV	120-200	**ADNbc linéaire**	**Icosaédrique**	**Oui**
PARVOVIRIDAE	Erythrovirus	Erythrovirus B19		**ADNmc**	**Icosaédrique**	**Non**

Hépatites virales

I Points communs

- Au cours d'une **hépatite virale aiguë**, les concentrations sanguines en **transaminases peuvent être très élevées** (x 50N avec **ALAT > ASAT**) ± cholestase (↗ bilirubine, PAL, GGT), **SANS AUCUNE CORRÉLATION AVEC LA GRAVITÉ**

- **HEPATITE FULMINANTE** (mortalité > 80%) = nécrose massive du parenchyme hépatique => greffe hépatique dans les 48h
  - **IHC : ↓ taux sanguin des facteurs de coagulation** avec un **TP < 50%** (IHC) => hospitalisation (pronostic = dosage FV)
  - Apparition d'une **encéphalopathie** au cours de la phase aiguë (**↗ ammoniémie**)

- Autres altérations hépatiques : **stéatose** (présence de graisses dans les hépatocytes), **fibrose** (= tissu cicatriciel fibreux) => blocage flux sanguin hépatique => **HTA portale => splénomégalie, ascite, varices œsophagiennes**

- **Virus non cytopathogènes**
  - Lésions hépatiques dues à la présence du virus dans les hépatocytes => **réponse immunologique et inflammatoire de l'hôte responsables de la destruction des hépatocytes infectés par les virus des hépatites** (LT et NK)
  - Apparition d'un **tissu cicatriciel fibreux** autour des hépatocytes = **fibrose** (cf. cours fibrose)
  - Cirrhose compensée ou décompensée (cf. cours cirrhose) => CHC

- Traitements :
  - **Immunomodulateur** : interféron (pégylé) => renforcer la réponse immunitaire contre le virus
  - **Antiviraux** : contrôler la réplication virale
  - **Transplantation hépatique** : si cirrhose décompensée ou CHC

- Autres agents inflammatoires :
  - **Substances toxiques** : **alcool** avec ASAT > ALAT, **agents chimiques** (CCl4), **amanite** (aiguë évoluant vers fulminante)
  - **Médicaments** : isoniazide, imipramine, paracétamol
  - **Auto-anticorps** (= hépatite auto-immune)
  - **Radiations ionisantes**
  - Autres virus : herpesviridae (=> NFS anormale), entérovirus (Coxsackie)

- Suspicion d'hépatite : **IgM anti-VHA, IgM anti-VHE, Ag HBs, IgM anti-HBc, Ac anti-VHC** => 5 dosages

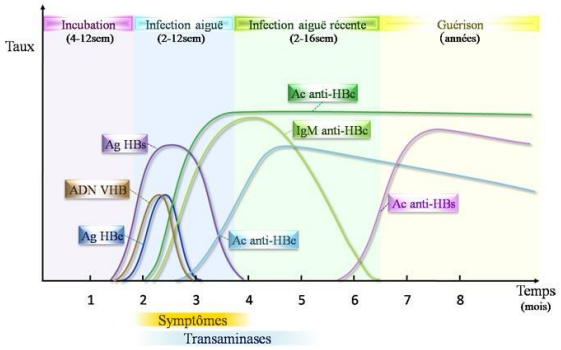
II Virus de l'hépatite A (VHA)

Famille des **Picornaviridae**, Genre ***Hepatovirus***
ARNmc (+) linéaire non segmenté, capside **icosaédrique**, virus **nu**, 1 seul Ag (= 1 seul sérotype), **petite taille** (27 nm)

Épidémiologie	**Strictement humain, ubiquitaire** Mode de transmission (FDR) : **oro-fécale +++,** **manuportage** (péril fécal), **relations sexuelles** (oro-anal, HSH), **eau et aliments souillés**, insectes coprophiles (mouches) **La + répandue**, élimination du virus par les selles, Plus rarement : sexuelle (contacts oro-anaux), transfusionnelle (virémie brève), *in utero*
Clinique	Phase pré-ictérique (4-8 J) : début brutal, fièvre, **allure pseudo-grippale**, urines foncées et selles décolorées (**cholestase**) Phase ictérique (1-3 sem) : **ictère** cutanéo-muqueux ± conjonctival, asthénie intense Phase de régression **Formes asymptomatiques, anictériques +++** **Hépatite fulminante** => greffe hépatique dans les 48h **PAS DE FORME CHRONIQUE**
Diagnostic	IgM= phase aiguë = disparaissent au bout de 11-13 semaines, **IgG persiste toute la vie du patient** = signe d'immunité après vaccination ou infection naturelle (car Ac protecteurs)
Traitement	**PAS DE TRAITEMENT SPÉCIFIQUE**, traitement symptomatique **(pas de paracétamol qui est hépatoxotique !!)**
Prophylaxie	Maladie à **DO**, hygiène +++, **vaccin inactivé** (Havrix, Vaqta, Avaxim, Twinrix, Tyavax) produisant des IgG ✓ 1ère injection + 2e injection 6 à 12 mois + tard => 10 ans de protection ✓ Pour restaurateurs, santé, eaux, crèches, homosexuels masculins, atteintes hépatiques, voyageurs
Multiplication	Phase d'initiation : fixation, pénétration, décapsidation Phase d'éclipse : traduction et réplication de l'ARNv => ARNv néoformés => ARNm (synthèse de protéines virales), matrice (pour la synthèse de nouvelles chaînes négatives d'ARN) ou virions (encapsidation) Phase d'assemblage, maturation, libération : précapsomère => capsomère => procapside => provirion => virion Physiopathologie : Contamination par voie digestive => multiplication faible dans le TD => virémie (max avant l'ictère, durant 1 à 2 semaines) => colonisation du foie (Ag viral dans le foie) => multiplication max dans les hépatocytes => excrétion du virus dans la bile et les selles

III Hépatite B

Famille des **Hepadnaviridae,** Genre ***Orthohepadnavirus***

Structure	3 formes possibles : particule de Dane, particule sphérique (Ag HBs non infectieux), filament (empilement des sphères, non infectieuses) Particule de Dane : ADNbc (partiellement) circulaire, capside icosaédrique, enveloppe (protéine majeure S = small, grande protéine L = large, protéine moyenne M = medium) => **pourtant très résistant, même à l'extérieur du corps humain** (7 jrs)
Epidémiologie	Contagiosité +++ (faible dose infectante), **T par voie parentérale** (transfusion, toxicomane IV)**, voie sexuelle, mère-enfant** (sérovaccination du nné), **intra-familiale** (rasoirs, ciseaux, brosse à dent), infections nosocomiales (stérilisation, asepsie)
Clinique	**Le + souvent asymptomatique avec asthénie +++** sinon voir VHA
Diagnostic	Ordre d'apparition : 1. **AgHBs** (« surface ») : infection ou pas = 1er marqueur d'hépatite B aiguë (apparaît qq semaines avant l'ictère et maximal à l'ictère), **ne permet pas de savoir s'il y a un risque de transmission**, **risque de passage à la chronicité surtout si enfant ou si SI faible (transmission materno-fœtale +++)**, **pas forcément associé à une CV**, si négatif pas d'infection par le virus mais **infection VHB pas complètement éradiquée car présence des formes superenroulées de l'ADN (ccc-DNA) dans le noyau des hépatocytes infectés** ce qui expliquerait la **réactivation du VHB en cas d'ID**(de plus le génome du VHB intègre celui de l'hôte et pourrait favoriser l'oncogenèse et le développement du CHC => dépistage régulier, même si plus de réplication virale) 2. **AgHBe** (« enveloppe ») : marqueur de la **réplication** (si > 2 mois = signe de réplication virale active), même cinétique que Ag HBs, marqueur de **capacité à infecter d'autres personnes**, marqueur d'**efficacité thérapeutique**, variants viraux qui ne produisent pas HBe => persistance = pas d'élimination des virions infectieux 3. **Ac anti-HBc** (« capside ») : Ag HBc disparait précocement au cours de l'infection, Ac produit pdt et après hépatite aiguë, marqueur de **guérison** (**IgM anti-HBc** 1er à apparaître en **phase aiguë** après **contact récent ou réactivation** mais ne persiste pas, suivi de l'IgG anti-HBc qui persiste mais qui n'est pas protecteur) 4. **Ac anti-HBe** : après Ac anti-HBc (2e) => **en train de guérir** (infection récente : encore un peu ; ancienne : plus rien) = marque la fin de la réplication active du virus = pronostique une évolution favorable 5. **Ac anti-HBs** : **immunité** (Ac protecteur) => exposition ancienne ou vaccination (**protection si Ac > 10 UI/ml**), dernier des Ac à apparaître, si négatif proposer une vaccination (soit aucun contact, soit infection ancienne et guérie mais l'Ac a fini par disparaître) = signe l'arrêt de la réplication virale Pas d'IgM en chronique **CV VHB** : témoigne **réplication virale** (si positif : **présence du virus et risque de transmission** ; si négatif : **porteur sain ou traité**, ne transmet pas le virus mais peut récidiver), marqueur d'**efficacité du traitement** Marqueurs complémentaires VHB (si AgHBs et IgM anti-HBc positifs) : **sérologie delta, CV VHB, Ag HBe, Ac anti-HBe**, **Ac tot anti-HBc, Ac anti-HBs** Transaminases normales : **TT pas utiles** car ils ne font qu'inhiber la réplication et c'est le SI qui élimine le virus (si les transaminases sont normales c'est que **le SI ne voit pas le virus** = immunotolérance) (sauf chez femme enceinte si CV élevée) Chronicité : besoin de **plusieurs résultats** (un seul résultat ne suffit pas !), **Ag HBs > 6 mois** • Porteur **actif** : **CV +**, Ag HBe positif (parfois négatif si mutant => faux négatif), **transaminases constamment élevées** (=> cirrhose => CHC) • Porteur **inactif** : **CV –** (< 10^5 copies/ml ou < 2.10^4 UI/ml), pas d'Ag HBe, **transaminases normales** Bilan pour exercer en milieu médicale : Ac anti-VHA, Ac anti-HBs (si positif : chercher Ag HBs et Ac anti-HBc), Ac anti-VHC Attention aux ID (ex : personne âgée) : risque de faux négatif quand on cherche les Ac (ex : Ac anti-HBs négatif mais Ac anti-HBc positif) => privilégier la recherche des virus directement ! Sujet vacciné : **uniquement Ac anti-HBs** (si Ac anti-HBc positif alors personne guérie !) Si uniquement Ac anti-HBc : faux négatif sur Ac anti-HBs (ex : ID) ou négativation avec le temps des Ac anti-HBs, faux positif, infection en phase de convalescence (avec Ac anti-HBe et IgM), mutation de l'Ag HBs qui n'est pas détecté, hépatite occulte (ADN positif, Ag HBs négatif => défaut de production AgHbs alors que ADN normal). Positivité isolée IgM : fausse positivité, co-infection par le virus delta AgHbs + Ac anti-HBs : faux + AgHbs (Ac anti-HBc négatif), Hb chrinique, hépatite fulminante AgHbe isolé : faux + (Ac antièHbe négatif), mutant Hbs non détecté (Ac anti-Hbc e ? positif) Absence AgHBe alors que ADN VHB + => suspision infection par mutant pré-C Si absence à 3 mois de Ac anti-HBe => fait craindre une évolution chronique qui sera confirmée au 6e mois Convalescence = séroconversion Hbe/anti-Hbe Chronicité : persistance Hbs au-delà de 6 mois + absence de séroconversion dans les 6 à 8 semaines suivant la phase aiguë  AgHbs et AgHbe sont au max en même temps

IgM anti-Hbc présent dès l'apparition des signes cliniques

Résultats des Marqueurs biologiques du virus de l'hépatite B			Interprétation
Ag HBs -	Anti-HBc -	Anti-HBs -	Pas d'infection par le VHB : personne à vacciner en fonction de l'âge et des facteurs de risque
	Anti-HBc -	Anti-HBs +	Personne vaccinée
	Anti-HBc +	Anti-HBs +	Personne guérie
	Anti-HBc + IgM anti-HBc +	Anti-HBs -	Infection aiguë en voie de guérison : phase "fenêtre" : l'Ag HBs a disparu, l'Ac anti-HBs n'est pas encore apparu
	Anti-HBc + IgM anti-HBc -	Anti-HBs -	Infection ancienne et guérie à la suite de laquelle l'Ac anti-HBs a fini par disparaître
Ag HBs +	Anti-HBc + IgM anti-HBc +	Anti-HBs -	Infection aiguë ou réactivation chez un porteur chronique de l'Ag HBs
	Anti-HBc + IgM anti-HBc -	Anti-HBs -	Porteur chronique ou hépatite chronique B (Ag HBs + depuis plus de 6 mois)
Ag HBs + (> 6 mois)	ADN viral + (> 10^5 copies/ml)	Ag HBe + Anti-HBe -	Phase réplicative d'une hépatite chronique B Ag HBe positif
	ADN viral + (> 10^5 copies/ml)	Ag HBe - Anti-HBe + (Transaminases élevées)	Phase réplicative d'une hépatite chronique B Ag HBe négatif (virus mutant)
	ADN viral - (< 10^5 copies/ml)	Ag HBe - Anti-HBe + (Transaminases normales)	Porteur inactif de l'Ag HBs

Traitement

Analogues nucléo(s/t)idiques :

- 1ère génération : Lamivudine (s), Adefovir (t)
- 2e génération : Ténofovir (t), Entécavir (s), Telbivudine (s)
- **Entécavir** (de préférence si fonction rénale perturbée)**, Ténofovir** (2 seuls utilisés actuellement per os) => monothérapie de 1ère ligne
- Utiliser les autres si pas dispo
- Avantages : oral, puissants (effet antiviral ++), bien supportés
- Inconvénients : durée de traitement indéterminée, résistance
- Indication d'urgence : **cirrhose décompensée avec ADN VHB**
- Pour tous : adaptation à la fonction rénale

Interféron Pégylé (PEG-IFN) : **immunomodulateur**, antifibrosant

- Choix : si **souhait d'une durée déterminée** (généralement 48 sem), si **absence de CI** (MAI, problème psychique non contrôlé, cardiopathie sévère, cytopénies, épilepsie non contrôlée, cirrhose décompensée), en cas de **probable bonne tolérance** (normalement mauvaise) des EI (syndrome pseudogrippal, troubles neuropsychiques/hématologiques/métaboliques, anomalies de la fonction thyroïdienne, rétinopathies)
- Inconvénients : effet antiviral modéré (arrêt de la réplication virale = ADN VHB – ou séroconversion HBe dans 30% des cas et disparition Ag HBs uniquement dans 10% des cas), injection SC
- Avantage : pas de résistance
- Indications prioritaires : hépatite chronique B **sans cirrhose, charge virale B faible, transaminases très élevées**

Grossesse :

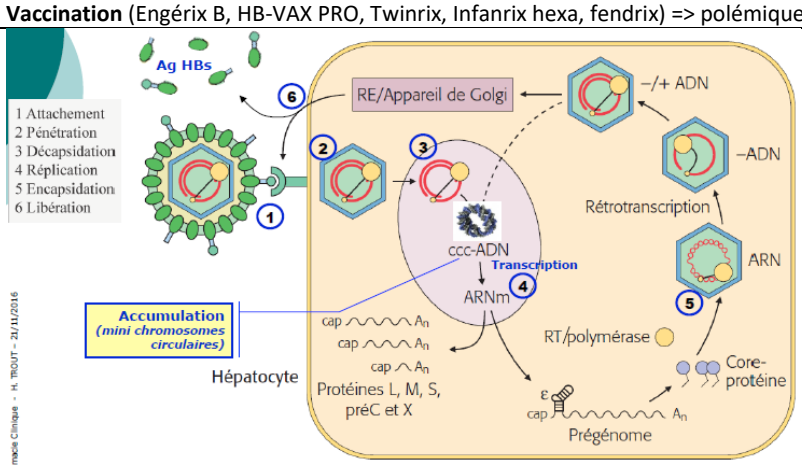
- Si ADN > 200 000 UI/ml, traitement oral pour réduire la transmission périnatale (lamivudine, telbivudine, ténofovir) à débuter à **28-32 semaines de gestation**
- **Allaitement pas CI** (antiviraux non excrétés dans le lait maternel)
- Si mère Ag HBs +, vaccination (± Ac anti-HBs) des enfants

Prophylaxie

DO, mesures d'hygiène, dépistage des donneurs de sang porteurs chroniques, préservatif +++, gants, Ac anti-HBs

Vaccination (Engérix B, HB-VAX PRO, Twinrix, Infanrix hexa, fendrix) => polémique car affections démyélinisantes (ex : SEP)

Multiplication



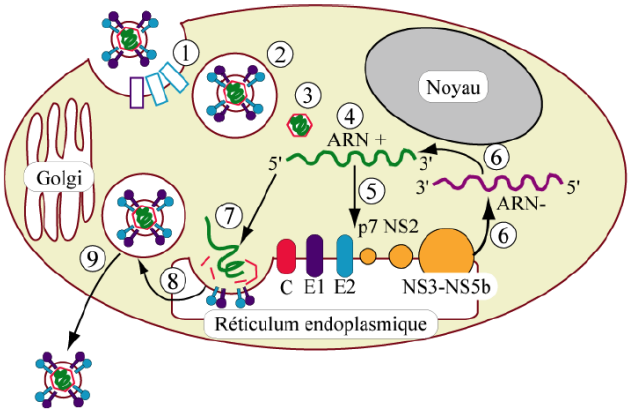
Fixation => pénétration, décapsidation => formation d'un ADN circulaire complet => transcription du brin négatif par ARN polymérase cellulaire => traduction dans le cytoplasme en protéine de capside, d'enveloppe, ADN polymérase => formation de la capside dans le cytoplasme et encapsidation du prégénome => rétrotranscription par la polymérase virale de l'ARN prégénomique en un brin d'ADN négatif => destruction de l'ARN prégénomique grâce à la RNase de la polymérase virale puis début synthèse d'un 2e brin d'ADN complémentaire positif => cheminement des protéines d'enveloppe vers le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi => bourgeonnement et acquisition de l'enveloppe => arrêt synthèse du brin complémentaire

Physiopathologie :

- Lésions hépatiques : processus d'immunité cellulaire avec implication des **LT et NK**
- Lésions extra-hépatiques : éruption, urticaire, polyarthrite, glomérulonéphrite dues à la **formation de complexes immuns circulants**

IV Hépatite C

Famille des **Flaviviridae**, Genre ***Hepacivirus***

Structure	ARNmc linéaire non segmenté, de polarité +, capside icosaédrique formée de protéine C, enveloppe (gp E1 et E2) Id = pas d'Ac
Epidémiologie	**Transmis dans les mêmes conditions que le VHB** France : sous-type 1b le + fréquent (transfusion +++), 1a/3a (toxicomanie) Surtout Afrique du Nord et centrale
Clinique	Forme chronique + fréquente : risque élevé d'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatique (fibrose et nécrose) **PAS DE FORME FULMINANTE** Cirrhose due au VHC = 1ère cause de transplantation en France Cf. VHA
Diagnostic	**Transaminases en dent de scie** Une fois guéri, plus de virus **Ac anti-VHC** : • **Positif** : rencontre avec le virus forcément (car pas de vaccin) mais on ne sait pas s'il héberge encore le virus => **CV** (**seuil : 10 UI/ml**) (si négative : **infection ancienne et guérie** ; si positive : **infection aiguë ou chronique**) • **Négatif** : si **ARN VHC positif = infection aiguë ou infection chez ID** (qui ne synthétise pas les Ac) Examens complémentaires : stade fibrose, génotypage (par hybridation/séquençage => choix du schéma thérapeutique en fonction du génotype)
Traitement	Critères de choix thérapeutique : génotype, naïf et/ou pré-traité, cirrhose ou non **AAD = Antiviraux à Action Directe** => inhibiteurs de protéase NS3/4A (« - prévir », asunaprévir), inhibiteurs de NS5A (« -asvir », velpatasvir), inhibiteurs de polymérase NS5B (« -buvir », dasabuvir) => bradycardies sévères (association CI avec amiodarone, attendre au moins 6 mois après arrêt de l'amiodarone pour démarrer un traitement comportant du sofosbuvir), PIH réservée aux spécialistes en gastroentérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie **Ribavirine** : anémie hémolytique (arrêter si Hb < 8,5 g/dl), nausées, sécheresse cutanée, prurit, toux, tératogénicité => PIH semestrielle, réservée aux services spécialisés en gastro-entérologie, hépatologie, médecine interne, infectiologie, **test de grossesse sur ordonnance** Guérison virologique = RVS12 = ARN VHC indétectable 12 semaines après la fin du traitement Conseils : sevrage alcoolique, dépistage conjoint, rapports sexuels protégés, vaccination entourage, contrôle poids et diabète, attention médicaments hépatotoxiques, éviter jus de pamplemousse et d'orange sanguines, le millepertuis
Prophylaxie	Mesures d'hygiène, préservatif, dépistage, recherche des Ac anti-VHC et de l'ARN du VHC dans le sang des donneurs de sang, organe, tissus, cellules Vaccin : à l'étude
Multiplication	 Phase d'initiation : fixation (1), pénétration (2), libération de la capside dans le cytoplasme (3), décapsidation (4) Phase d'éclipse : traduction ARNv (5), réplication ARNv (6) (rôle de matrice) = synthèse d'ARN – puis d'ARN + à partir des ARN - => soit utilisés comme ARNm pour la synthèse de protéines virales (5) soit encapsidés pour former virions (7) Phase de morphogenèse : encapsidation (7) par interaction de l'ARN génomique et de la protéine de capside => acquisition de l'enveloppe par bourgenonnement de la nucléocapside dans le réticulum endoplasmique (8) => exocytose (9)

V Hépatite D

Genre ***Deltavirus***

Structure	ARNmc circulaire de polarité -, Ag delta ou Ag HD, enveloppe :Ag HBs (L, M, S)
Epidémiologie	**Sujets porteurs de l'Ag HBs et infectés par le VHD** **Transmis dans les mêmes conditions que le VHB** Amérique latine, Afrique, pourtour méditerranéen
Clinique	Virus défectif : **incapable de se répliquer sans le VHB** (qui lui prête son enveloppe : Ag HBs) **Co-infection** (infection simultanée par le VHD et par le VH) ou **surinfection** (infection par le VHD survenant chez un sujet déjà infecté par le VHB) Aggrave le pronostic => ↗ risque d'hépatite fulminante et de passage à l'hépatite chronique active => recherche systématique du VHD dans le bilan initial de tout porteur du VHB
Diagnostic	Recherche **uniquement si marqueurs VHB** dans 3 circonstances : - **Hépatite aiguë** survenant chez un **porteur chronique d'Ag HBs connu** - **Hépatite aiguë B sévère** survenant chez un **sujet appartenant à un groupe à risque** (**toxicomanes IV, hémophiles**) ou originaire d'une région où le virus delta est endémique - **Rechute sévère d'une hépatite B aiguë** => Ag HD (= aiguë, pas chronique), IgG anti-HD (persiste) IgM anti-HD (persiste qu'en chronique), ARNv (persiste qu'en chronique)
Traitement	Principalement **IFN pégylé** pendant **1 an** associé parfois au traitement du VHB
Prophylaxie	Liée à la prévention du portage chronique du VHB Vaccination contre le VHB => protection contre l'infection par le VHD

VI Hépatite E

Familles des **Hepeviridae,** Genre ***Hepevirus***

Structure	ARNmc de polarité +, capside icosaédrique, virus nu, 4 génotypes
Epidémiologie	Réservoir humain et animal, **transmission féco-orale**, **foie ou viande peu cuite d'animaux infectés** Sud de la France, Corse, Asie, Afrique du Nord, Mexique
Clinique	Évolution favorable **Grave seulement chez la femme enceinte** (hépatites fulminantes) **PAS DE FORME CHRONIQUE (SAUF CHEZ ID)** Génotypes 1/2 : féco-orale, symptomatique chez 15-30 ans Génotypes 3/4 : eaux, alimentation (porc ou cervidé) => H environ 50 ans
Diagnostic	Indirect : IgM et IgG anti-VHE => ne persiste pas toute la vie => plusieurs infestations plus tard et même avec IgG car non protecteurs Direct par RT-PCR : génome viral (ARN + pendant plus de 3 à 6 mois)
Traitement	**RIBAVIRINE** (uniquement en cas d'hépatite chronique chez l'ID) Aucun sinon Sofosbuvir ? normalement hépatite C mais additif de ribavirine dans hépatite E
Prophylaxie	Hygiène : qualité de l'eau, élimination des déchets, lavage des mains, cuisson prolongée des aliments à risque Vaccin chinois : HECOLIN® mais aucun en France

On ne parle d'hépatites que si les transaminases sont augmentées sinon on parle d'infection par le virus de l'hépatite B. Avant de faire les transaminases on regarde IgM
Ac anti-Hbs + => AgHbs + Ac anti-Hbc
On traite qd les transaminases sont élevées

Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Rétroviridae

Épidémiologie

SIDA (**S**yndrome d'**I**mmuno**D**éficience **A**cquise), **AIDS** (**A**cquired **I**mmuno**D**eficiency **S**yndrome), **LAV** (**L**ymphadenopathy **A**IDS **V**irus), **HIV** (**H**uman **I**mmunodeficiency **V**irus), **ARC** (**A**IDS **R**elated **C**omplex)
Apparition dans les années 1980 => trithérapies en 1996
34 millions de cas dans le monde (≈ 150 000 en France), réservoir strictement humain
Mode de contamination : **sexuelle** (sperme, sécrétions vaginales), **sanguine** (transfusion, échange de seringue chez les toxicomanes IV), **mère-enfant** (*in utero* surtout au dernier T et accouchement par échange de sang, **allaitement**)
Plus la charge virale est élevée chez le sujet source, plus le risque de transmission augmente

Caractères virologiques

2 types antigéniques : **VIH-1 ubiquitaire** et **VIH-2** (surtout en Afrique de l'Ouest) => structure génomiques et cycle réplicatif semblables mais réplication et mode de diffusion différents (l'infection par le VIH-2 est de meilleur pronostic avec une incubation + longue, une + faible transmissibilité et un taux de progression vers le stade SIDA + faible)
Structure des virions : enveloppé, icosaédrique, ARN monocaténaire diploïde de polarité +

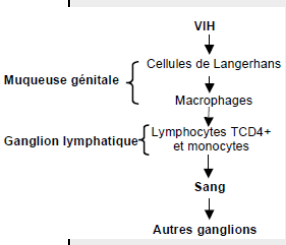
Gène	Précurseur	Protéine	Localisation	Fonction
GAG	p55	p17	protéine de matrice	protéines de structure interne
		p24	protéine de capside	
		p15 ⇨ p7-p9	protéines associées à l'ARN	
POL	p160	p66-p51	protéines associées à l'ARN	transcriptase inverse
		p32		intégrase
		p11		protéase
ENV	gp 160	gp120	protéines d'enveloppe extramembranaire	fixation sur CD4 et co-récepteurs
		gp41	transmembranaire	fusion membranaire

Détruit par la **chaleur** (56°C, 30 min), l'**hypochlorite de sodium** (0,2% en 5 min, 0,1% en 60 min), **éthanol** (20% en 10 min, 70% en 1 min), résistant au froid/rayons UV/rayons X/rayons γ
Souches virales à tropisme M = souches macrophages tropiques = virus R5 (CCRS comme co-récepteur pour pénétrer dans la cellule) => infectent préférentiellement les cellules présentatrices de l'Ag comme les monocytes/macrophages, mais aussi les lymphocytes => peu répliqués et peu cytopathogènes (observées le + svt lors de la primo-infection et chez des patients asymptomatiques)
Souches virales à tropisme T = souches lymphotropiques = virus X4 (CXCR4 comme co-récepteur pour pénétrer dans la cellule) => infectent les LT => en généralement hautement réplicatives et effet cytopathogène marqué (isolées chez des patients symptomatiques et biologiquement au stade SIDA)
Souches virales à double tropisme

Physiopathologie Pouvoir pathogène

Infection des cellules exprimant le CD4 (récepteur de la gp120) : **Lymphocytes T4 auxiliaires** (ou helpers), **monocytes/macrophages, cellules dendritiques, cellules de Langherans et cellules de la microglie cérébrale**
→ Lyse directe, cytotoxicité par les LT8 cytotoxiques, apoptose, anergie cellulaire…
Variabilité du virus par mutations ponctuelles (faible fidélité de la transcriptase inverse = ADN polymérase sans capacité de relecture) **=> échappement au SI et aux TT**
Réservoir du virus dans l'organisme = CD4 mémoires présents dans les **organes lymphoïdes** (ganglions +++) => **réservoir non atteint par les antirétroviraux = éradication impossible du virus**

Clinique



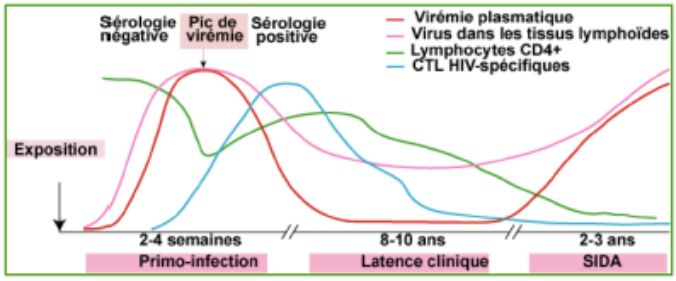
Incubation ≈ 3 semaines
Primo-infection (dure 4 à 6 semaines) :
- **Réplication virale intense** (virémie élevée et colonisation des ganglions lymphatiques et autres organes) **avant la mise en place d'une réponse immune**
- **Symptomatique dans 50 à 70% des cas**,
- Signes cliniques **non spécifiques** : fièvre, fatigue, céphalées, adénopathies, pharyngite, myalgie, NV, diarrhées…
- Signes biologiques parfois associés : syndrome mononucléosique, thrombopénie, leucopénie, ↗ transaminases

Phase chronique ou de latence (durée variable pouvant aller jusqu'à 12 ans) :
- **Contrôle de la réplication virale par le SI** (multiplication constante dans cellules cibles avec peu ou pas de signes)
- Classiquement **asymptomatique**
- **Syndrome de lymphadénopathie généralisée persistant** (↗ CV, ↓ SI) ou autres manifestations d'ID modérée

Phase SIDA (taux de passage 30-60% au bout de 10 ans en l'absence de TT) : si ø blocage multiplication virale => ↓ LT
- *Forme mineure* : AEG (fièvres, diarrhées, amaigrissement...), manifestations cutanées ou muqueuses (DS, muguet, herpès, zona, leucoplasie chevelue), signes hématologiques (↓ LT4, thrombopénie, leucopénie)
- *Forme majeure* :
  - ✓ **Infections opportunistes**

Organes	Manifestations	Agents infectieux
Poumons	Toux prolongée, fièvre, dyspnée	Pneumocystose, CMV, HSV, Mycobactéries, *H. influenzae*, Pneumocoque, Cryptococcose
Tube digestif	Candidose buccale ou œsophagienne (difficultés à se nourrir) Ulcérations buccales Diarrhées chroniques (10-15 selles/j > 1 mois)	*Candida* HSV Cryptosporidiose, Microsporidiose, Amibes, Giardia, Candida, CMV, Mycobactéries, Salmonellose, Shigella
Cerveau	Méningites, encéphalites, paralysies, troubles de la vue, manifestations psychiques anormales	Toxoplasmose, HSV, CMV, Virus JC, Mycobactéries, Cryptococcose, Candida
Peau	Herpès cutané Candidose	HSV, CMV Candida
Œil	Rétinite	CMV
État général	Amaigrissement, asthénie, affaiblissement accompagnent toutes ces infections	

  - ✓ **Cancers dus aux virus oncogènes** :
    - ➢ **Sarcome de Kaposi** (35%, réactivation HHV-8) : tumeurs cutanées (nodules marrons ou violacés de taille variable), lésions digestives (bouche, estomac, intestin) et viscérales (cœur, poumon)
    - ➢ **Lymphomes non Hodgkiniens** (activation dérégulée d'EBV) : SNC, MO, TD

	✓ **Atteintes du système nerveux** (encéphalopathies, neuropathies périphériques)  Évolution chez le nouveau-né : - *Forme usuelle* (85-90%) : 70% des enfants sont encore en vie à l'âge de 7 ans ✓ Symptômes non spécifiques (6 premiers mois) : adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie ✓ Complications viscérales : pneumopathies (radio du thorax tous les 6 mois), cardiopathies (échographie cardiaque tous les 6 mois), infections fréquentes (pneumopathies, ORL, méningites, septicémies) - *Forme grave* (10-15%) : **précocité des signes** (1,5 mois : hépatosplénomégalie dès la naissance souvent), signes neurologiques (2/3 des cas), anomalies hémato et immunologiques => **décès dans les 2ères années de vie +++**
Diagnostic biologique	Test rapide d'orientation diagnostic = **autotest** : détection d'**Ac anti-VIH-1 et VIH-2** (**> 3 mois après le dernier risque = séroconversion !**) => se laver les mains, prendre la 2e goutte (au bout du doigt, sur le côté), 3 clics/résistances, traînée rose en moins d'1 min (sinon ré-enfoncer fort), attendre 15 min avant de lire le résultat (ne pas lire au-delà de 20 min) => **si test positif, le confirmer par un test de confirmation** (prescrit par un médecin) Dépistage : **1 test ELISA combiné** détectant **Ac (IgM et IgG) anti-VIH-1 et 2** (**20-21 jrs après** le contage) et **Ag p24 du VIH-1** (détectable **14-15 jrs après** le contage et persiste environ 2 semaines) => **très sensible** (risque de FN quasi nul) → Test négatif : pas d'infection si absence d'exposition dans les 6 semaines précédentes (sinon répéter le test 6 semaines après l'exposition supposée) => séroconversion jusqu'à 6 semaines après la contamination +++ → **Test positif** : **test de confirmation** (même prélèvement) **+ test de dépistage ELISA** (2nd prélèvement) Test de confirmation : **WB** (séparation des protéines virales par électrophorèse en fonction de leur PM puis recherche des Ac spécifiques par incubation du sérum du patient avec les protéines virales isolées) **=> très spécifique** (élimination des FP du dépistage) => **confirme une séropositivité, différencie VIH-1 de VIH-2** Critères de positivité : - VIH-1 : 2 Env ± Pol ± Gag - VIH-2 : 1 Env + 1 Pol + 1 Gag Rq : si test effectué trop tôt => pas encore d'Ac dans le sang ; Si test effectué trop tard => peu d'Ac = effondrement du SI Si test de confirmation négatif ou indéterminé, rechercher une éventuelle primo-infection par l'Ag-p24 ou l'ARN VIH plasmatique => si négatif, contrôle ELISA combiné à 3 jrs ; si positif, ELISA combiné sur 2e prélèvement Autres tests : prélèvement PCR à la **recherche d'IST** (chlamydia, gonocoque) au niveau anal, urétral et gorge et chez les patients provenant d'une zone d'endémie tuberculeuse => test IGRA Suivi biologique : bilan de base (biochimique, hématologique, immunologique, virologique, bactériologique, parasitaire) + bilan immunovirologique tous les 3 mois à 1 an selon la prise en charge thérapeutique (**charge virale = ARN** par **RT-PCR** avec positivité > 50 copies/ml, **immunophénotypage lymphocytaire T4/T8** par **cytométrie en flux**), **recherche de résistance aux antirétroviraux** (**test génotypique** de mutations +++ : TI, protéase, intégrase, gp41)
Traitement	Principes du TT : - **Trithérapie +++** avec en **1ère intention** : **2 IN(t)TI + 1 IP/r ou 1 INNTI** - Choix des molécules en fonction de la CV, de la tolérance, de la simplicité des prises et des résistances (faire un génotypage de résistance au diagnostic et avant la mise sous TT) - Objectif : maintenir la CV indétectable au seuil de 50 copies/ml (en 6 mois) et ↗ LT4 => mesures à M1 (2 log copies/mL), M3 (< 400 copies/mL) et M6 (< 50 copies/mL) - Suivi : tous les 6 mois chez le patient non traité si les CD4 > 500/mm³ ; tous les 3-4 mois chez le patient traité et non traité si 350 < CD4 < 500 mm³ ; de façon plus rapprochée si CD4 < 350/mm³ - **Si TT inefficace**, le confirmer par une 2e mesure de la CV puis rechercher : **mauvaise observance, interactions médicamenteuses, sous-dosage des ARV, résistances** Quand traiter ? Dès qu'une infection est découverte quels que soient le nombre de LT4 et la CV
Prophylaxie	**Déclaration obligatoire et anonyme**, **centres de dépistage anonymes et gratuits dans tous les départements** Absence de vaccin **Dépistage systématique des donneurs** (sang, sperme, lait, cellules => inactivation pour les produits dérivés du sang), proposition en prénuptial et lors de la grossesse Transmission sexuelle : **préservatifs, TT post-exposition, TT pré-exposition** Transmission mère-enfant (10-15 cas/an) : pdt la grossesse (35%), pdt l'accouchement (65%), pdt l'allaitement (20%) Surveillance FE : 1/3 des femmes infectées découvrent leur séropositivité au cours d'une grossesse. Suivi obstétrique : clinique (tous les mois), immunologique (CD4+, tous les 3 mois), virologique (CV, tous les mois) **TT de la FE** : sans délai si la femme en a besoin (entre la 14e et la 26e SA au plus tard si pas besoin) : **2 INTI + 1 IP/r** Remarque : intérêt de l'enfuvirtide et du raltégravir chez une FE débutant tardivement le TT (3e T) Transmission = 0,3% si CV < 50 copies/ml à l'accouchement **Si CV élevée** (> 400 copies/ml) **lors du travail => césarienne + injection d'AZT** **TPE de l'enfant** : - Si faible risque d'infection : **zidovudine* PO** (ou IV si PO impossible) en **monothérapie** pdt **4 semaines** - Si risque élevé d'infection (mère sans TT pdt la grossesse, CV mère > 1000 copies/ml à l'accouchement, TT mère de durée insuffisante) : **trithérapie Zidovudine** (4 semaines) **+ Lamivudine** (4 semaines) **+ Névirapine** (2 semaines) **CI stricte de l'allaitement +++** (problème dans les pays pauvres car absence de lait maternisé et absence d'eau potable) Surveillance virologique de l'enfant : mesure de l'**ARN viral (RT-PCR)** et de **l'ADN proviral (PCR)** effectuée **à la naissance, à 1 mois, 3 mois, 6 mois et éventuellement sérologie au 18e mois** (sérologie ininterprétable chez l'enfant avant 16-18 mois en raison de la présence des Ac maternels +++) => si négatif, attendre pour conclure un résultat négatif à 1 mois après l'arrêt du TT antirétroviral

*Azidothymidine (AZT) = Zidovudine (alternative = névirapine, + facile d'utilisation car 1 prise quotidienne et profil favorable de toxicité)

Suspicion infection : **pharmacie** (**autotest VIH** : > 3 mois après le contage présumé et aucun à risque depuis), **CeGIDD** (Centre Gratuit d'Information de Dépistage et de Diagnostic), test ELISA combiné dans un **laboratoire d'analyse** (> 3 semaines après le contage présumé et aucun à risque depuis), **médecin traitant** pour prescription d'un dépistage VIH, **association de patients** (autotest)

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE : TRITHÉRAPIES

2 INTI	INNTI	Nom commercial	Nb cp/Nb prises	Commentaires
Ténofovir TDF **Emtricitabine**	**Rilpivirine**	**EVIPLÉRA®, ODEFSEY®**	1/1	**Au cours d'un repas** **Association à un IPP CI** (possible 2h avant ou 6h après) Uniquement si CV < 5 log copies/ml Précaution si Cl de la créatinine < 80 ml/min (surveillance rénale)
Ténofovir TDF **Emtricitabine**	**Efavirenz**	**ATRIPLA®**	1/1	**Au coucher** Efavirenz CI chez la FE au 1er T, troubles neuropsychiques

2 INTI	INI	Nom commercial	Nb cp/Nb prises	Commentaires
Ténofovir TDF **Emtricitabine**	**Dolutégravir**		2/1	Précaution si Cl créatinine < 80 ml/min (surveillance)
Abacavir **Lamivudine**	**Dolutégravir**	**TRIUMEQ®**	1/1	Uniquement si HLA-B*5701 négatif
Ténofovir TAF **Emtricitabine**	**Elvitégravir**	**STRIBILD®** **GENVOYA®**	1/1	**Ne pas associer aux antiacides antitopiques contenant du Mg** Interactions médicamenteuses avec le cobicistat Association CI si clairance de la créatinine < 70 ml/min
Ténofovir TDF **Emtricitabine**	**Raltégravir**		3/2	Précaution si Cl créatinine < 80 ml/min (surveillance)

2 INTI	IP/r	Nom commercial	Nb cp/Nb prises	Commentaires
Ténofovir TDF **Emtricitabine**	**Darunavir/r**		3/1	Intérêt particulier : ID profonde, CV élevée, nécessité d'entreprendre un TT rapidement, **grossesse** Précaution si Cl créatinine < 80 ml/min (surveillance) Interactions médicamenteuses avec le ritonavir

- Si on est amené à diminuer la posologie d'une des molécules, on va devoir dissocier les médicaments.
- ATRIPLA® n'est plus le TT de 1ère intention car EI neurosensoriels (rêves anormaux, vertiges, sensation ébrieuse, céphalées, anxiété, difficultés d'attention et de concentration avec baisse des performances professionnelles, dépression et idées suicidaires) de l'Efavirenz => évaluation neuropsychiatrique systématique des patients traités par Efavirenz
- **TRUVADA® = Ténofovir TDF (IN(t)TI) + Emtricitabine (INTI)**
- Choix du 1er TT selon : CV, tolérance, facilité de prise en fonction des conditions et du rythme de vie du patient, interactions médicamenteuses attendues avec d'éventuels autres TT concomitants, co-morbidités (CV, rénale, hépatique, conduites addictives, troubles psychiatriques, tuberculose…), test de résistance génotypique pré-thérapeutique, recherche de l'allèle HLA-B*5701, coût du TT
- Initiation d'un TT antirétroviral chez l'adulte asymptomatique : réduction des comorbidités associées à l'infection par le VIH, bénéfices immunologiques, réduction du risque de transmission du VIH

Remarque : si le niveau de LT4 est > 500/mm^3 et stable, l'introduction du TT ARV peut être différée en cas de non-adhésion immédiate du patient au projet thérapeutique

Remarque : si l'observance à un TT adéquat est de 100%, il n'y a pas de raison que le virus mute

http://www.hiv-druginteractions.org/

- Modalités de prescription et de dispensation des antirétroviraux :
  - **Prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle** (public ou privé) : **initiation, modification**, **au moins 1 fois/an**
  - **Renouvellement possible par tout médecin au cours de 11 mois suivants**
  - Dispensation sur présentation d'une ordonnance hospitalière ou d'une ordonnance de renouvellement accompagnée de la dernière ordonnance hospitalière datant de moins d'1 an. Une dispensation par la pharmacie hospitalière reste toujours possible.

- Effets indésirables des antirétroviraux :
  - **Troubles digestifs** : NV (tous les ARV), diarrhées (IP), ballonnements abdominaux (IP), pancréatites
    - ➢ Eviter les automédications (ex : charbon +++), bonne hygiène alimentaire, éviter IPP avec ATV/r
  - **Perturbations hépatiques** : névirapine +++, stavudine, didanosine, efavirenz, atazanavir
  - **Effets dermatologiques** : allergie => névirapine, efavirenz +++
  - **Effets hématologiques** (zidovudine +++) : anémie, neutropénies
  - **Troubles neurosensoriels** (efavirenz +++) : troubles du sommeil, cauchemars, vertiges, troubles de l'équilibre, dépressions
    - ➢ Prendre au coucher le soir, adapter la poso si surdosage, faire attention à l'alcool et aux médicaments du SNC
  - **Dysfonction mitochondriale** : acidose lactique, hépatite, pancréatite, neuropathie périphérique
  - Anomalies métaboliques : **syndrome lipodystrophique**
    - ⇨ Hypertrophie adipeuse essentiellement tronculaire : régime, exercice physique, modif TT, chirurgie
    - ⇨ Lipoatrophie située le + svt en périphérie : régime sans effet, modif TT, interventions réparatrices

PROPHYLAXIE PRÉ-EXPOSITION OU PrEP

- Recommandation :
  - Hommes et personnes trans qui ont des relations sexuelles avec des hommes et qui ont au moins un des critères suivants : rapports sexuels anaux sans préservatif avec au moins 2 partenaires sexuels différents dans les 6 derniers mois, épisode d'IST dans les 12 derniers mois, plusieurs recours au TPE (= TT Post Exposition) dans les 12 derniers mois, usage de drogues lors des rapports sexuels
  - Personnes en situation de vulnérabilité : travailleurs du sexe, personnes originaires de région à forte prévalence (Afrique subsaharienne, Guyane…) et leurs partenaires, usagers de drogues par voie IV, personnes ayant plusieurs partenaires sexuels

Remarque : la PrEP n'est pas recommandée pour le partenaire séronégatif sauf exception. En effet, les experts VIH estiment que le TT du partenaire séropositif est suffisant pour empêcher une contamination (attention, pour cela le TT doit être pris correctement et la CV doit être indétectable depuis plusieurs mois) => cette stratégie, qui a fait ses preuves depuis de nombreuses années, est appelée TasP (Treatment as Prevention)

- **Truvada® (emtricitabine + ténofovir)** CI en cas de :
  - Séropositivité au VIH ou sérologie VIH inconnue (car risque d'apparition de résistance)
  - Présence de signes ou symptômes d'infection aiguë par le VIH (symptômes proches d'une grippe, ganglions…)
  - Clairance créatinine < 50 ml/min
  - Allaitement
  - < 18 ans

Remarque : le schéma d'administration non continu est CI en cas d'infection au VHB

- Prescription : **PIH de moins d'1 an ou prescription d'un médecin exerçant dans un centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic et renouvellement par tout médecin**
  - Rapports anaux : la protection optimale est obtenue après 7 jrs de prise quotidienne
  - Rapports vaginaux : la protection optimale est obtenue après 21 jrs de prise quotidienne
  - PrEP en discontinue :
    - ⇨ 2h min à 24h max avant le 1er rapport sexuel : 2 cps de Truvada®
    - ⇨ 24h (± 2h) après la 1ère prise : 1 cp de Truvada®
    - ⇨ 24h (± 2h) après la 2e prise : 1 cp de Truvada®
    - ⇨ Si rapport sexuel entre la prise 2 et la prise 3, prendre 1 cp de Truvada® 24h (± 2h) après la 3e prise (car toujours **respecter 2 prises après le dernier rapport !**)
    - ⇨ Si la personne reprend une activité sexuelle et qu'elle a pris son dernier cp il y a 6 jrs ou moins, elle ne doit prendre qu'1 cp à la 1ère prise 2h min ou 24h max avant son rapport. Si 7 jrs ou plus, reprise avec 2 cps !
    - ⇨ *Attention* : la prise d'un cp isolé (schéma ininterrompu) ne compte pas dans la mesure du délai entre 2 séquences complètes

- Risque infime d'être contaminé (réduction du risque de contracter le VIH de 86% car mauvaise observance, sinon 100%)

- Effets indésirables : nausées, diarrhées (en particulier dans les 1ers jours de prise), altération de la fonction rénale, altération de la densité

TRAITEMENT POST-EXPOSITION OU TPE

- D'autant + efficace qu'il est commencé tôt : si possible dans les 4h suivant l'exposition au risque, et de préférence avant 24h et **au maximum dans les 48h** (rappeler que cela réduit fortement le risque mais que celui-ci n'est pas nul + s'exclure du don de sang avant résultat)

- Exemples : lors d'un AES (Accident d'Exposition au Sang) => sérologie VIH chez le patient « source » à l'aide d'un TROD

Tableau 4 : Indications de TPE après exposition au sang (hors partage de matériel d'injection) ou liquide biologique

Risque et nature de l'exposition	Statut VIH de la personne source		
	Positif		Inconnu
	CV détectable	CV < 50 copies/ml	
Important : – piqûre profonde, aiguille creuse et intravasculaire (artérielle ou veineuse)	**TPE recommandé**	**TPE non recommandé***	**TPE recommandé**
Intermédiaire : – coupure avec bistouri – piqûre avec aiguille IM ou SC – piqûre avec aiguille pleine – exposition cutanéomuqueuse avec temps de contact > 15 mn	**TPE recommandé**	**TPE non recommandé***	**TPE non recommandé**
Faible : – piqûres avec seringues abandonnées – crachats, morsures ou griffures, autres cas	**TPE non recommandé**		

Tableau 1 : Indications de TPE après exposition sexuelle

Risque et nature de l'exposition	Statut VIH de la personne source			
	Positif		Inconnu	
	CV détectable	CV < 50 copies/ml *	Groupe à prévalence élevée**	Groupe à prévalence faible ou inconnue
Rapport anal réceptif	**TPE recommandé**	**TPE non recommandé**	**TPE recommandé**	**TPE non recommandé**
Rapport anal insertif	**TPE recommandé**	**TPE non recommandé**	**TPE recommandé**	**TPE non recommandé**
Rapport vaginal réceptif	**TPE recommandé**	**TPE non recommandé**	**TPE recommandé**	**TPE non recommandé**
Rapport vaginal insertif	**TPE recommandé**	**TPE non recommandé**	**TPE recommandé**	**TPE non recommandé**
Fellation réceptive avec éjaculation	**TPE recommandé**	**TPE non recommandé**	**TPE recommandé**	**TPE non recommandé**
Fellation réceptive sans éjaculation ou insertive	**TPE non recommandé**	**TPE non recommandé**	**TPE non recommandé**	**TPE non recommandé**

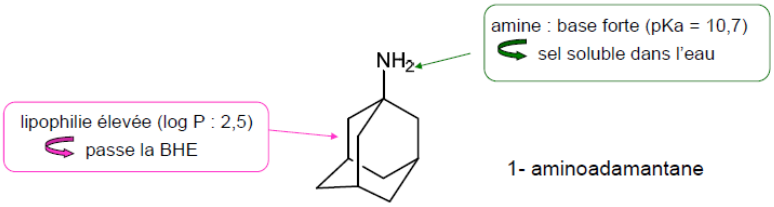
* Dans le cas d'une personne source connue comme infectée par le VIH, suivie et traitée, dont la charge virale plasmatique est régulièrement indétectable, il est légitime de ne pas traiter. Il est recommandé de ne contrôler la charge virale du patient source que si le dernier contrôle biologique notant une CV indétectable date de plus de six mois ou si existent des doutes sur la bonne observance aux ARV du patient source. Dans ces situations un TPE peut être instauré en urgence mais il devra être interrompu à 48-96 heures lorsque le référent reverra la personne exposée, si la charge virale de la personne source s'avère toujours indétectable (contrôle fait juste après l'exposition).

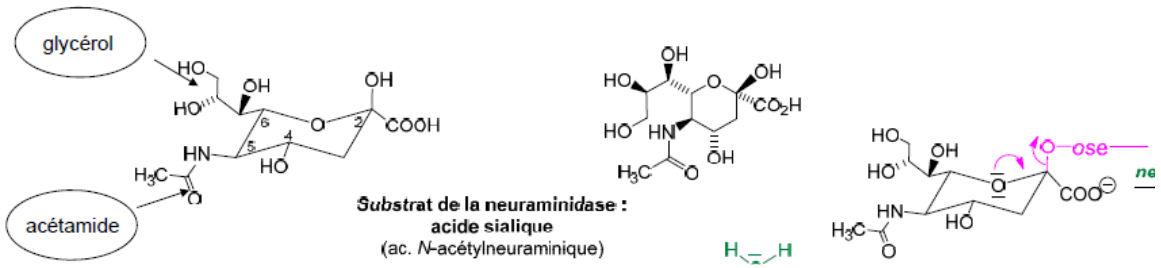
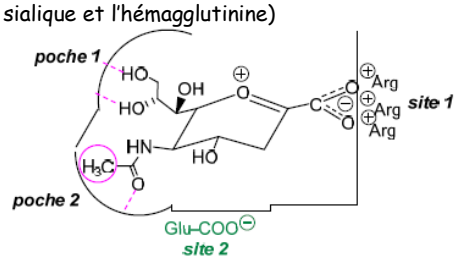
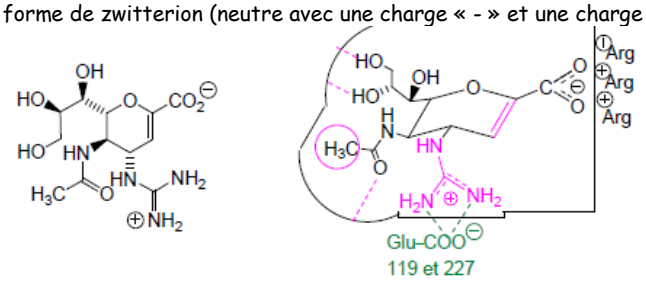
** Groupe à prévalence élevée : HSH multipartenaires, travailleurs du sexe, ou personne originaire de région à prévalence du VIH >1 % (Afrique, Caraïbes dont Antilles françaises, Amérique du Sud dont Guyane, Asie), ou usager de drogue injectable.

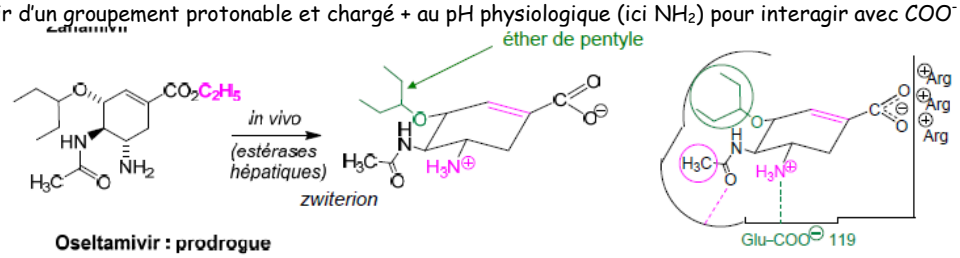
- TT sur **28 jrs** :
  - **Evipléra®** (1er choix : **Ténofovir DF + emtricitabine + rilpivirine**) pdt un repas (au vu de la différence de prix on privilégiera TDF + emtricitabine associé à de la Rilpivirine) (alternative = Stribild®)
  - Si grossesse : **ténofovir + emtricitabine + darunavir/r*** Prezista®/Norvir® => surveillance rénale car précaution si Cl < 80 ml/min, interactions médicamenteuses avec le ritonavir). 1ère semaine : 800/100 mg 3/1 ; dernier T : 600/100 mg x2 3/2
  - Si IR : remplacer TDF/Emtricitabine par zidovudine/lamivudine
  - Discuter : **Lévornorgestrel dans les 72h, IST**

Antiviraux

I Virus de la grippe

AMANTADINE	
Structure	 **Amantadine** Polycyclique => lipophilie +++ ; sel soluble dans l'eau => forme administrable par VO
Mode d'action Utilisation	Antiviral : **empêche la séparation nucléocapside-enveloppe** (fixation, décapsidation) => utilisé **en prévention** pendant 8-10 jrs chez les **sujets à risque non vaccinés** dans le cadre d'épidémie de grippe (**> 65 ans, diabète, ID, maladies CV**…) (effet curatif très modeste, non démontré) Antiparkinsonien : **activité sur la synthèse et la libération de dopamine** Résistances rapides, concentration forte dans le tissu pulmonaire
Effets indésirables	Passage de la BHE : **insomnies, céphalées** à doses élevées (=> plutôt dans le cadre du TT antiparkinsonien) **Tératogène** => CI absolue grossesse **Effet antabuse** (=> interaction avec l'alcool)

INHIBITEURS DE LA NEURAMINIDASE (« -MIVIR »)	
Rappels sur la neuraminidase	
	 **Neuraminidase = enzyme de surface permettant le détachement du virion** => coupe la liaison O-ose en position 2 entre la cellule infectée et le virion (donc entre le récepteur à l'acide sialique et l'hémagglutinine)  *Site catalytique de la neuraminidase*
ZANAMIVIR	
Structure	Analogue de l'état de transition : déplacement de la dl en 2-3, groupement **guanidine** qui va interagir avec Glu-COO⁻ (=> ↗ affinité !), molécule sous forme de zwitterion (neutre avec une charge « - » et une charge « + ») 
Administration et PK	**Inhalation buccale** (poudre pulvérisée) Pas par VO car biodisponibilité très faible
Indications Efficacité Effets indésirables	**TT curatif** (5 jrs) chez les adultes et enfants de **> 5 ans** non vaccinés => ↓ symptômes et durée Peut éventuellement être employé à titre préventif, mais moins souvent car EI importants (**bronchospasmes rares => danger chez les patients asthmatiques ou souffrant de BPCO** qui interviennent quelques minutes après inhalation => prévenir les malades pour qu'ils aient à disposition un **bronchodilatateur à action rapide lors du traitement**)

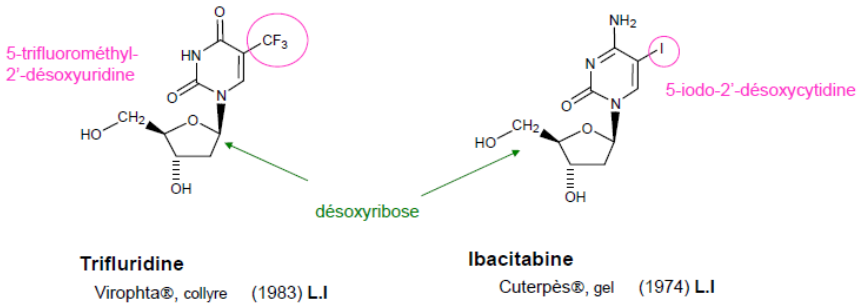
OSELTAMIVIR	
Structure	Analogue de l'état de transition : **prodrogue**, **conservation de la dl en 1,2** mais **sans l'oxygène** (molécule bcp + stable !), **éther de pentyle ramifié en 5** à la place du glycérol (pas beaucoup d'incidence sur les interactions), ajout comme pour le Zanamivir d'un groupement protonable et chargé + au pH physiologique (ici NH_2) pour interagir avec COO^- , **zwitterion** 
Administration et PK	**Utilisable par VO** sous forme de **sel de phosphate** (↗ solubilité, biodisponibilité de 80%) ↗ **efficacité** (l'ester méthylique, molécule + lipophile, augmentera la concentration dans le tissu pulmonaire)
Indications	**Préventif** (dès l'âge de 1 an) ou **curatif** (même chez les nnés)
Effets indésirables	**Beaucoup moins d'EI que le Zanamivir** : essentiellement des **céphalées**, voire des **NV** Pour ces deux molécules, dans les cas urgents on pourra faire une administration par perfusion.

Urgence : administration IV

II Virus herpétiques

Famille des Herpesviridae : HSV, VZV, EBV, CMV, HHV

II.1 Analogues de nucléosides utilisés uniquement par voie locale

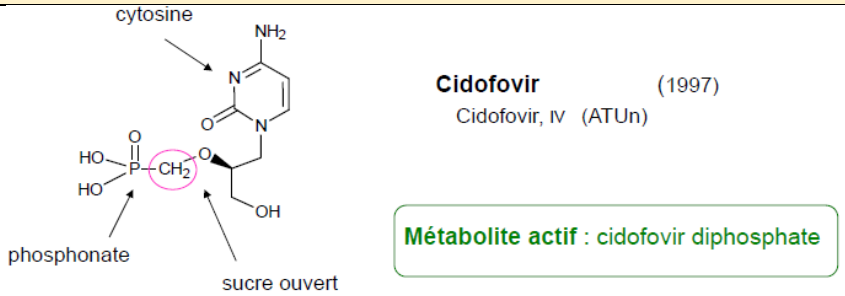


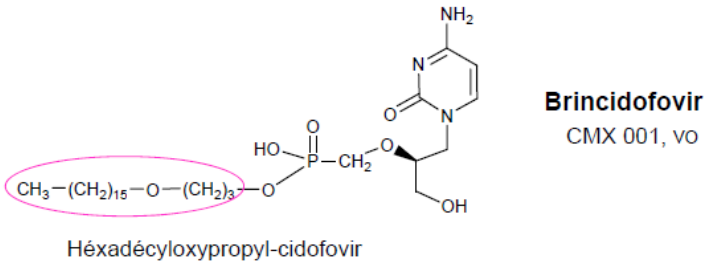
- **Uniquement par voie locale** sur des tissus à multiplication rapide (cornée, peau) **car toxicité générale trop importante** (peu spécifiques de la polymérase virale => agissent aussi sur la polymérase humaine)

- Relation structure-activité (RSA) :
  - **Base pyrimidique modifiée** en position 5 => ajout d'un **groupement halogéné** (F_3 ou I) => **action inhibitrice sur la polymérase**
  - Sucre = **désoxyribose** car **virus à ADN** (= Acide Désoxyribonucléique)

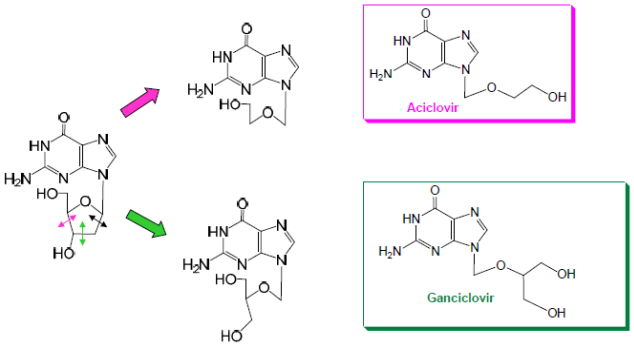
- Indications :
  - **TRIFLURIDINE** : en collyre dans la conjonctivite herpétique, durée d'utilisation limitée à 3 semaines maximum (toxicité)
  - **IBACITABINE** : en gel dans le TT de l'herpès labial, durée maximum de 15 jours (toxicité).

II.2 Analogues de nucléosides/nucléotides utilisés également par voie générale

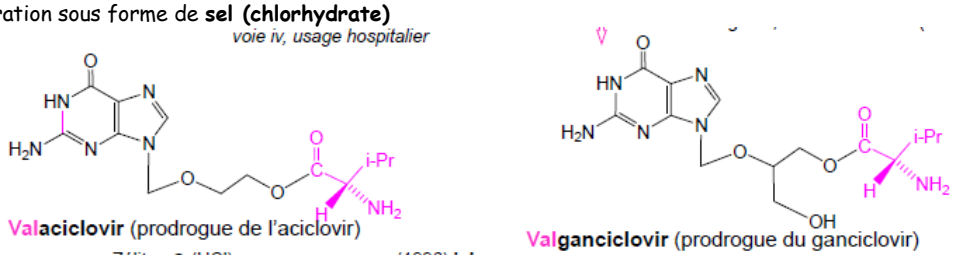
ANALOGUES DE LA CYTIDINE	
CIDOFOVIR	 ***d'un point de vue chimique, n'est pas vraiment un analogue de nucléotide*** Structure : cytosine + sucre ouvert + **phosphanate** (P lié à un CH_2 et 3 O) et non phosphate => permet à la molécule de pénétrer dans la cellule par **endocytose** et de subir ensuite **2 phosphorylations** par les **kinases des cellules hôtes** => **pas besoin de la phosphorylation par la kinase virale** => moins de résistances

	Mécanisme d'action : inhibe l'**ADN polymérase ADN dépendante** Emplois : actif par VO, TT des rétinites à CMV chez des patients adultes atteints du SIDA **quand tous les autres TT ont été inefficaces et à condition que le patient ne soit pas IR** (+ active que les molécules précédentes MAIS **toxique +++** car pas spécifique des cellules virales !). Effets indésirables : toxicité hématologique, cutanée, alopécie, asthénie importante, problèmes gastro-intestinaux, problèmes rénaux (lié au groupement phosphonate => instaurer une hydratation intensive et une surveillance rénale pendant le traitement et au moins une semaine après).
BRINCIDOFOVIR	 **Prodrogue du Cidofovir** : ↗ lipophilie => ↗ distribution tissulaire, ↓ distribution plasmatique (=> ↓ toxicité).

ANALOGUES DE LA GUANOSINE (« -CICLOVIR ») = analogues de base purique



Guanine : **base monovalente faible** (= pas protonée au pH physiologique) mais donc **dosage possible par un AF** ($HClO_4$ dans AcOH)
ACICLOVIR/GANCICLOVIR : solubles dans l'eau (fonctions OH) => problème pour VO (faible biodisponibilité car pas assez lipophile) => **prodrogues** par **estérification** du OH en bout de chaîne avec un **AA naturel** = **Valine** (présence d'un C*) = **VALACICLOVIR ET VALGANCICLOVIR** (uniquement par VO car nécessitent les estérases intestinales et hépatiques) + lipophile que l'Aciclovir/Ganciclovir via la Valine => administration sous forme de **sel (chlorhydrate)**

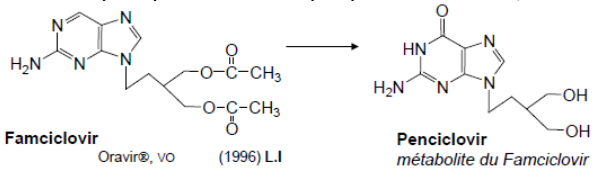


Mécanisme : triphosphorylation (la 1ère phosphorylation se fait par une kinase du virus alors que les 2ème et 3ème phosphorylations se font par une kinase de la cellule hôte => sélectivité : l'aciclovir ne va s'activer que s'il y a une kinase virale, donc il n'agira pas sur les cellules saines => cependant, il existe des virus qui présentent une kinase mutée qui n'activent donc pas ces molécules anti-virales puis **inhibition de l'ADN polymérase**

Indications :
- Voie cutanée : herpès labial
- Voie orale : prévention HSV chez les ID, infection virale ophtalmique sévère, en prévention de complications ou récidives oculaires lors d'infection herpétique (12h max après le début de l'infection), herpès génital réccurent (> 6 fois/an), prévention des douleurs associées au Zona, TT VZV chez les adultes > 50 ans
- Voie IV : infections grave à HSV ou VZV, méningo-encéphalites

Remarque : Valganciclovir + actif que Valaciclovir, utilisé principalement pour son activité sur les CMV mais EI très importants => hématologiques (leuco/neutropénies, thrombocytopénies), troubles cutanés, troubles neuropsychiques (trouble de l'attention, convulsion), inhibition de la spermatogenèse (= stérilité provisoire), effets mutagènes, **effets tératogènes** (**contraception obligatoire pendant 90 jours chez la femme sous Valganciclovir ou chez la femme d'un patient traité au Valganciclovir**), troubles digestifs + important

Effets indésirables : **irruptions cutanées, troubles digestifs** (nausées, vomissements), **tératogène** => CI chez la femme enceinte
Famciclovir = prodrogue du Penciclovir (qui a été retiré du marché car moins actif que sa prodrogue) => possède une chaîne avec 2 fonctions alcool qui sont estérifiées et qui vont subir une hydrolysation en 2 étapes par 2 estérases (intestin puis foie) puis xanthine oxydase

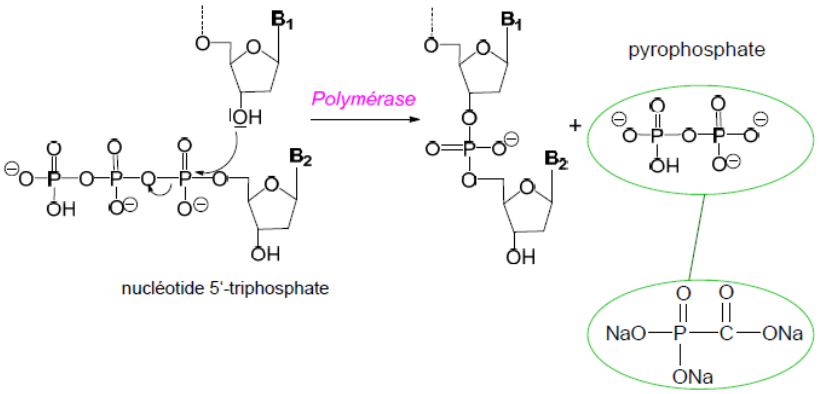


II.3 Autre dérivé = foscarnet sodique

- Mécanisme : inhibe la **polymérase ADN dépendante** par **fixation non compétitive, sélective et réversible** dans son site actif, **non pas en tant qu'analogue nucléotidique mais en tant qu'analogue du pyrophosphate => ester phosphorique remplacé par ester carboxylique** => molécule trichargée/trisodique (Remarque : **aucune phosphorylation nécessaire** => intéressant pour les virus qui ont une kinase mutée)

- Indication : antiviral large spectre => HSV, CMV, VZV, EBV, VIH, VHB => utilisé en milieu hospitalier par IV dans un cathéter dans les infections disséminées à CMV chez des patients atteint du SIDA ou qui ont reçu des greffes de CSH mais également lors d'une infection oculaire importante ou encore lors d'une encéphalite + lors de résistances aux autres TT

- Effets indésirables : **atteinte rénale irréversible** => contrôle de la fonction rénale +++



Foscarnet sodique
Foscavir®, IV (1991) **L.I**

Efficacité clinique de la chimiothérapie antiherpétique

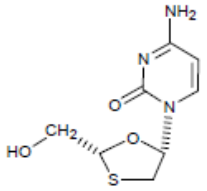
	HSV	VZV	CMV	HHV-6
Aciclovir	+	+	(+)	-
Ganciclovir	-	-	+	+
Cidofovir	(+)	-	+	+
Foscarnet	(+)	(+)	+	+

III Virus des hépatites

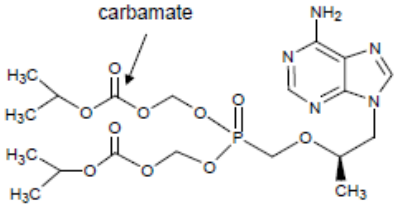
III.1 Virus de l'hépatite B (VHB)

Cible : **polymérase** = **transcriptase inverse** (similaire à celle du VIH) (ADN et ARN dépendante lors de la 1ère étape puis seulement ADN dépendante lors de la 2ème étape)

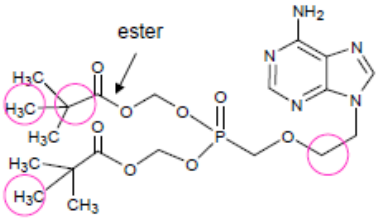
III.1.1 Molécules anciennes



Lamivudine



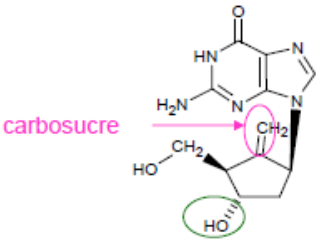
Ténofovir Disoproxil



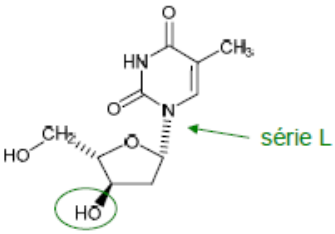
Adéfovir Dipivoxil

Lamivudine (cf. VIH) : analogue nucléosidique de la série L, métabolite actif triphosphorylé retrouvé en qté importante dans l'hépatocyte
Ténofovir (cf. VIH) : prodrogue, bonne activité sur polymérase, utilisation en monothérapie possible
Adéfovir (pas en 1ère intention) : ester au lieu d'un carbamate, hydrolyse + lente grâce au groupement tertiobutyle

III.1.2 Molécules récentes



Entécavir
analogue de guanosine
Baraclude®, VO (2006) L.I



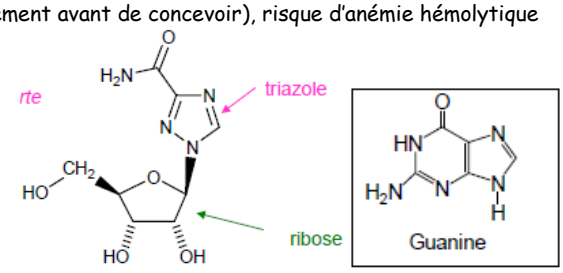
Telbivudine (LdT)
L-Thymidine
Sebivo®, VO (2008) L.I

Entécavir : analogue de la guanosine mais présence d'un carbosucre (la double liaison $C=CH_2$ augmente la lipophilie), + stable qu'un analogue nucléosidique classique, action spécifique sur la polymérase du VHB sous forme de triP, peu de résistance (agit sur les virus résistants à la lamivudine), risque tératogène (contraception lors du TT !), interaction avec les CYP450
Telbivudine : série L, action spécifique sur le VHB

III.2 Virus de l'hépatite C (VHC)

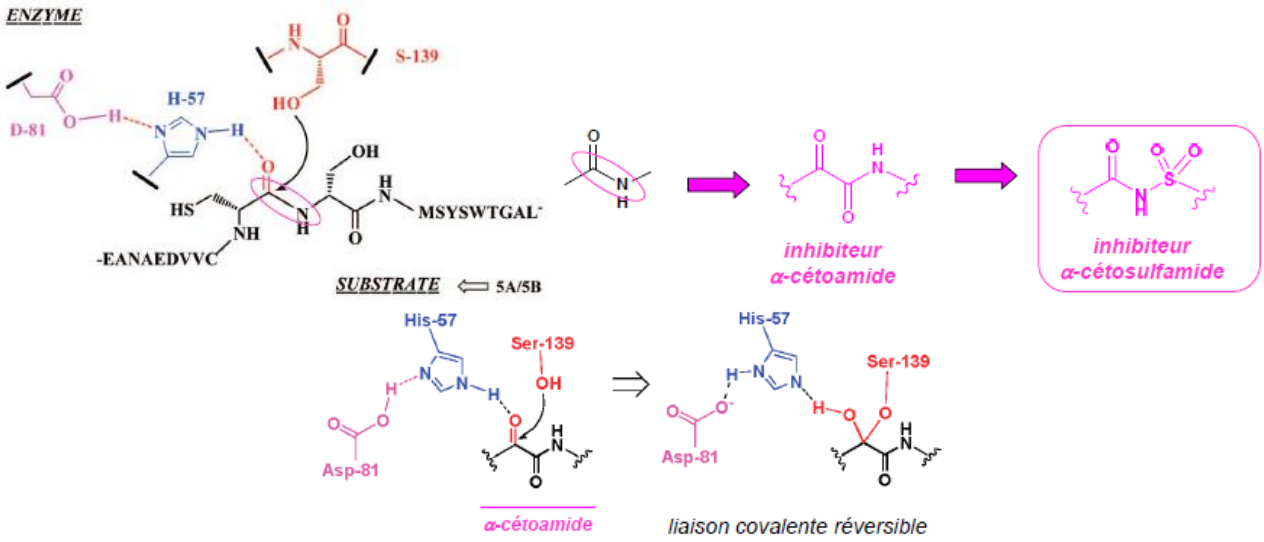
III.2.1 Analogue nucléosidique : RIBAVIRINE

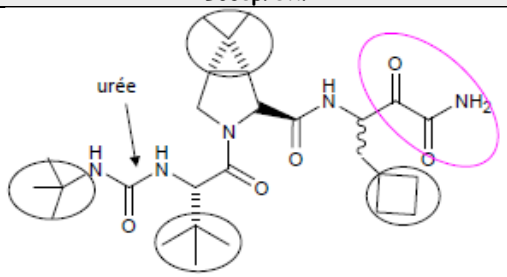
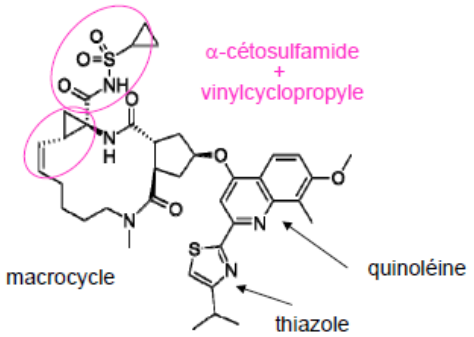
- Structure : analogue de **guanine ouverte**
- Mécanisme d'action : peu connu
- Effets indésirables (pb : + on s'éloigne de la structure des analogues + les EI sont importants) : risque suicidaire, dépression sévère, tératogène (pour la femme, test de grossesse tous les mois avec contraception jusqu'à 4 mois après traitement ; pour l'homme, attendre 7 mois après le traitement avant de concevoir), risque d'anémie hémolytique



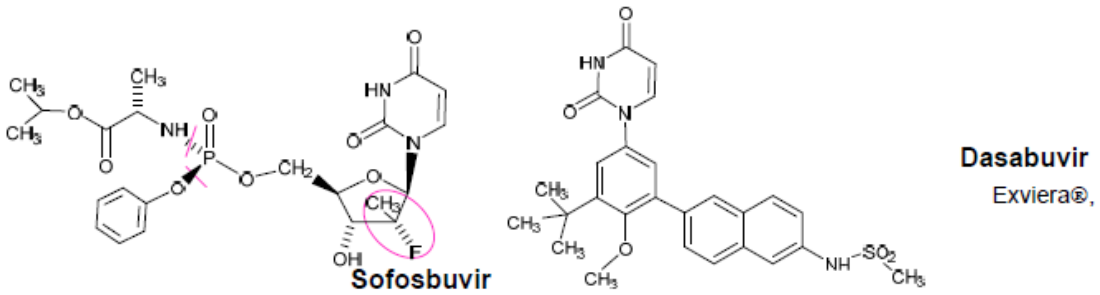
III.2.2 Inhibiteurs de la sérine protéase NS3/4A (anti-NS3/4A) : « -prévir »

- Objectif = ↗ nucléophilie du OH et/ou l'électrophilie du C attaqué



Bocéprévir	Siméprévir (sodique)
 **Bocéprévir** Structure : **groupements encombrants** (entourés en noir) pour inhiber l'hydrolyse + **α-cétoamide ≈ pseudopeptide linéaire**	 **Siméprévir sodique** Structure : **cyclopropyle** (classique, retrouvé fréquemment dans les inhibiteurs d'enzymes) Actif sous forme de **sel sodique**, formé avec le sulfamide. Activité sur le génotype 4 +++ Effets indésirables : hématologiques, cutanés (liés aux sulfamides)

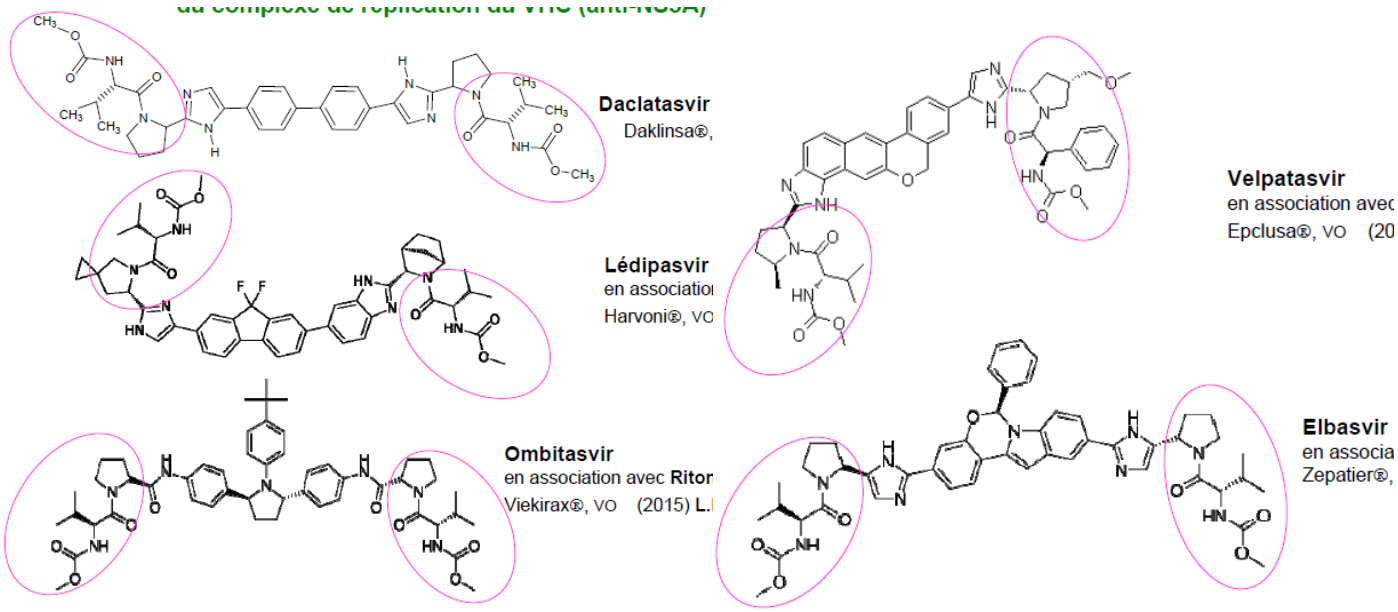
III.2.3 Inhibiteurs de l'ARN polymérase – ARN dépendante NS5B (anti-NS5B) : « -buvir »



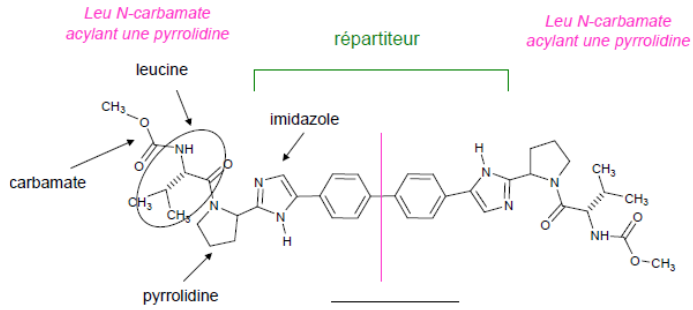
- **Sofosbuvir** : **prodrogue** phosphoramidate amidate, F (bioisostère de H) ralentit la métabolisation (par les estérases hépatiques), phosphorylation par des kinases, action spécifique sur NS5B => effet terminateur de chaîne par encombrement stérique (= pas d'élongation possible), utilisé dans l'hépatite C chronique en association avec la ribavirine, coût +++ (500€ le cp : 1/jr pdt 3 mois => 56 000€), non indiqué si patient à un stade avancé, sans alternative, ou en attente de greffe hépatique…
- **Dasabuvir** : inhibiteur **non nucléotidique sélectif de la NS5B** pour pallier à la fragilité des analogues nucléosidiques, uracile alkylé à l'azote en position 1, benzène à la place du sucre, fonction sulfamide, 20 € le cp à 2/jr (plus raisonnable), molécule + stable, pas assez de recul pour les EI, utilisation en association

III.2.4 Inhibiteurs du complexe NS5A (anti-NS5A) : « -asvir »

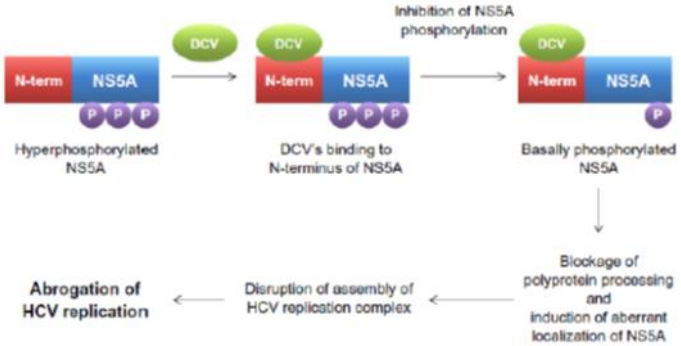
- Structures : complexes, les groupements entourés sont des bras qui vont interagir avec NS5A, **symétrie**



- **Daclatasvir** : EI peu importants (nausées, céphalées)



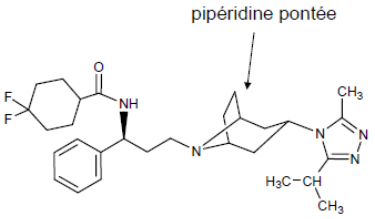
Daclatasvir



- **Lédipasvir** : cycle propyl => activité + importante, ½ vie augmentée, coût +++ (1cp/j à 500 € le cp)

IV Virus de l'immunodéficience humaine

IV.1 Inhibiteurs d'entrée = antagoniste non compétitif du récepteur ccr5 = Maraviroc



Maraviroc

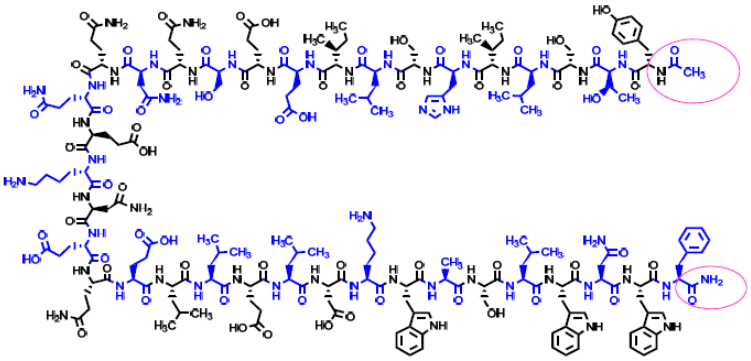
- RSA : pipéridine pontée permet rigidification de la molécule

- Mécanisme : **bloque l'accès de la gp120 au co-récepteur CCR5** => pas de fusion des membranes = **pas d'entrée du virus**
  - Détermination préalable du tropisme de la souche virale pour le co-récepteur CCR5 (efficace uniquement sur les souches R5)
  - Pas d'activité démontrée sur VIH-2

- Indication : chez les **patients en échec thérapeutique**, déjà lourdement traités
  - Posologie : 150 (si associé à des inhibiteurs enzymatiques) ou 600 (si associé à des inducteurs enzymatiques) mg x 2/j

- Effets indésirables : classiques, interactions avec de nombreux médicaments par activation des CYP 450.

IV.2 Inhibiteurs de fusion = Enfuvirtide



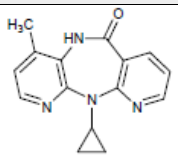
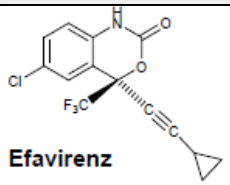
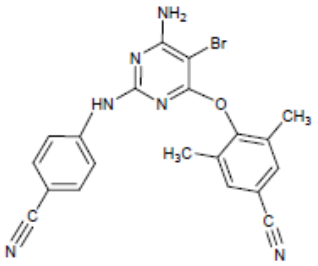
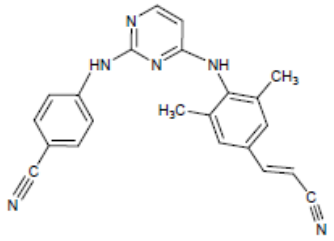
- RSA : **peptide de 36 AA** (semblable au substrat naturel : on retrouve certains AA de l'ectodomaine de la gp41) => hydrolysé par les peptidases => **pas d'administration par VO mais voie SC**

- Mécanisme : **fixation dans la poche hydrophobe de la gp41** (= glycoprotéine transmembranaire de l'enveloppe virale) => **pas de modification conformationnelle => pas de fusion des membranes**
  - Efficace **uniquement sur VIH-1**

- Indication : patients polymédiqués **en échec thérapeutique**
  - Posologie : 90 mg x 2/j SC (car l'hydrolyse se fait quand même en SC)

- Effets indésirables : réactions au point d'injection (98%), myalgies, pneumonies, insomnies, céphalées

IV.3 Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

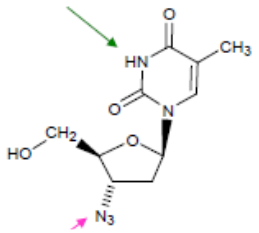
1ère génération	
NÉVIRAPINE	**EFAVIRENZ**
 **Névirapine** Viramune®, VO Structure : noyau **diazépinone** (avec fonction **lactame** = amide cyclique) **+ 2 pyridines** (**dipyridino-diazépinone**) + **isopropyl** sur le cycle central (fréquemment retrouvé chez des inhibiteurs d'enzymes) ction sur le VIH 1 résistant aux inhibiteurs nucléosidiques. PK : lipophile => bonne biodispo par VO et bonne diffusion dans le LCR Effets indésirables : cutanés (**syndrome de Stevens Johnson**, qui peut être mortel), troubles **hépatiques** => risque +++ (**potentiellement mortels**) => surveillance des transaminases tous les 15 jrs Posologie : 200 mg x 1/j pdt 14 jrs puis 200 mg x 2/j	 **Efavirenz** Sustiva®, VO en association avec Emtricitabine et Ténofovir Disoproxil Atripla®, VO (2008) L.I Structure : en forme de V, benzoxazin-2-one, **carbamate** au lieu d'un lactame, isopropyle **Activité supérieure à la Névirapine** Effets indésirables : moins importants que Névirapine mais troubles neurologique et interaction forte avec les CYP P450 Posologie : 600 mg x 1/j **au coucher** CI chez la FE au 1T
2ème génération = DIARYLPYRIMIDINES (DAPY)	
ETRAVIRINE	**RILPIVIRINE**
 **Etravirine** Intelence®, VO (2008) L Structure : **pyrimidine** liée aux **2 aryles, 2 Me** sur le noyau aromatique fréquemment rencontrés chez les inhibiteurs (encombrement stérique) Posologie : 200 mg x 2/j ou 400 mg x 1/j Activité : active sur des **souches devenues résistantes aux premières molécules**. Effets indésirables : cutanés (rares syndromes de Steven Johnson), neuropathies périphériques, troubles hématologiques, CYP P450	 **Rilpivirine** Edurant® HCl, VO (2012) L.I avec Emtricitabine et Ténofovir Disoproxil : Atripla®, VO Structure : quasi semblable à l'Etravirine, **vinylogue de nitrile** Posologie : **au cours d'un repas** Effets indésirables : **interactions avec les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)** mais **mieux tolérée**
2ème génération : **gain important d'activité** grâce à la **flexibilité apportée par les liaisons de type NH ou O**. En effet, les premières molécules sont rigides et, sachant que les poches hydrophobes peuvent être sujettes à des mutations, dès qu'une mutation entrainera un changement d'encombrement stérique, l'inhibiteur de 1ère génération rigide ne pourra plus se fixer dans le site actif de l'enzyme. Si la molécule est plus flexible, elle pourra alors faire une **petite torsion aux niveaux des liaisons** et **s'adapter à la mutation** en interagissant toujours avec la poche	

- Mécanisme : liaison dans une **poche hydrophobe** de la TI (pas dans le site catalytique de la TI car pas de structure de type nucléotide) => modification conformationnelle de la TI => **effet inhibiteur allostérique direct de la TI** (inhibiteur non compétitif)
  - Pas de métabolisation
  - Efficaces **uniquement sur VIH-1** car la conformation de la rétro-transcriptase du VIH-2 est différente
  - Problème : apparition rapide de mutations au niveau de la poche hydrophobe à l'origine de résistances

- Indication : action sur le **VIH-1 résistant aux inhibiteurs nucléosidiques**

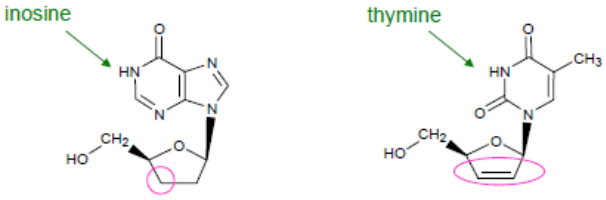
IV.4 inhibiteurs nucléo(s/t)idiques de la transcriptase inverse (INTI)

- Mécanisme : **analogues de structure des nucléo(s)(t)ides ayant un effet terminateur de chaîne => inhibition TI**

ZIDOVUDINE (ou AZT = Azidothymidine) (Rétrovir®)	
 **Zidovudine**	Structure : **azide** (N_3 : -N=N$^+$=N$^-$ => **toxicité +++**) sous forme de sel NaN_3 (**azoture de sodium**) Propriétés physicochimiques : soluble dans l'eau, base pyrimidique = base très faible (pas utilisé pour le dosage), dosage HPLC + UV, C chiraux => α_D PK : administration par VO avec bonne résorption (60-70%), bonne diffusion même dans le LCR, élimination rénale, ½ vie courte d'1h donc impose des prises répétées (toutes les 4h), triphosphorylation par des kinases de la cellule hôte (≠ virus herpétiques), mais sélectivité d'action au niveau des cellules infectées car pas de transcriptase inverse dans les cellules humaines (il y aurait éventuellement le problème des polymérases mais l'AZT a une affinité 100 fois + élevée pour la TI que pour la polymérase humaine) Indication : encore utilisée mais beaucoup moins qu'avant (résistances +++ dues aux mutations de la TI, 1 prise toutes les 4h peu pratique), toujours en association (Trizivir® : Lamivudine + Abacavir + Zidovudine), chez la **FE séropositive au cours du 2e T et au cours de l'accouchement** pour éviter la transmission et **TT du nné** Posologie : 300 mg x 2/j Effets indésirables (fréquents et graves) : hématotoxicité (anémie importante => transfusions), acidose lactique, myalgies, insomnie, toxicité mitochondriale (métabolites), lipoatrophie, adaptation de poso en cas d'IR => **intolérables pour un TT pris à vie** (d'autant plus intolérable si polychimiothérapie car effets cumulés !) Interactions médicamenteuses : morphine/codéine, paracétamol, BZD, fibrates

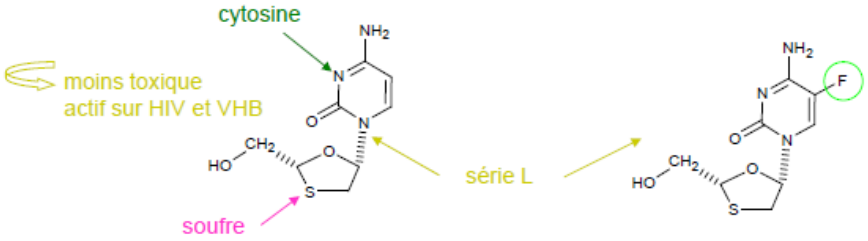
- **Didanosine** (retirée du marché) : élimination du N_3 toxique (moins d'effets hématologiques) mais risque de pancréatite aiguë mortelle
  - Prise : 400 mg (> 60 kg) ou 250 mg (< 60 kg), **à jeun**, adaptation poso en cas d'IR

- **Stavudine** (retirée du marché) : neuropathie périphérique dans 20% des cas.

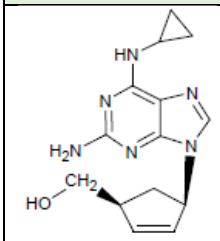


Didanosine **Stavudine (d4T)**

- **LAMIVUDINE** (150 mg x 2/j ou 300 mg x 1/j)/**EMTRICITABINE** (200 mg x 1/j)
  - RSA : **série L** => molécule **bien reconnue par la TI virale** et **beaucoup moins par la polymérase cellulaire** => **↗ activité et ↓ toxicité**, **½ vie + longue de l'Emtricitabine** (donc **1 seule prise suffit**) par rapport à la lamivudine (présence d'un F bio-isostère du H qui ralentit la métabolisation) et il y a moins d'interactions médicamenteuses
  - Indications : utilisées **en association**, surtout sur les **souches résistantes à l'AZT**.
  - Adaptation de poso en cas d'IR, tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB



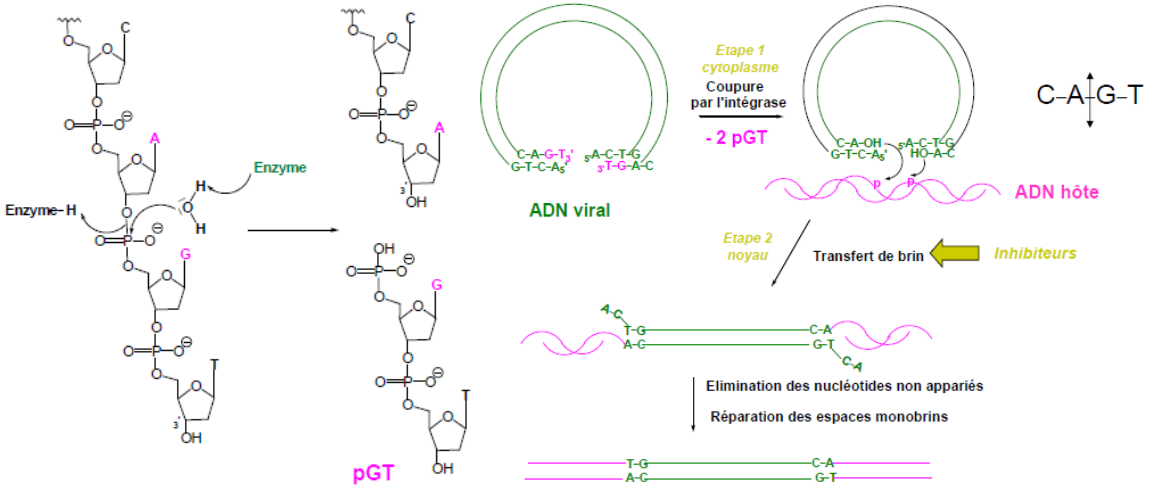
Lamivudine (3TC) **Emtricitabine**

ABACAVIR (Ziagen®)	
 **Abacavir**	RSA : prodrogue lipophile (cyclopropyle) => bonne absorption par VO, diffuse dans le LCR Indication : en association, c'est une molécule de 1ère intention => efficace chez des **patients en échec thérapeutique** Posologie : 300 mg x 2/j ou 600 mg x 1/j Effets indésirables (important) : cutanés, gastro-intestinaux, maladie respiratoire => particulièrement importants chez des patients avec une **mutation de l'allèle HLA-B** Interactions médicamenteuses : **moins nombreuses**

TENOFOVIR Disoproxil	TENOFOVIR Alafénamide (fumarate)
Structure commune : base classique (adénine) + sucre ouvert + **phosphonate** **Prodrogues** : **½ vie importante**, libération Ténofovir avec fonction phosphate => **Ténofovir-DiP actif** Posologie : 245 mg x 1/j **au cours d'un repas** (bonne biodisponibilité par VO) **Actif sur le VIH et sur le VHB** => tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB Effets indésirables : risque de **néphrotoxicité** (IR) et d'**ostéomalacie** (↓ absorption phosphore) à cause du **phosphonate** => surveillance rénale (clairance de la créatinine, protéinurie) avant l'instauration du TT puis toutes les mois pdt la 1ère année puis tous les 3 mois les années suivantes *Remarque* : **meilleure tolérance rénale et osseuse à court terme sous TAF** (tenofovir alafénamide) que sous TDF (tenofovir disoproxil fumarate) (mais moins de recul car TAF + récente) ; en revanche, **augmentation + importante des paramètres lipidiques** (cholestérol total, fractions LDL et HDL et TG) **sous TAF que sous TDF**	
Ténofovir Disoproxil Prodrogue => **estérases hépatique et plasmatique**	**Ténofovir Alafénamide** (fumarate) Prodrogue => **capthepsine A** (lysosomes) Bcp **+ stable** (phosphonamidate), pénètre mieux ds cellule (**+ lipophile**)

IV.5 Inhibiteurs d'intégrase (INI) (« -gravir »)

- Mécanisme général de l'intégrase : nécessité de **métaux divalents (Mg^{2+} +++)**
  1. **Hydrolyse** d'une **liaison phosphodiester** (quasi spécifiquement entre A et G, sur un motif de nucléotide possédant l'enchaînement CAGT) par l'intermédiaire d'une molécule d'eau dont les DNL sont rendus plus nucléophile grâce à l'enzyme.
  2. **Intégration de l'ADN viral dans l'ADN de la cellule hôte** : chaque extrémité OH libre va couper un des brins de la cellule hôte au niveau des liaisons phosphodiesters => transfert de brin, élimination des nucléotides non appariés, réparation des espaces monobrins



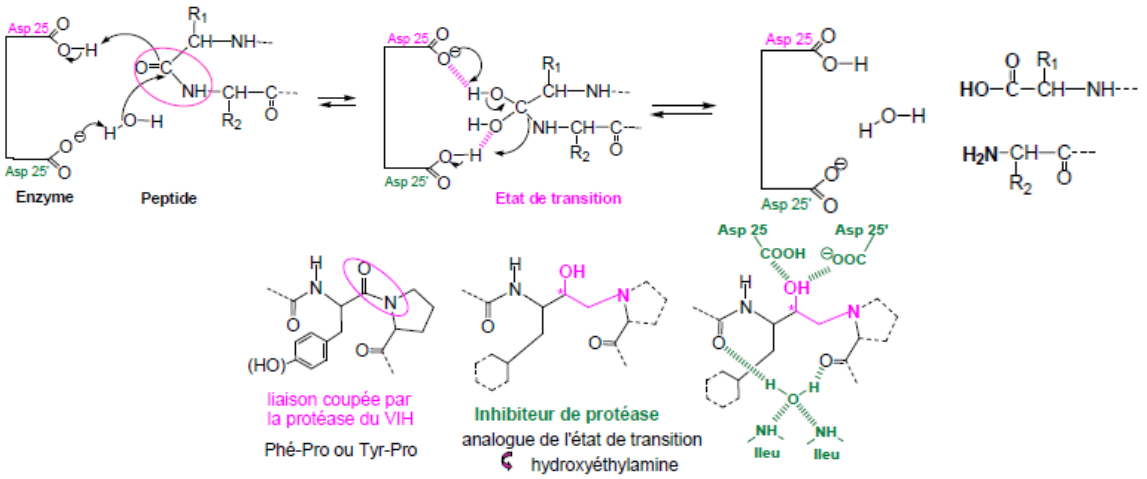
- Mécanisme des inhibiteurs : inhibition du **transfert de brin** par chélation des 2 cations nécessaires à la réaction => processus spécifique du VIH = pas d'interaction avec le métabolisme humain = pas d'EI liés à cela
  - Efficace **uniquement sur VIH-1**

RALTEGRAVIR (Isentress®)	ELVITEGRAVIR	DOLUTEGRAVIR (Tivicay®)
Actif sur des virus résistants aux autres antiviraux Apparition rapide de mutations et de résistances Diffuse bien dans le LCR Indication : patients en **échappement thérapeutique** Effets indésirables (non spécifiques) : diarrhées, nausées, céphalées, qq interactions médicamenteuses (**ne pas associer aux anti-acides topiques du Mg comme le Gaviscon®, Maalox®** et à utiliser avec prudence en cas de co-administration avec inducteurs de l'UGT1A) => **bonne tolérance**	Intérêt : 1 prise par jour, continue à être **actif sur des virus résistants au Raltégravir** Interactions : **substrat du CYP 3A4**	Interactions : **ne pas associer aux anti-acides topiques du Mg comme le Gaviscon®, Maalox®** et à utiliser avec prudence en cas de co-administration avec inducteurs de l'UGT1A => ex : ↗ metformine => surveillance glycémie) => **bonne tolérance** Indication : **résistances à Elvitégravir et Raltégravir**

Remarque : toutes ces molécules ont à une distance équivalente le noyau benzénique fluoré.

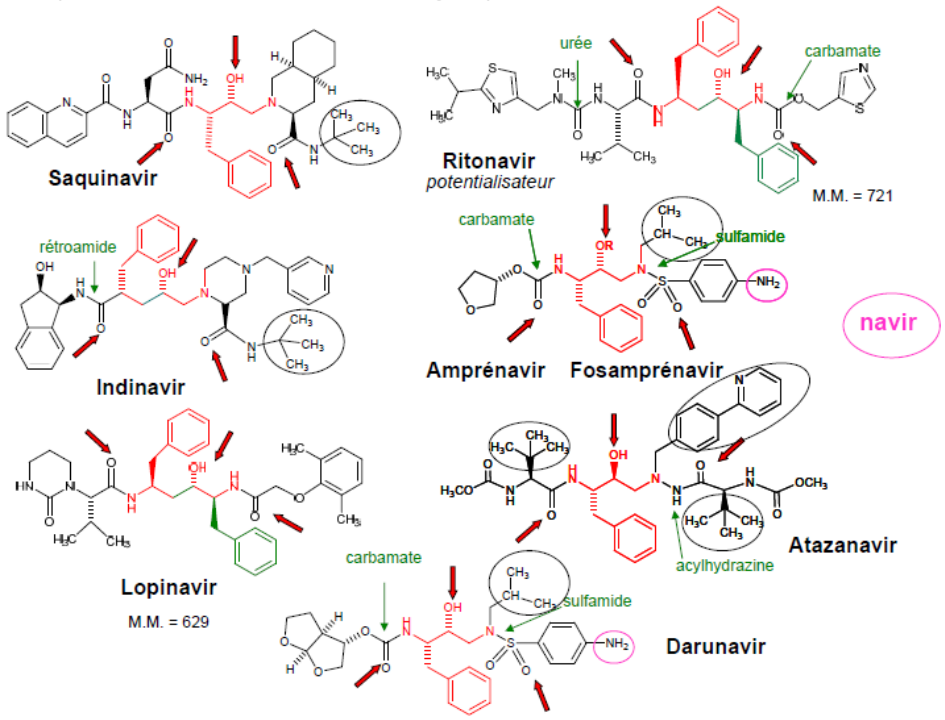
IV.6 Inhibiteurs de protéase IP (« -navir »)

- **Protéase du VIH** (identiques chez VIH-1 ou 2) = protéase à **acides aspartiques** (2 Asp), impliqués dans la coupure de liaisons peptidiques particulières entre les AA suivants : Phe-Pro ou Tyr-Pro. N'existe presque pas ailleurs => **inhibition très spécifique du VIH** (↓ toxicité)

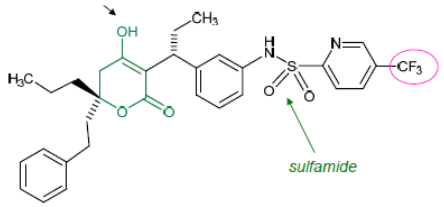


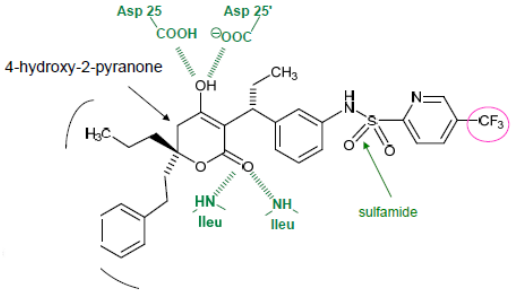
- Mécanisme : **peptidomimétiques (= analogues de l'état de transition)** avec interactions voisines de celles de l'état de transition mais **pas de coupure de la liaison** => **inhibition compétitive et irréversible de la protéase** => Ø formation protéines matures

- RSA général : remplacement de l'amide par un **hydroxyéthylamine** (OH-C-C-N), **respect de la chiralité du C***, **pseudo-peptides** (moins facilement dégradables que les peptides), lipophilie assez importante et PM pas trop élevé afin de pouvoir passer la barrière intestinale pour avoir une VO (car le TT sont à vie, donc moins contraignant)



- **Saquinavir** : **isoquinoléine** saturée + **tertiobutyle** (entouré) => encombrement stérique => pas de coupure
- **Amprénavir** (et sa prodrogue, le **Fosamprénavir**, estérifiée en **R = phosphate** => permet la formation de **sels de Ca** => métabolisation intestinale) : **carbamate** (moins facilement hydrolysable) à la place de la liaison + **sulfamide** avec un groupement aromatique et un NH_2 (=> EI cutanés de nature allergique similaires à ceux des sulfamides => arrêt de TT)
- **Darunavir** : ressemble à l'Amprénavir (carbamate et sulfamide) mais avec un **cycle supplémentaire à gauche**
- **Atazanavir** : **tertiobutyle** = encombrement stérique ; sulfamide remplacé par un **acylhydrazine** encombré.
  - Disparition des problèmes de dyslipidémie, mais risque d'ictère non négligeable.
- **Indinavir** : **rétroamide** (CONH => NHCO) => liaison non reconnue par les enzymes
- **Ritonavir** : système **benzyle-chaîne-benzyle**, chaîne + longue que le Lopinavir => occupation + importante de la poche hydrophobe
  - **Potentialisateur** : pas une activité extraordinaire, mais très utilisé car **bon inhibiteur des CYP P450 (CYP 3A4 +++)** => utilisé en association à faible dose avec d'autres inhibiteurs de protéase afin de réduire leur métabolisme
  - Retrouvé dans le TT de l'hépatite C
  - Interaction avec les IPP
- **Lopinavir** : système **benzyle-chaîne-benzyle**, partie de droite quasi identique à Ritonavir (superposable)
- **Inhibiteurs non peptidiques de la protéase du VIH** :
  - Objectifs : pallier aux inconvénients des inhibiteurs peptidiques (peu hydrosolubles avec un log P très élevé, résistances rapides, trop affins pour les CYP P450)
  - **Tipranavir** : groupement sulfamide avec à la place du NH_2 (responsable des EI cutanés), un CF_3 (= trifluorométhyle) + cycle **pyranone** (pyrane = hétérocycle oxygéné hexagonal) => utilisé sous forme de sel disodique (H du NH du sulfamide légèrement acide et H du OH acide aussi car base conjuguée stabilisée par conjugaison)





Tipranavir

- Activité : meilleure affinité pour la protéase (1000 fois + active que les autres) mais interagit avec les CYP puisque métabolisation par les CYP 3A4 => souvent utilisée en même temps que le Ritonavir. Apparition de résistances plus lente que pour les autres
- Utilisation : en **co-traitement chez des patients ayant des résistances**
- Effets indésirables : risque d'hémorragie intracrânienne

- Prise : **au cours d'un repas**

- Effets indésirables communs : dyslipidémie, hyperglycémie, lipodystrophie, troubles digestifs, interactions (CYP 3A4, UGTA1)

Utilisé chez la FE
Recommandé en initiation de TT