

## 22 Antiviraux

Les infections virales sont le plus souvent bénignes et ne requièrent aucun traitement, en effet, la réaction inflammatoire immune provoquée par la lyse cellulaire suffit à entraîner la mort des virus. D'autres peuvent aussi être évités grâce à des vaccins. D'autres encore sont graves et chroniques comme l'herpès et le zona et certaines mortelles du fait qu'elles ne provoquent pas de réaction inflammatoire ( fièvre hémorragique ) ou de réaction immunitaire ( VIH ).

Notes :

Ils sont virostatiques et non virucides.

Les antiviraux ne sont pleinement actifs que lorsqu'il reste une activité immunitaire suffisante de la part de l'hôte infecté.

### Anti-herpétiques ( HSV,VZV,CMV )

La famille des herpesviridae est constituée d'une cinquantaine d'herpèsvirus dont les principaux sont :

- ⇒ Les herpes simplex virus de type 1 & 2 ( HSV1 & HSV 2 ).
- ⇒ Le virus de la varicelle
- ⇒ Le virus du Zona ( VZV )
- ⇒ Le virus Epstein-Barr ( EBV )
- ⇒ Le cytomégalovirus

Ils exigent des contacts interhumains rapprochés, intimes, muqueux ou sécrétoires ( rapports sexuels, baisers, accouchement, maternage ).

La transmission par voie sanguine va concerner les virus lymphotropes comme le CMV ou l'EBV.

Note : les virus EBV, HSV2 et HHV8 sont oncogènes et susceptibles de donner des pathologies comme des cancers du col de l'utérus, des lymphomes de BURKITT ou la syndrome de KAPOSÍ.

Le traitement médicamenteux devra donc s'accompagner de conseils concernant les modes de transmission.

## Herpes Simplex

Tous les herpes virus se caractérisent par une primo-infection manifeste ou inapparente puis par des périodes de recurrences, susceptibles de persister toute la vie malgré la réponse immunitaire déclenchée lors de la primo-infection.

Les principaux médicaments utilisés contre ces virus vont être :

- ⇒ Aciclovir = **ZOVIRAX**
- ⇒ Valaciclovir = **ZELITREX**
- ⇒ Famciclovir = **ORAVIR**

**Se sont des analogues nucléosidiques** → c'est à dire des base purique /pyrimidique + nucléosides

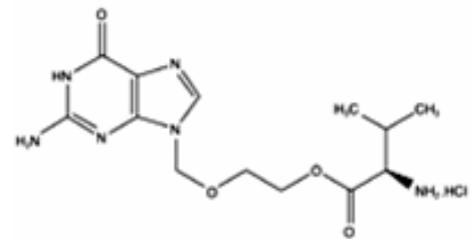
## 1 Structure

### Aciclovir

- Modification sur le sucre donne un sucre acyclique ( acycloguanosine )
- On a l'**hydroxyethoxymethylguanine**
- Faible biodisponibilité

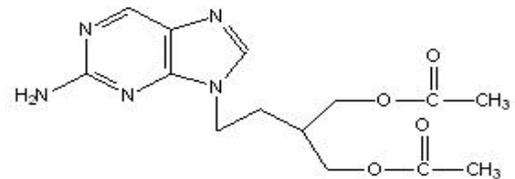
### Valaciclovir ( prodrogue de l'aciclovir )

- **Pro médicament** ( Valciclovir donne l'aciclovir ) on a une meilleure biodisponibilité.
- Ester de la fonction OH sous forme de valine



### Famciclovir

- Modification sur le sucre ( absence de ribose et fonction cétone absente )
- **Pro médicament** ( Famciclovir donne le Pinciclovir ) par hydrolyse de la fonction esters

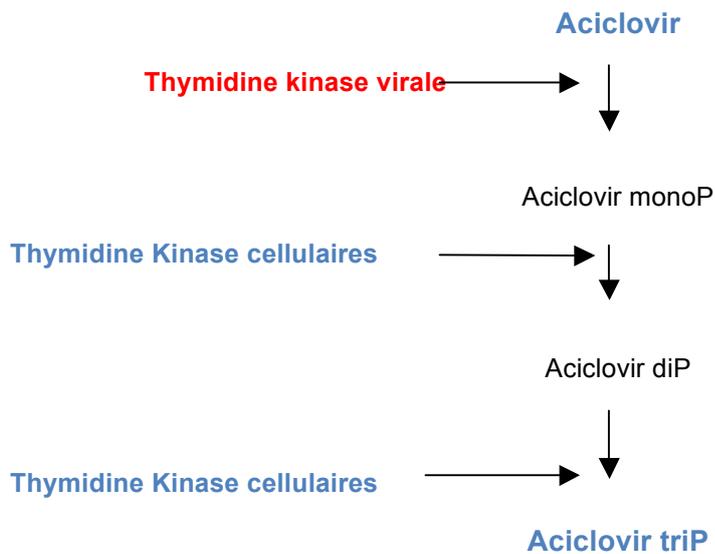


## 2 Mécanisme d'action

Les analogues nucléosidiques de la guanosine tel que l'aciclovir n'ont pas d'activité antivirale par eux même. Il doivent d'abord subir une **triphosphorylation** pour pouvoir **interagir au niveau de l'ADN polymérase virale**.

**La thymidine Kinase virale** va introduire un premier phosphate. Le mono-phosphate est ensuite di- et tri-phosphorylé par les thymidines kinases cellulaires.

→Bioprécurseurs



Le dernier composé formé ; le tri-phosphate va alors pouvoir inhiber avec une haute affinité l'ADN polymérase virale par compétition avec les nucléosides naturels (réversible) par analogie de structure.

⇒ On a donc arrêt de l'élongation de l'ADN viral

**Problèmes : apparition des résistances :**

- ⇒ par mutation sur l'ADN polymérase
- ⇒ par mutation de la thymidine kinase virale ( pas d'activation )
- ⇒ Par absence ou production partielle de thymidine kinase virale ++

### 3 Pharmacocinétique

Ces antiviraux, hormis les pro-drogues ont une biodisponibilité orale faible.

**Aciclovir :**

**On a plusieurs formes :** crème, cp, IV

**Per os :** faible biodisponibilité (10-20%) nécessite plusieurs prises par 24h ( 1/2vie courte = 3h ) , métabolisme faible ( 15% ).

Elimination rénale ( 70-99% ).

**Valaciclovir**

Biodisponibilité >50%

Liaison aux PP 10-15%  
T1/2 : 3h  
Métabolisme faible 15%  
Élimination rénale 70-99%

### **Famciclovir**

Biodisponibilité = 80%  
Liaison aux PP < 20%  
T1/2 = 2h  
Métabolisme faible 10%  
Élimination rénale 90%

### **En général :**

- Peu liés au pp (15-20%)
- Diffusion dans les tissus **assez bonne** : surtout au niveau **hépatique** mais aussi pulmonaire et rénal.
- **Franchissent la BHE** → traitement des infections **herpétiques cérébrales**
- Diffusion dans les sécrétions vaginales et vésicules herpétiques
- T1/2vie = 3h
- T½ vie intracellulaire = 1h pour Aciclovir 10h pour Famciclovir
- **Entité active = forme TriPhosphate**
- **Très peu métabolisés**
- **Élimination rénale+++** par filtration et sécrétion dont 80% inchangés
- Passent dans le lait

## **4 Indications**

### **Aciclovir :**

#### **Indications par voie parentérale**

#### **Infections à HSV chez les patients Immunocompétents et immunodéprimés :**

- ⇒ En cas de **primo-infection génitale herpétique severe**
- ⇒ Traitement des **gingivostomatites herpétiques aigues** lors que la VO est impossible.
- ⇒ Traitement du **syndrome de Kaposi**.
- ⇒ Traitement des **méningo-encéphalites herpétiques**

#### **Infections à VZV chez les patients immunocompétents et immunodéprimés :**

- ⇒ **Le Zona grave**
- ⇒ **La varicelle :**
  - dans la **forme compliquée** notamment la **pneumopathie varicelleuse**.

- Les **manifestations varicelleuse chez la femme enceinte** ( avec eruption dans les 8-10 précédant l'accouchement ).
- Les **formes graves de la varicelle** chez l'enfant de 3 mois à 1 an.
- **Chez le nouveau né.**
- Chez le nouveau né dont la mere est varicelleuse dans les 5 jours precedent l'accouchement.

⇒ Pour l'enfant **immunodéprimé atteint du Zona.**

### **Notes :**

Les durées de traitement sont de 8 à 10 jours pour les infections à VZV.

Les doses **d'aciclovir doivent être adaptées en fonction de l'insuffisance rénale.** ( si la clairance est < 50ml/min ).

### **Voie orale**

**Infections chez les personnes immunocompétentes :**

#### **Infections cutanéomuqueuses :**

- ⇒ **Primo-infection avec manifestations sévères** ( gingivostomatites aigues, herpès génital )
- ⇒ **Récurrence** des infections génitales
- ⇒ **Prévention** des infections à HSV

#### **Infections ophtalmologiques :**

- ⇒ Prévention **des récurrences d'infections oculaires** ( kératites épithéliales ou stromales, kérao-uvéites, chirurgie oculaire ).
- ⇒ Traitement des **kératites et des kérao-uvéites.**

**Infections chez les personnes immunodéprimées :**

- ⇒ Prévention des infections à HSV

**ATTENTION :** adaptation des doses si la clairance de la créatinine est < 50ml/min

**Note :** L'aciclovir sera bénéfique dans le cadre de la prévention des infections à CMV mais pas en cas d'infection déclarée.

## Valaciclovir

Il n'est pas indiqué chez les immunodéprimé, et la fonction rénale doit elle aussi être surveillée en cas de traitement.

- **Infections à HSV :**
  - ⇒ **Traitement du premier épisode d'infections génitales.**
  - ⇒ **Prévention des infections génitales à HSV récidivantes**
- **Infections à VZV :**
  - ⇒ Prévention des douleurs associées au zona chez les personnes de plus de 50 ans.
  - ⇒ Prévention des complications oculaires du zona.
- **Infections à CMV :**
  - ⇒ Prévention des infections à CMV après une greffe d'organe.

## Famciclovir

C'est une prodrogue du penciclovir **ORAVIR®** qui est indiquée :

- ⇒ Chez les **immunocompétents** dans la **prévention de la douleurs du Zona** chez les personnes de plus de 50 ans.
- ⇒ En cas de **complications oculaires du zona**

## 5 Effets indésirables

- **Bien toléré** ( large fenêtre thérapeutique )
- Intolérance cutanée : erythème régressant à l'arrêt du traitement, éruptions cutanées, prurits
- Trouble digestif : nausées, vomissements, douleurs abdominales
- Si IR,vieux, parfois troubles neurologiques : céphalées, confusion mentale
- Risque de toxicité rénale avec l'aciclovir.
- Réactions locales au point d'injection avec l'aciclovir.

## 6 Interactions

**Avec les médicaments néphrotoxiques :** aminosides, amphotéricine B, l'indinavir, la cliclosporine, la pentamidine.

**Avec les médicaments éliminés par sécrétion tubulaires :** paracétamol, inhibiteur de l'angiotensine 2, barbituriques, benzodiazépines, furosémide, méthotrexate, AINS.

## 7 Précautions d'emploi

Il est nécessaire d'adapter les doses en cas d'insuffisance rénale et chez les personnes âgées.

## CMV : Cyto-mégalo-virus

Ganciclovir = **CYMEVAN**

Valganciclovir = **ROVALCYTE**

Cidofovir = **VISTIDE**

Foscarnet = **FOSCAVIR**

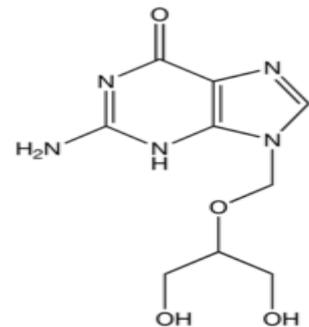
Note : L'aciclovir sera bénéfique dans le cadre de la prévention des infections à CMV mais pas en cas d'infection déclarée.

### Ganciclovir :

- Structure très voisine de l'aciclovir : **hydroxy-méthyl en plus.**
- Action sur les **herpesviridae** mais usage réservé pour le **CMV**
- Entité active = **tri-Phosphate** : action sur la polymérase
- C'est un analogue nucléosidique de la guanosine.
- La phosphotransférase ajoute le 1<sup>er</sup> Phosphate et les kinases cellulaires les autres
- Il inhibe l'ADN polymérase et s'incorpore à l'ADN, bloquant la synthèse de l'ADN viral
- **Biodisponibilité orale faible <10%** donc **n'est utilisé qu'en perfusion IV** et non en IM ( car si pH>11→nécrose).
- **Très faiblement lié aux PP 1-2%**
- **T1/2 = 3h**
- **Élimination rénale 90%**

### Valganciclovir :

- **Biodisponibilité orale plus forte : 60%** donc adapté à la **voie orale**
- **Bonne diffusion tissulaire, passe la BHE**
- Peu lié aux protéines plasmatiques (<5%)
- 1/2 vie = 4h et 24h au niveau cellulaire
- Très peu métabolisé ( sauf valGanciclovir )
- Élimination rénale sans transformation ( attention à la posologie si IR, produit toxique)



## 1 Indications

### Ganciclovir

Utilisation lorsque le pronostic vital est en jeu (1600 € la boîte...)

#### Ganciclovir en IV

##### **Infection à CMV chez les patients VIH+ surtout si complications :**

- rétiniennes (rétinite)
- digestives (colites, oesophagites )
- pulmonaires
- encéphaliques

##### **En transplantation :**

- ⇒ **MO et organes** : traitement des **atteintes viscérales** (pneumonies, colites et autres atteintes du tube digestif, rétinites.
- ⇒ **MO allogénique** : traitement précoce dès la mise en évidence du CMV dans le LBA (risque d'atteinte pulmonaire)
- ⇒ **Organes** : traitement **prophylactique** après transplantation à **risque** (cardiaque+++)

#### Ganciclovir VO

Il n'est indiqué qu'en entretien dans le traitement d'attaque d'une rétinite à CMV.

### Valganciclovir

- ⇒ Traitement **d'attaque** et **d'entretien** contre la rétinite à cytomégalovirus (CMV) chez les VIH+
- ⇒ Traitement prophylactique des infections à CMV chez les patients CMV-négatif ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif.

## 2 Effets indésirables ( ganciclovir & valganciclovir )

- Toxique dose dépendant, selon l'âge et la durée du traitement
- Troubles digestifs très fréquents : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées..
- Troubles allergiques : prurits, rash cutané.
- Toxicité rénale : insuffisance rénale, lithiase
- **Toxicité hématologique :**
  - ⇒ **Neutropénie +++** (1/4 des patients)
  - ⇒ Thrombopénie
  - ⇒ Anémie (2%)
- **Toxicité neuropsychique (5%) :**
  - ⇒ psychose, tremblement, étourdissement, convulsion, céphalées...
  - ⇒ fièvre, tremblements, convulsions, vertiges
- **Produit mutagène :** pouvoir **cancérogène** non négligeable tératogène pour l'animal et embryotoxique
- Anomalie de la **spermatogénèse**
- Nombreux autres effets indésirables rares (1%)

## 3 Interactions médicamenteuses

- ⇒ Didanosine = **VIDEX** : augmentation taux sanguins de ddi et diminution ceux de ganciclovir
- ⇒ Zidovudine ( augmentation la toxicité hémato)
- ⇒ Médicaments néphrotoxiques (Aminosides...)

## 4 Contre indications

### **Absolues :**

- Hypersensibilité au ganciclovir ou à l'aciclovir.
- **Agranulocytose (< 0.5G/L)**
- Thrombopénie (< 25 G/L)
- Femme en période d'activité génitale en l'absence de moyen efficace de contraception.

### **Relatives :**

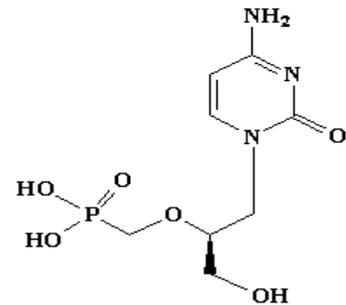
- Femme enceinte ou qui allaite
- Didanosine (VIDEX) (sinon 2h de décalage entre les 2)

## Cidofovir ( *uniquement en hôpital* )

- Pseudocytosine (cytidine = nucléoside)
- C'est un analogue nucléotidique.
- **Présence du 1<sup>er</sup> phosphate** : il ne doit donc subir que deux phosphorylations via les kinases cellulaires.
- **Note** : Ce n'est pas un ester phosphorique mais un phosphonate
- **Phosphorylation par les kinases cellulaires et non virales**

### 1 Indications

- Traitement de la **rétinite** à CMV chez les VIH+ sans IR (**car néphrotox+++/80%**)
- Utilisation restreinte, en **2<sup>ème</sup> intention**
- Protocole d'administration particulier



### 2 Effets indésirables

- Toxicité hématologique (15 à 20%) : **Neutropénie+++**
  - Nausées, vomissements
  - Neuropathies périphériques, fièvre, fatigue
  - Asthénie, fièvre, alopecie ...
- ⇒ **Produit mal toléré**

## Foscarnet

- Produit plus ancien
- C'est un inhibiteur non nucléosidique
- Phosphonate d'acide formique
- Présente un **spectre viral assez large** (HSV++, VHB, VIH)
- **Mode d'action particulier**  
Se loge au niveau du site du pyrophosphate : **inhibe la l'ADN polymérase et la transcriptase inverse.**
- **Instable en milieu acide** (Administration *per os* impossible) → donc perfusion IV
- **Polaire +++** donc **très peu lié aux protéines plasmatiques**
- **1/2 vie = 2 à 4h** (parfois >70h car tropisme pour la trame osseuse : liaison à Ca<sup>++</sup>, puis relargage)
- **Bonne diffusion**, franchit la BHE et se retrouve dans le LCR (10 à 70% en fonction de l'état inflammatoire )
- Pas de métabolisation
- **Élimination rénale** sous forme non transformé

## 1 Indications

Traitement des **infections disséminées** à CM/VIH+, et plus particulièrement :

- ⇒ rétiniennes,
- ⇒ digestives (colites, oesophagites),
- ⇒ pulmonaires
- ⇒ encéphaliques

Traitement d'attaque des infections **mucocutanées à HSV** résistant ou insensible à l'aciclovir chez les ID.

## 2 Effets indésirables

### **Troubles de la fonction rénale**

mais diminuent si **hydratation concomitante**  
réversibles 1 à 10 semaines après arrêt du traitement

### **Perturbations électrolytiques :**

Chélation des ions métalliques ( $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{Fe}^{++}$ ,  $\text{Zn}^{++}$ ).

HypoCalcémie (+++),  
hypokaliémie, hyper/hypoPhosphatémie

**Paresthésie des extrémités** (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

**Troubles gastro-intestinaux** : N, V, D, douleurs abdominales, pancréatite ( augmentation de l'amylase)

**Ulcération génitales** : car produit éliminé sous forme acide ( disparaît à l'arrêt du traitement )

**Autres...**

Notes : pas de toxicité médullaire prouvée...

## 3 Intéractions médicamenteuses

- ⇒ Médicaments **néphrotoxiques** (ATB, aminosides, AmphoB...)
- ⇒ Médicaments **hypoCa++** (Pentamidine IV)

## 4 Contre indications

- ⇒ Hypersensibilité
- ⇒ Femme enceinte et allaitement

## Récapitulatif

Traitement: action sur l'ADN polymérase virale = sur virus en cours de répllication et non latent

DCI	<b>ganciclovir</b>	<b>valganciclovir</b>	<b>Cidofovir</b>	<b>foscarnet</b>
<b>Spécialité</b>	Cymévan®	Rovalcyte®	Vistide®	Foscavir®
<b>prescription</b>	Liste I Rétrocession	Liste I (officine + PUI)	Liste I Usage hospitalier	Liste I Usage hospitalier
<b>Classe</b>	Analogue nucléosidique	Prodrug ganciclovir	Analogue nucléotidique	Dérivé des pyrophosphates
<b>Action</b>	Après 3 phosphorylations		Après 2 phosphorylation	Directement
<b>Formes</b>	- Gélules (250 et 500 mg) = <b>NSFP</b> -Flacon pr perf (500mg)	Cp pelliculé à 450mg	Flacon pr perf (375 mg)	Flacon pr perf (6gr)
<b>indication</b>	- <b>Ttt</b> infection à CMV chez sidéens et greffés - <b>Prophylaxie</b> des infections à CMV après greffe	- <b>Ttt rétinite</b> à CMV chez sidéens - <b>Prophylaxie</b> des infections à CMV après greffe	<b>Ttt rétinite</b> à CMV chez sidéen à fonction rénale normale (dernière intention)	- <b>Ttt</b> infection à CMV chez sidéens
<b>Posologie</b>	- Ttt attaque: 10mg/kg/jr en 2 perf IV (2 à 3 semaines) - Ttt entretien: 5 mg/kg/jr, 7jr/sem ou 6mg/kg/jr, 5jr/sem - Prophylaxie chez greffé: 10 mg/kg/jr-14jrs puis 6mg/kg 5jours sur 7 -14 jrs	Retinite:- attaque: 2x2 cp/jr-21jrs Entretien: 2x1cp/jr  - Prophylaxie greffé: 2x1cp/jr-3mois	- Induction: 5mg/kg/sem pd 2semaines  - Entretien: 5 mg/kg/2semaines	- Ttt attaque CMV: 180 mg/kg/jr En 2 à 3 perf, pd 2 à 3 semaines  - Ttt entretien CMV: 90 à 120 mg/kg/jr, en 1 perf
<b>Insuff rénale</b>	adaptation poso si CI cr<50ml/min (iv)	Adapter poso si CI cr<60ml/min	CI abs.: CI<55ml/min ou protéinurie>++	Adapter poso
<b>surveillance</b>	-Rénale - <u>Hématologique</u> (NFS + PI ts les 2 jrs puis 1 fs/sem.) -Rétinienne	-Rénale, - <u>Hématologique</u>	- <u>Rénale</u> (créat, taux de protéines ds les urines) avt chaque perf. -NFS, suivi ophtalmo	- <u>Rénale</u> (contrôles créat ts les 2 jrs puis 1 fs/semaine) -Calcium sanguin
<b>Contre indication</b>	- PNN<500/mm3 ou - PI<250000/mm3 - Hypersensibilité - Contraception obligatoire	- PNN<500/mm3 ou - PI<250000/mm3 - Hypersensibilité - Hb< 8g /dl - Dialyse - Allaitement	- Insuff. rénale - Hypersensibilité - Injection en intra-oculaire	Hypersensibilité
<b>obligation</b>	- Contraception couple (jusqu'à 90 jrs après pr les hommes): tératogène + embryotoxique - Hydratation	- Contraception (jusqu'à 90 jrs après pr les hommes): tératogène + embryotoxique	- Probénécide + <u>hydratation</u> oblig. - Contraception conseillée (jusqu'à 90 jrs ap. pr les H.): embryotoxique	- <u>Hyperhydratation</u> (1l de NaCl 0.9%)
<b>IM</b>	Probénécide, dapsone, pentamidine, flucytosine, ampho B, Bactrim®, antinéoplasiques ...	Idem ganciclovir	- association aux mdts toxiques rénaux	- Association à la pentamidine et autres hCalcémiantes - association aux mdts toxiques rénaux
<b>EI</b>	-Tox hématologique: (anémies, neutro. et thrombopénies) - atteintes neuropsychique, hépatique et cutanée	Idem ganciclovir + tox gastrointestinale	<u>Tox rénale</u> , fièvre, asthénie, NV, éruption cutané, neutropénie, uvéite, alopecie, DC	- NVD, anémie - Néphrotoxicité - Troubles électrolytiques ( hCa, hK, hMg,) -Ulcération du gland

# Antiviraux : La grippe

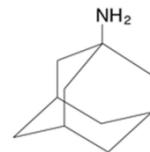
Antiviraux médicaments qui **vont freiner la multiplication virale**.

⇒ **Virostatique** et non **virulicides**.

On a 3 molécules :

- Amantadine = **MANTADIX**
- Zanamivir = **RELENZA**
- Oseltamivir = **TAMIFLU**

## 1 Amantadine



### 1.1 Structure

- Tricyclodecane
- Cycloadamantane
- Découverte de ses propriétés antivirale lors de son utilisation dans la **maladie de parkinson**

### 1.2 Mécanisme d'action

Action sur le **virus de la grippe A** (et non B)

Mécanisme mal connu, ralentit la libération de l'acide nucléique dans niveau de la cellule hôte

- ⇒ **Diminution** de la **production de particules** virales chez la cellule hôte.
- ⇒ **Principal effet indésirable** : l'augmentation de la libération de **Dopamine** au niveau du striatum

### 1.3 Utilisation

Capsule à 100mg, 1 à 2prise/j et jusqu'à 200mg/j ( Sauf chez les vieux : 100mg/j par mauvaise élimination )

**Note** : même posologie que chez le parkinsonien

### 1.4 Pharmacocinétique

- $t_{1/2}$  = 15h ( 25h chez les vieux )
- Distribution dans tous les tissus surtout dans les poumons, ORL et sécrétions nasales si fortes concentrations

- Passe la BHE et dans le lait
- **Élimination rénale +++** sans transformation ( peu de métabo/CYP450 )

## 1.5 Indications

**Prophylaxie de la grippe** et des infections respiratoires dues exclusivement au **virus influenzae A**, lors de l'apparition d'un foyer grippal, **supposé ou prouvé**, en particulier :

- Dans des collectivités et établissements de long séjour ;
- Chez les adultes à haut risque, notamment les sujets âgés, IResp, IC.
- Chez les enfants à risques : IC, ID, asthme sévère ou mucoviscidose.

### **Utilisés en complément à la vaccination.**

Emploi dans les 24 à 48 heures **d'apparition** des premiers symptômes ( en particulier chez les patients à haut risque) lorsqu'il existe une **certitude ou une présomption** d'activité d'un virus. Traitement poursuivi 24 à 48 h **après** la disparition des symptômes.

- ⇒ Maladie de Parkinson
- ⇒ Syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques

## 1.6 Effets indésirables

- Surtout **neurologiques** à cause de la dopamine
- **Fréquent** : vertiges, nervosité, insomnie
- **Plus rarement** : dépression, anxiété, hallucinations, confusion mentale

## 1.7 Interactions

### **Contre-indiquées :**

**Neuroleptiques antiémétiques** : antagonisme réciproque dopaminergique.

### **Déconseillées :**

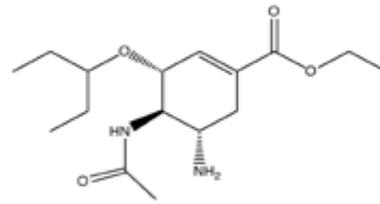
Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine : action partielle Dop et 5HT) : antagonisme réciproque dopaminergique : **aggravation les troubles psychotiques**.

## 1.8 Contre indications

**Hypersensibilité.**

Chez le nouveau-né et l'enfant de moins de 1 an en l'absence de données de tolérance et d'efficacité dans cette classe d'âge.

Grossesse en l'absence de données chez la femme enceinte.



## 2 Zanamivir, Oseltamivir

**Inhibiteur de la neuraminidase** ( ou sialidase qui hydrolyse l'acide sialique membranaire )

Produits récents, découverts par une recherche rationnelle sur l'enzyme et son substrat ( ac. Sialiq )

### 2.1 Structure

#### Zanamivir

- Noyau **tétrahydropyrane** avec groupements polaire +  $\Delta$
- Groupement basique en 4 à la place du OH  
→guanidine ( effet mésomère )
- Groupement acétamido
- Chaîne propanetriol ( comme ac sialiq )
- **Polaire+++** ( PO impossible ) →inhalé  
→Faible biodisponibilité

#### Oseltamivir

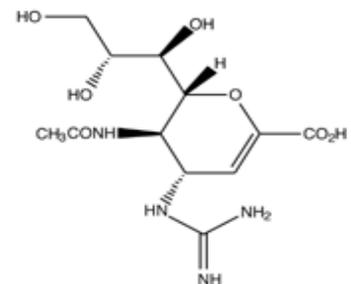
- Noyau **pyrane** absent
- Fonction acide transformée en ester (transfo en acide apres hydrolyse endogène)  
→Pro médicament  
→fonction impt/intéraction
- Groupement **acétamido** (non modifiable pour l'activité)
- **Fonction OH absente** →propoxy avec radical ethyl  
→Lipophile+++  
→Structure d' du substrat

La fonction **acide** est indispensable pour l'interaction **enzyme-substrat**.

### 2.2 Mécanisme d'action

Actif sur **Grippe A et B**

**Sialidase** nécessaire au virus pour bourgeonner hors des cellules pulmonaires



## Section 5 item 22

- ⇒ Liaison avec **l'hémagglutinine** du virus et **l'ac. sialique** membranaire
- ⇒ Coupure par la **sialidase** de cette liaison pour libérer le virus et infecter d'autres cellules

L'oseltamivir et zanamivir inhibe cette coupure et baisse donc la libération des virus

- ⇒ **Diminution de la propagation du virus**

**Note** : actif sur les 2 types de sialidases (A et B)

## 2.3 Pharmacocinétique

### Zanamivir

-Biodispo 1 à 2% (concentration sg faible)

-Utilisé par inhalation (DISKALER) (mais 80% du produit reste au niveau de l'oropharynx)

### Oseltamivir

- Sous formes de sels (phosphate) : **promédicament**
  - ⇒ Fonction ester éthylique permet **d'augmenter la résorption**, puis estérase hépatique **régénère** la fonction acide indispensable à l'activité
- **La forme active est la forme acide**
- $1/2v_{ie} = 6$  à  $10h$  en 2prises/j (75mg) *per os*
- Peu de liaison aux protéines plasmatiques
- Distribution tissulaire importante notamment dans les zones de réplifications
  - ⇒ Poumons } Concentrations efficaces
  - ⇒ Sinus }
- Le reste de la molécule est peu métabolisé
- Elimination rénale+++ sans transformation

## 2.4 Indications

**Traitement de la grippe :**

### Zanamivir :

- AMM que pour le traitement de la grippe
- Administré dans les premières **48h post exposition** chez l'adulte et enfant >12ans
- Sur prescription médicale

### Oseltamivir :

- **Prophylaxie de la grippe (post-exposition) :**  
Chez l'adulte et l'enfant >1an, après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué, en période de circulation du virus (au cas par cas).
- **Traitement curatif :**  
Chez l'adulte et l'enfant >1an présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus.  
Efficacité si traitement dans les 2 jours suivant le début des symptômes.

**Notes :**

Le **Tamiflu** n'est pas une alternative à la **vaccination antigrippale**.  
L'utilisation d'antiviraux pour le traitement et la prophylaxie de la grippe doit être déterminée sur la base des recommandations officielles prenant en compte l'épidémiologie et l'impact de la maladie dans les différentes zones géographiques et populations de patients.

En association avec le paracétamol, aspirine...

⇒ **Prophylaxie de la grippe aviaire**

## 2.5 Effets indésirables

### Zanamivir :

- Difficulté de **différencier les effets indésirables de la clinique**
- Généralement **bien tolérés**
- Bronchospasmes avec les produits inhalés et baisse des fonctions respiratoires  
⇒ A éviter chez l'asthmatique, BPCO, IR...
- **Oedème oro-pharyngé** ou facial chez les patients Sensibles
- Troubles cutanés

### Oseltamivir :

- Nausées et vomissements très fréquents (10%), transitoires, durent 1 à 2 jours.  
⇒ Prendre le médicament au cours du repas ( pas de modifications de la biodisponibilité )  
⇒ **Pas le matin à jeun !!**
- Prudence avec les IR ( ils diminuent la posologie )

## 2.6 Contre indications

- Hypersensibilité
- Peu de recul

