

DIU Stratégies thérapeutiques en maladies
infectieuses

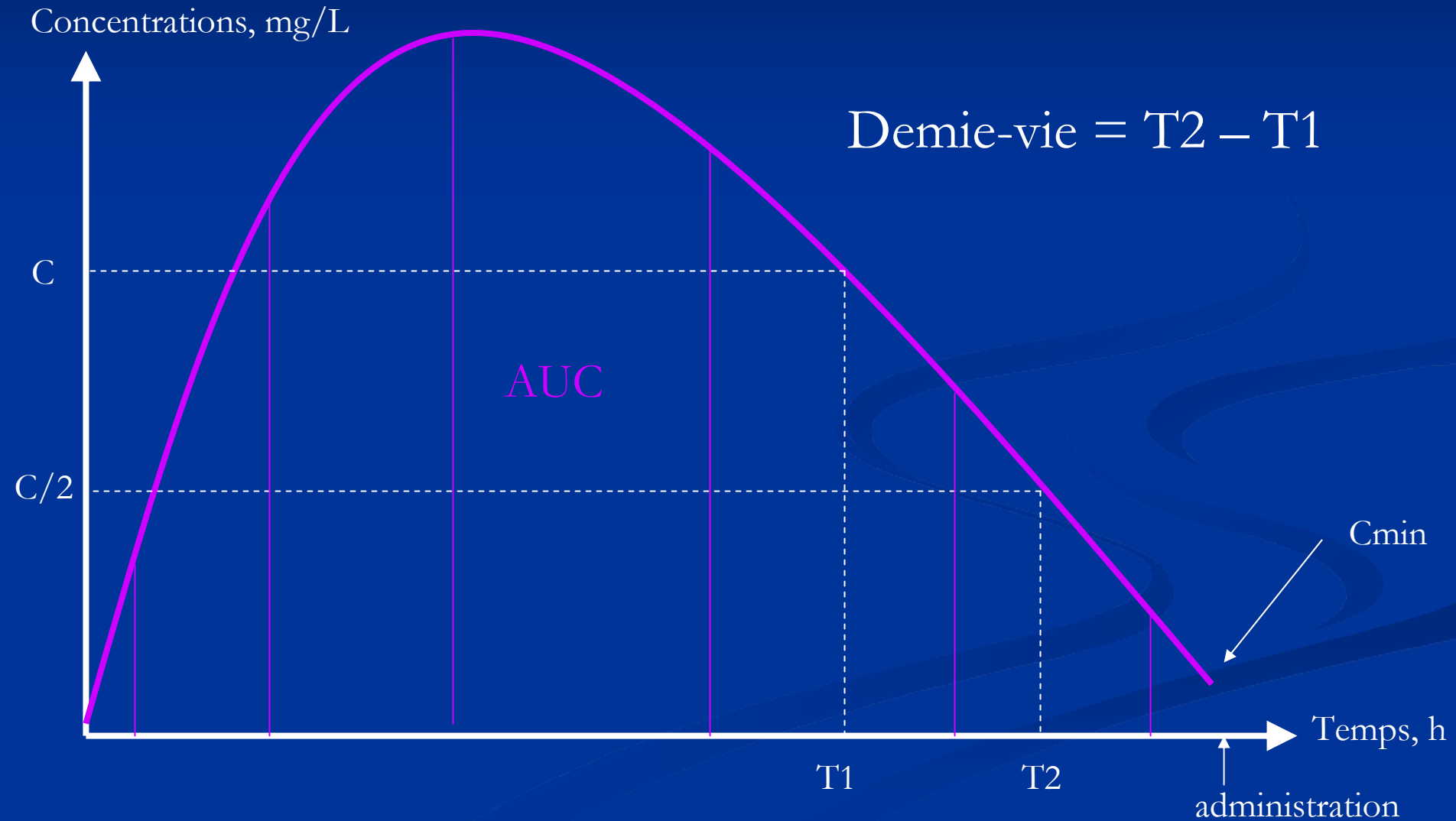
**Pharmacologie des
Antiviraux et principales
interactions**

Vincent Jullien

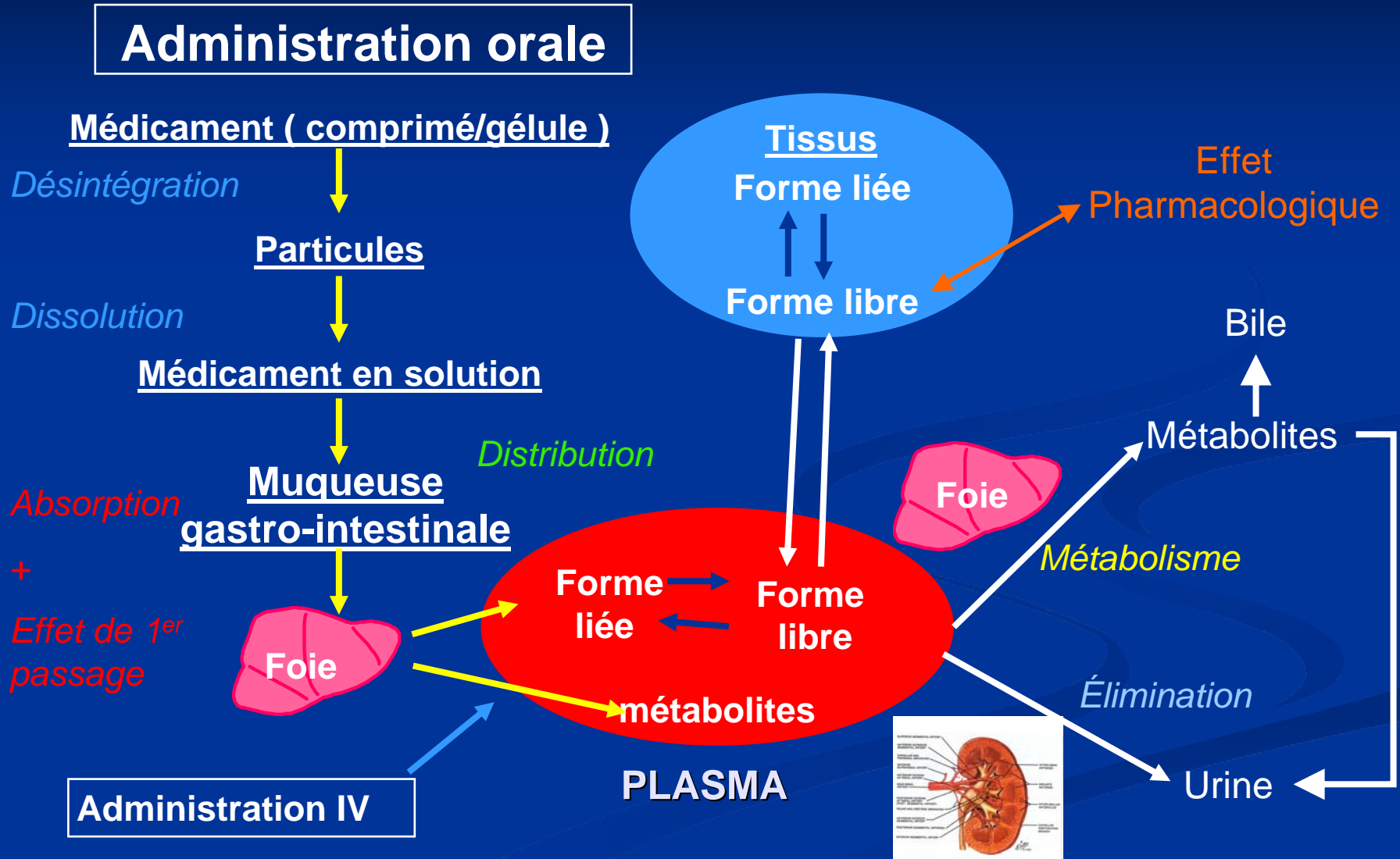
Pharmacologie Clinique Cochin-Saint-Vincent de Paul

Rappels de Pharmacologie

AUC et Demi-vie



Devenir d'un médicament dans l'organisme



Effet de premier passage : Biodisponibilité

- Absorption
- Métabolisme intestinal : Effet de premier passage intestinal
- Métabolisme hépatique : Effet de premier passage hépatique

⇒ La quantité de Médicament atteignant la circulation systémique (=quantité biodisponible) est parfois très $<$ la quantité administrée

Clairance : élimination

- Clairance rénale = filtration glomérulaire + sécrétion tubulaire
- Clairance hépatique = métabolisme enzymatique + Elimination biliaire
 - Enzymes de Phase I : cytochrome P450, Alcool déshydrogénase...
 - Enzymes de Phase II : Uridine Diphospho Glucuronosyltransferase, N-acetyltransferase...

Modifications de la biodisponibilité

- Inhibition « mécanique » de l'absorption par des pansements digestifs
- Modifications de l'absorption par variation du pH intragastrique (ionisation des molécules) : IPP, anti-H2
- Biodisponibilité (F) diminuée par l'induction des enzymes ou transporteurs responsables de l'effet de premier passage intestinal et hépatique (Pgp, CYP 450...)
- Biodisponibilité (F) augmentée par l'inhibition des enzymes ou transporteurs responsables de l'effet de premier passage intestinal et hépatique (Pgp, CYP 450...)

Modification de la clairance

- Clairance rénale : inhibition uniquement si sécrétion tubulaire + coadministration d'un inhibiteur de cette sécrétion (probenecide)
- Clairance hépatique augmentée par l'induction des enzymes responsables du métabolisme (CYP 450...)
- Clairance hépatique diminuée par l'inhibition des enzymes responsables du métabolisme (CYP 450...)

Induction/Inhibition enzymatique

- Le pouvoir d'induction ou d'inhibition enzymatique varie d'une molécule à l'autre
- Une molécule peut inhiber une enzyme sans être substrat de cette enzyme (ex : fluconazole)
- Une molécule peut induire une enzyme sans être substrat de cette enzyme (ex : Rifampicine)

Induction/Inhibition enzymatique

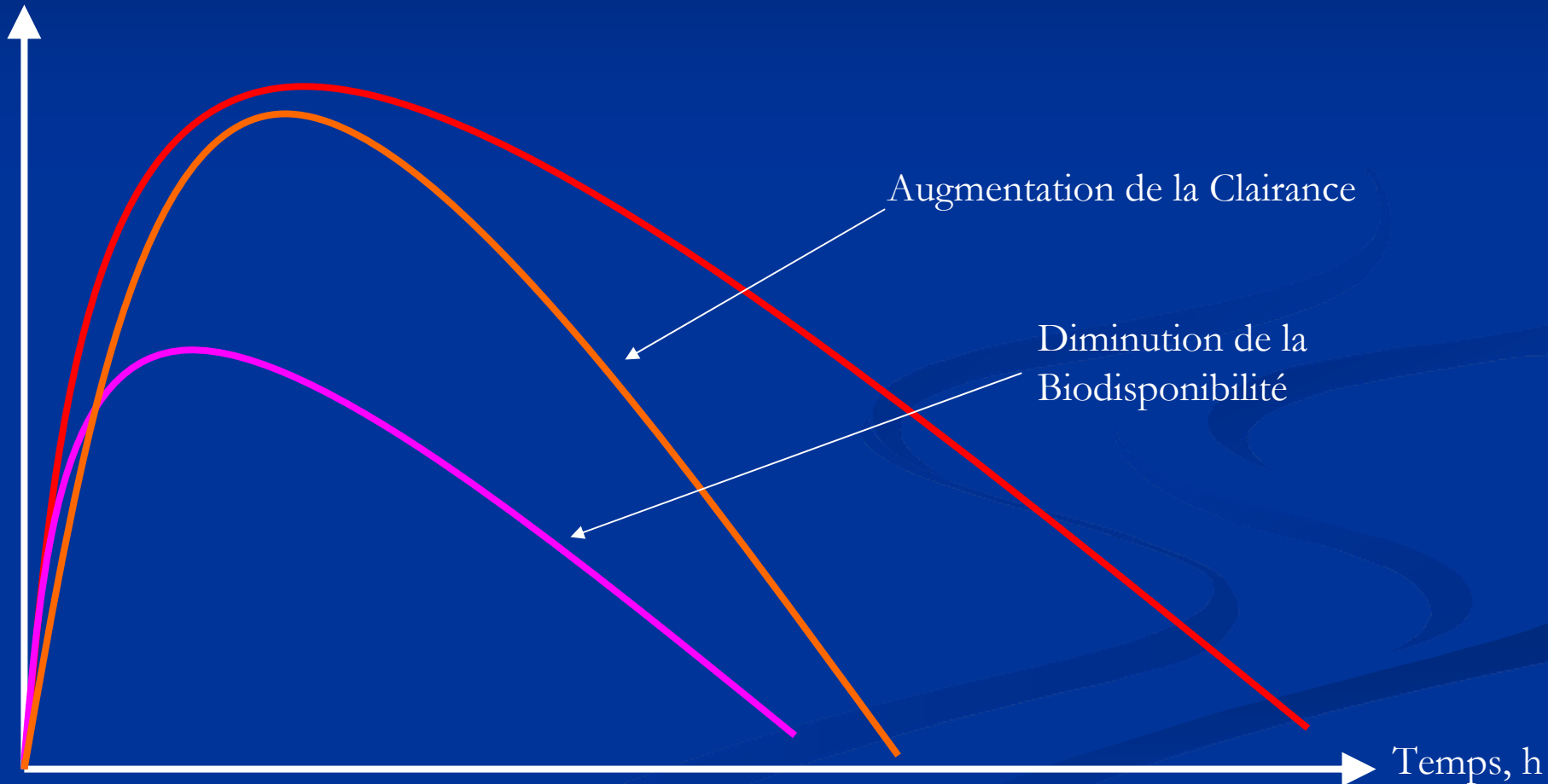
- L'inhibition enzymatique est immédiate
- L'inhibition enzymatique est concentration-dépendante
- L'induction enzymatique est peu concentration-dépendante aux doses recommandées
- L'induction enzymatique s'installe en plusieurs jours (jusqu'à 15 jours de délai)

Exemples

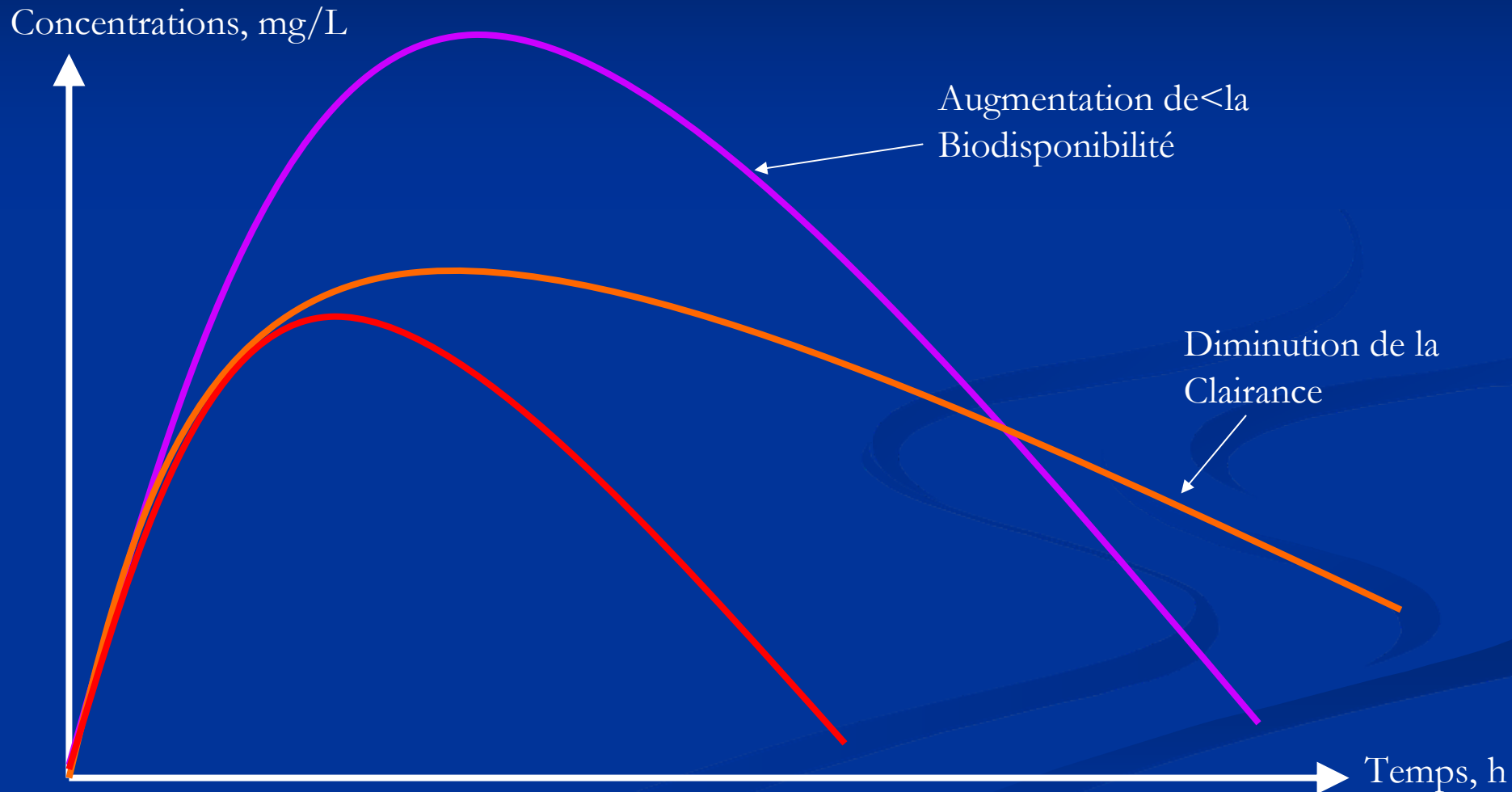
- **Inducteurs** : rifabutine, rifampicine (+++), amprenavir, tipranavir, efavirenz, nevirapine, phenobarbital, carbamazepine, phénytoïne, millepertuis...
- **Inhibiteurs** : ritonavir (+++), atazanavir, ketoconazole, itraconazole, fluconazole, voriconazole, posaconazole, cimetidine, jus de pamplemousse...

Conséquences de l'induction enzymatique sur les concentrations plasmatiques d'un médicament

Concentrations, mg/L



Conséquences de l'inhibition enzymatique sur les concentrations plasmatiques d'un médicament



Gestion Pharmacologique des Modifications de Biodisponibilité et/ou Clairance

- Modification de Biodisponibilité = Modification de l'AUC (aire sous la courbe) \Rightarrow compensation par modification de la dose unitaire
- Modification de la Clairance = Modification de l'AUC et de la demi-vie \Rightarrow compensation par modification de la dose unitaire et/ou du délai entre 2 administrations
- Le + souvent : Modification de la Biodisponibilité ET de la clairance \Rightarrow Adaptation de posologie complexe

Pharmacologie des molécules anti- VIH

Classification : selon le mécanisme d'action

- Inhibiteurs Nucléosiques de la Reverse Transcriptase inverse (INRT)
- Inhibiteurs Non Nucléosidique de la Reverse Transcriptase (INNRT)
- Inhibiteurs de la Protease (IP)
- Inhibiteurs d'entrée (inhibiteurs de fusion + anti-CCR5)
- Inhibiteurs de l'Intégrase (= anti-intégrase)

Les INRT

- Prodrogues actives après phosphorylation au niveau intracellulaire
- Bloquent la reverse transcriptase virale en se substituant aux nucléosidiques
- 7 molécules : abacavir, didanosine (DDI), Emtricitabine (FTC), lamivudine (3TC), stavudine (d4t), tenofovir (TDF), zidovudine (AZT)

Pharmacocinétique plasmatique des INRT

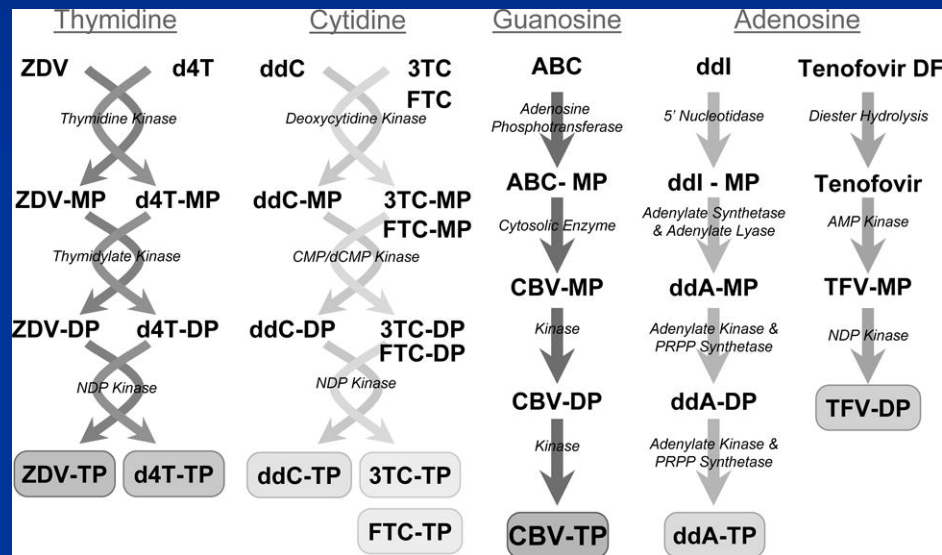
Molécule	Biodispo (%)	Fu (%)	Voie(s) d'élimination	Demi-vie plasmatique
Abacavir	75	49	Foie (UGT 30%, ADH 30%, ?)	1-2 h
Didanosine	40	< 5	Rein 50%, PNP, ?	1-2 h
Emtricitabine	90	< 5	Rein 80%	9 h
Lamivudine	80	< 5	Rein 80%	2-3 h
Stavudine	80	< 5	Rein 50%	1 h
Ténofovir	30	< 10	Rein 80%	20 h
Zidovudine	60	20	Foie (UGT)	1 h

Biodisponibilité des INRT

Bonne (> 60-70 %) sauf pour :

- Didanosine \Rightarrow nécessité de prise à jeun
- Tenofovir \Rightarrow administration sous forme d'une prodrogue (Tenofovir Disoproxil Fumarate) qui se transforme en tenofovir au niveau des enterocytes (1 comprimé = 300 mg de TDF = 245 mg de tenofovir disoproxil = 136 mg de tenofovir)

Activation intracellulaire des INRT



Back *et al.* Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome 2005;39:S1-S23.

Différence entre pharmacocinétique plasmatique de la prodrogue et pharmacocinétique intracellulaire du dérivé actif

Molécule	Demi-vie plasmatique	Demi-vie intracellulaire	Administration en 1 prise/jour
Abacavir	1-2 h	12-21 h	OUI
Didanosine	1-2 h	25-40 h	OUI
Emtricitabine	9 h	> 39 h	OUI
Lamivudine	2-3 h	15-16 h	OUI
Stavudine	1 h	7 h	NON
Ténofovir	20 h	7 jours	OUI
Zidovudine	1 h	7 h	NON

Baisse de l'efficacité de la Zidovudine en 1 prise par jour (Ruane, 2004)

Monothérapie d'AZT chez patients naïfs de traitement

- Baisse de la CV dans le bras 300 mgx2/j : $-0.85 \log_{10}$ copies/ml
- Baisse de la CV dans le bras 600 mgx1/j : $-0.59 \log_{10}$ copies/ml

Relations concentration/efficacité des INRT

- Le plus souvent inconnue, que ce soit avec la prodrogue au niveau plasmatique qu'avec le dérivé phosphorylé au niveau intralymphocytaire
- \Rightarrow pas de concentration plasmatique « cible »
- \Rightarrow pas de recommandation de suivi thérapeutique pharmacologique a but d'efficacité (mais observance, IR, dialyse, pédiatrie, effets secondaires)

Effets indésirables des INRT :

Toxicité mitochondriale

- Déplétion en ADN mitochondriale car affinité pour la γ -polymerase mitochondriale
- \Rightarrow baisse de la synthèse des protéines de la chaîne respiratoire mitochondriale
- \Rightarrow altération de la production d'ATP

Conséquences de la toxicité mitochondriale

- Troubles de la répartition des graisses (Lipoatrophie)
- Perte de poids
- Fatigue
- Hyperlactatémie
- Stéatohépatite
- Acidose lactique (rare mais très grave)

Classement des INRT en fonction de leur toxicité mitochondriale

1. Stavudine-Didanosine
2. Zidovudine
3. Tenofovir-Lamivudine-Abacavir-Emtricitabine

⇒ Pas d'association stavudine-didanosine

I.6 Autres toxicités des INRT

- Zidovudine : anémie (concentration-dépendante)
- Didanosine : Pancréatite
- Abacavir : Hypersensibilité (lien avec le génotype HLA-B*5701)
- Tenofovir : tubulopathie → syndrome de Fanconi

Les INNRT

- Bloquent directement la reverse transcriptase virale
- Ne nécessitent pas d'activation intracellulaire préalable
- 2 molécules sur le marché : efavirenz, nevirapine
- 1 molécule en ATU : etravirine (TMC 125)

Pharmacocinétique des INNRT

- Très bonne biodisponibilité
- Élimination par métabolisme hépatique
- Cytochromes P450 2B6 et 3A4
- Longue demi-vie d'élimination (20-40 h)
- Demi-vie de l'efavirenz allongée en présence d'un polymorphisme du gène codant pour le 2B6 (fréquence + importante chez les patients d'origine africaine)
- **Nevirapine, efavirenz et etravirine sont des inducteurs enzymatiques**

Relation concentration/efficacité des INNRT

■ Nevirapine :

Concentration minimale > 3.4 mg/L est prédictive du succès virologique (Veldkamp, 2001)

Mais concentration minimale comprise entre 3.1 et 4.3 mg/L associée à un plus grand risque d'apparition de mutation de résistance (de Requena, 2005)

■ Efavirenz :

Probabilité d'échec virologique augmentée si concentration minimale < 1 mg/L (Marzolini, 2001; Csajka, 2003)

Importance de l'observance

- En raison de leur demi-vie très longue, une observance irrégulière \Rightarrow exposition prolongée du virus à des concentrations suboptimales
- \Rightarrow Risque élevé d'acquisition de mutations de résistance aux INNRT \Rightarrow perte rapide d'efficacité à cette classe d'ARV (etravirine semble cependant conserver une efficacité sur les souches résistantes à nevirapine et efavirenz)

Effets indésirables des INNRT

- Nevirapine :

Atteinte hépatique (élévation des transaminases)

Rash cutané → syndrome de Stevens-Johnson

⇒ Surveillance à l'instauration du traitement

- Efavirenz

Troubles neuropsychiatriques (cauchemars, anxiété...)

associés à une concentration minimale > 4 mg/L

(Csajka, 2003)

Les IP

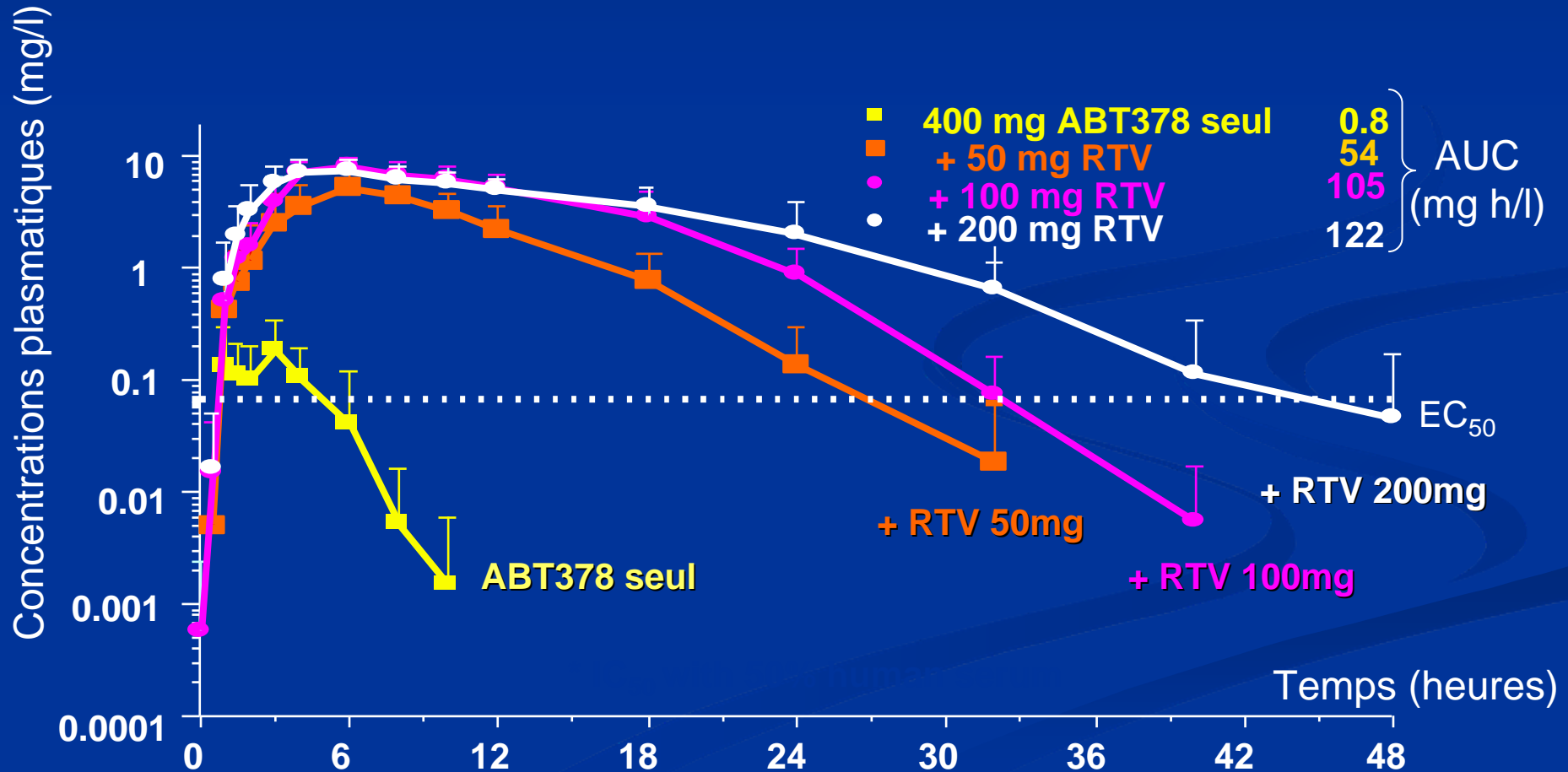
- Inhibent la protéase virale
- Ne nécessitent pas d'activation intracellulaire préalable
- 9 molécules sur le marché : amprenavir, atazanavir, fosamprénavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, ritonavir, tipranavir
- 1 molécule en ATU : Darunavir (TMC 114)

Pharmacocinétique des IP

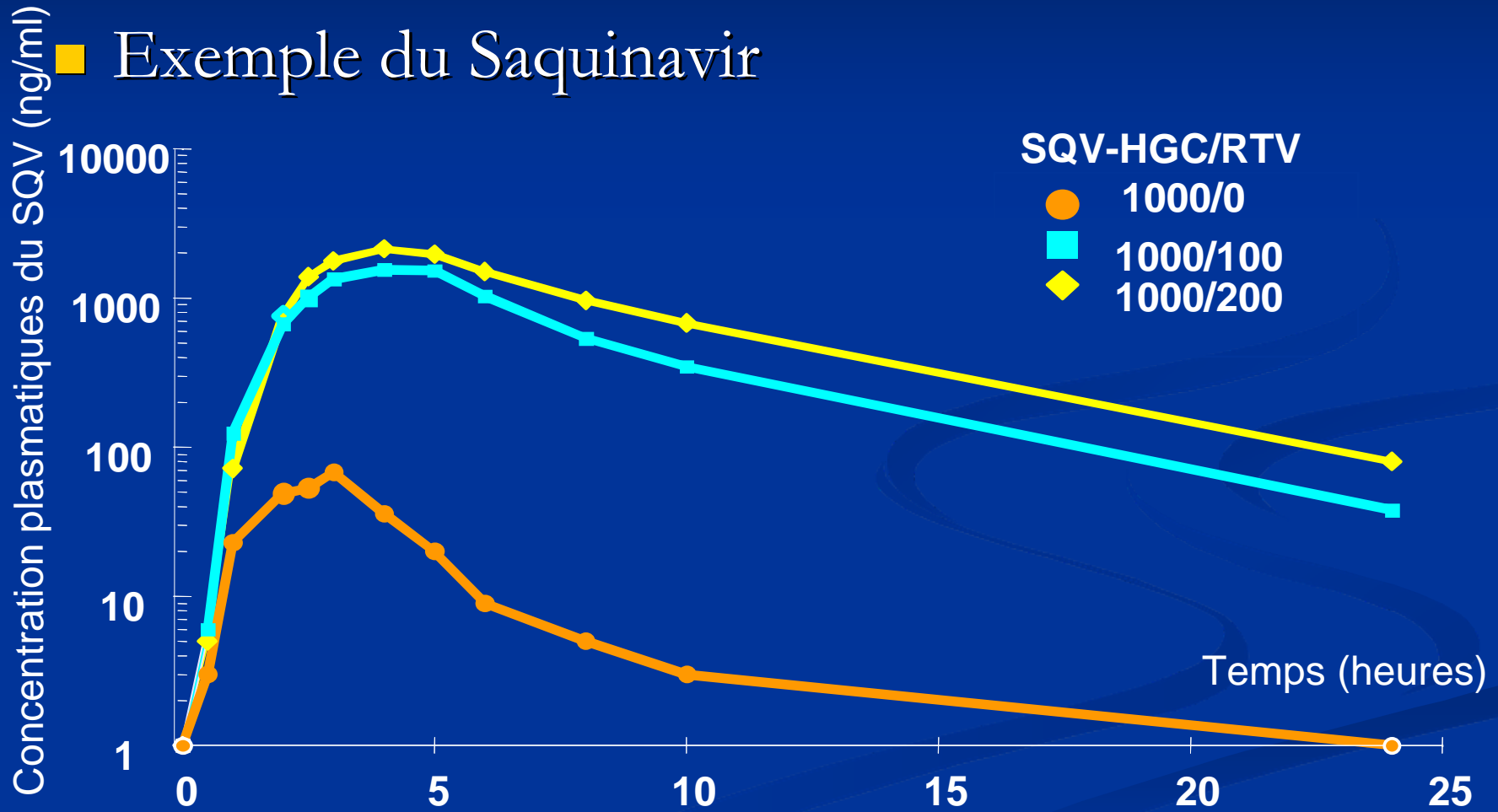
- Tous éliminés par métabolisme hépatique
- Tous métabolisés par le CYP 3A4, SAUF le nelfinavir (CYP 2C19)
- Tous ont une pharmacocinétique défavorable (très faible biodisponibilité et demi-vie d'élimination) SAUF nelfinavir et atazanavir
- Tous coadministrés avec du ritonavir (= inhibiteur du CYP 3A4) SAUF le nelfinavir
- **Ritonavir = « booster » de l'IP associé**

Effet « booster » du ritonavir

■ Exemple du lopinavir



Effet « booster » du ritonavir



⌘ tolérance de SQV/r liée à la dose de ritonavir utilisée

Cas du Fosamprénavir

- = prodrogue de l'amprénavir
- S'hydrolyse en amprénavir dans les entérocytes
- Intérêt = fabrication de comprimés de 700 mg de fosamprénavir (équivalent à 600 mg d'amprénavir) au lieu de comprimés de 150 mg d'amprénavir
- \Rightarrow 1x2 comprimés/j de fosampré au lieu de 4 comprimésx2/j d'ampré

Relation concentration/efficacité des IP sur virus sauvages

- Amprenavir : 90 % de l'effet virologique maximal obtenu pour une concentration de 0.23 mg/L (Sadler, 2001)
- Nelfinavir : probabilité de succès virologique significativement diminuée si $C_{min} < 0.8$ mg/L (Burger, 2003)

Relation concentration/efficacité des IP sur virus sauvages

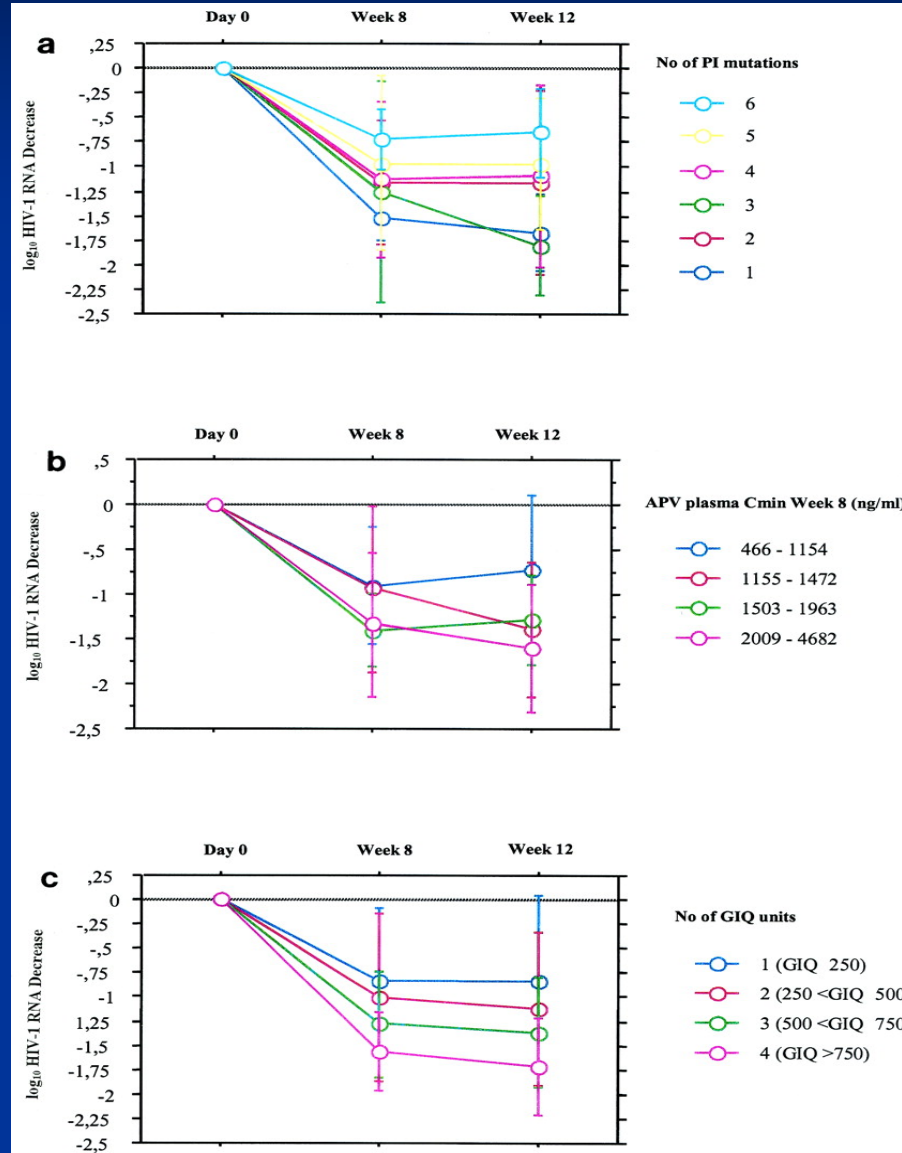
- En principe les concentrations plasmatiques obtenues avec les doses recommandées par l'AMM \gg concentrations efficaces sur virus sauvage
- \Rightarrow si l'observance est bonne, une première ligne d'IP doit être efficace (mais attention si interaction PK)

Relation concentration/efficacité des IP sur virus ayant acquis des mutations de résistance

- Quotient Inhibiteur Génotypique =
concentration minimale (avant
administration)/nombre de mutations de
résistance
- Efficacité de l'IP si la valeur du QIG est
suffisamment élevée
- Possible nécessité d'augmenter les doses si
nombre de mutations élevé

Exemple de l'amprénavir (Marcelin 2003)

Baisse de la
CV



Nb de mutations

Cmin

GIQ

Limites du QIG

- Pas d'évaluation prospective de la pertinence de leur utilisation
- Pas de valeur cible définie
- Pas de différence dans la prise en compte des mutations dans le calcul du QIG alors que l'aptitude à diminuer la sensibilité du virus à l'IP peut varier d'une mutation à l'autre
- \Rightarrow Nombreux travaux nécessaires

Effets indésirables généraux des IP

- Troubles digestifs (ritonavir)
- Lipodystrophies
- Hypertriglycémie (TG > 1.5-2 g/L)
- Hypercholestérolémie (LDL chol > 2.2 g/L)
- ± diminution HDL cholestérol (< 0.35 g/L)
- Insulino-résistance/ hyperinsulinisme \Rightarrow diabète II
- \Rightarrow \uparrow du risque d'accident cardiovasculaire

- Atazanavir : bonne tolérance lipidique/glucidique

Effets indésirables spécifiques

- Indinavir : lithiases rénales (concentration-dépendant)
- Atazanavir : hyperbilirubinémie (inhibition compétitive de l'UGT) \Rightarrow ictère
- Tipranavir : cytolysse hépatique (10 % des patients)

Relation concentration/toxicité du lopinavir?

Controversée :

- Risque d'hypertriglycéridémie augmenté si $C_{min} > 8 \text{ mg/L}$ (Gutiérrez, 2003)
- Pas de lien concentration/hyperlipidémie (Torti, 2004)
- \Rightarrow intérêt potentiel de diminuer la posologie pour améliorer la tolérance lipidique?

Les inhibiteurs d'entrée

- Inhibent l'entrée du virus dans la cellule

- 2 familles :

Inhibiteur de fusion : Enfuvirtide

Anti-CCR5 (en cours de DVPT) : Maraviroc

L'enfuvirtide

- Peptide de 36 amino-acides \Rightarrow administré par injections SC
- Éliminé par métabolisme n'impliquant pas les CYP 450 + catabolisme en amino-acides
- Pas de modification de la posologie si insuffisance rénale
- Demi-vie d'élimination : 4 heures
- Pas d'Interaction pharmacocinétique cliniquement pertinente
- Pas de relation concentration-effet identifiée à la dose recommandée

Le Maraviroc

- Administré per os
- Biodisponibilité : 23 %
- Éliminé par CYP 3A4 \Rightarrow interactions +++
- Demi-vie d'élimination : 13 heures

Les anti-intégrases

- Inhibent l'intégration de l'ADN viral dans le génome cellulaire
- Très efficaces chez les patients en multi-échec
- 2 molécules : MK-0518 et GS 9137
- MK-0518 disponible en France sous ATU depuis 1 mois
- MK-0518 métabolisé par UGT
- Demi-vie d'élimination : 8-10 heures
- GS-9137 métabolisé par CYP 3A4 et associé à du ritonavir

**Pharmacologie des ARV au cours du
traitement préventif de la transmission
mère-enfant :**

**Grossesse - passage transplacentaire -
nouveau-né**

Pharmacocinétique des IP et névirapine au cours de la grossesse

- Baisse de 30-50 % des concentration de nelfinavir et de lopinavir et névirapine à partir du 3^{ème} trimestre de grossesse (villani 2006, Stek 2006, von Henting 2006)
- Conséquence en terme de posologie?
- ↑ des posologies pour l'efficacité antivirale ou ↔ des posologies pour la tolérance fœtale?

Bon passage transplacentaire des INRT et de la névirapine

Molécule	[sang de cordon]/[sang maternel]
abacavir	1.03
didanosine	0.38
Lamivudine	0.93
Stavudine	1.32
Zidovudine	1.1-1.6
Névirapine	0.8

Efavirenz contre-indiqué chez la femme enceinte

Mauvais passage transplacentaire des IP

Molécule	[sang de cordon]/[sang maternel]
Amprenavir	0.27
indinavir	0.01
Lopinavir/ritonavir	0.1-0.23
nelfinavir	0.24
ritonavir	0-0.2
saquinavir	0-0.3

Pharmacocinétique de la zidovudine chez le nouveau-né (1)

- Enfants nés à terme (Boucher 1993)

À la naissance : immaturité de l'UGT \Rightarrow concentration de zidovudine \gg celles de l'adulte.

À partir de 15 jours de vie : activité UGT \approx celle de l'adulte \Rightarrow concentration de zidovudine superposable à celle de l'adulte.

Posologie nouveau-né : 8 mg/kg/j (en 4 prises) \approx posologie adulte (600 mg/j en 2 prises)

Pharmacocinétique de la zidovudine chez le nouveau-né (2)

Enfants prématurés ($26 < AG < 35$)

- CL diminuée d'un facteur 4 par rapport aux enfants de même AG mais nés à terme (Mirochnick 1998)
- Maturation de l'UGT 4-5 fois plus lente que pour les enfants nés à terme (Mirochnick 1999)
- Si $AG < 30$ sem, CL à la naissance 2 fois plus faible et vitesse de maturation 4 fois plus faible que pour prématurés d' $AG > 30$ sem (Caparelli 2003)

Demi-vie d'élimination de la zidovudine chez le nouveau-né

- $AG > 33 \text{ sem} + APN < 15 \text{ j} : 2-4 \text{ heures}$
- $AG > 33 \text{ sem} + APN > 15 \text{ j} : 1.5 \text{ heures}$
- $26 < AG < 33 \text{ sem} + APN < 15 \text{ j} : 7 \text{ heures}$
- $26 < AG < 33 \text{ sem} + APN > 15 \text{ j} : 4.5 \text{ heures}$

Recommandation posologique chez les prématurés (AG < 35sem)

- AG < 30 sem :

APN < 28 j : 1.5 mg/kg x2/j (IV) ou 2 mg/kg x2/J (po)

APN > 28 j : x 3/j

- AG > 30 sem

APN < 14 j : 1.5 mg/kg x2/j (IV) ou 2 mg/kg x2/J (po)

APN > 14 j : x 3/j

**Principales interactions
pharmacocinétiques entre
antirétroviraux**

=

**interactions nécessitant une
adaptation de la dose a priori**

Tenofovir-Didanosine

- Didanosine métabolisée en hypoxanthine par la Purine Nucléoside Phosphorylase (PNP)
- PNP inhibée par ténofovir \Rightarrow \uparrow 60 % des concentrations de ddI
- \Rightarrow \uparrow risque de pancréatite + Lymphopénie
- \downarrow posologie de 400 à 250 mg de ddI en présence de ténofovir chez les patients $>$ 60 kg; de 250 à 125 mg chez les patients $<$ 60 kg
- Risque d'échec virologique augmenté avec traitement comprenant teno + ddI \Rightarrow association déconseillée

INNRT-IP

- Effet inducteur des INNRT sur le CYP 3A4 ⇒ Diminution possible des concentrations d'IP ⇒ STP nécessaire
- ↑ dose de lopinavir de 400 à 533 mg x2/j (600 mg/j si comprimé) en cas d'association avec névirapine ou efavirenz
- Pas d'interaction INNRT-Nelfinavir
- Pas d'interaction Nevirapine-(Fos)amprenavir

(Fos)Amprenavir-Lopinavir

- Diminution de 50 % des concentrations de chaque IP
- \Rightarrow dose de Fosamprénavir x2 (= 1400 mgx2/j) + Lopinavir/rito 400/100 mg x2j + 100 mgx2/j de rito
- Ou Fosampré 1400 mgx2/j + Lopinavir/rito 600/150 mg x2/j

(Fos)amprénavir-Saquinavir

- ↓ 50 % concentration de saquinavir
- ⇒ ↑ dose de saquinavir et ritonavir, ↔ dose de fosamprénavir
- 700 mg x2/j de fosamprénavir + 1400 mg x2/j de saquinavir + 200 mgx2/j de ritonavir

Tipranavir-Fosamprénavir

- ↓ 50 % des concentrations de fosampré
- ⇒ dose de fosampré x2
- 500 mg x2/j de tipra + 200 mg x2/j de rito + 1400 x2/j de fosampré

Tipranavir-Lopinavir

- ↓ 50 % concentration de lopinavir
- ⇒ dose de ritonavir de 300 mgx2/j
- 500 mg x2/j de tipra + 200 mg x2/j de rito + 400/100 mg x2/j de lopi/rito

Tipranavir-Saquinavir

- ↓ 80 % concentration de saqui
- Pas de modification posologique validée pour compenser cette interaction

Tipranavir-autres IP

- Pas de donnée
- \Rightarrow Associations à éviter
- Si obligation d'utiliser une association d'IP non validée incluant du tipranavir \Rightarrow STP

Maraviroc/IP boostées

- Maraviroc métabolisé par CYP 3A4
- Inhibition du CYP 3A4 par le ritonavir
- ↑ des concentrations de maraviroc d'un facteur 2-3 (atazanavir/r, lopinavir/r, saquinavir/r)
- ⇒ ↓ de 50 % de la dose de maraviroc
- Pas d'interaction avec tipranavir/r

Maraviroc/INNRT

- Efavirenz \Rightarrow \downarrow des concentrations de maraviroc de 50 %
- \Rightarrow posologie maraviroc x 2 si associé à efavirenz
- Nevirapine?

Lopinavir-Darunavir

- ↓ 50 % de la concentration du darunavir
- Intéraction non compensée par la x2 de la dose de darunavir
- ⇒ association à éviter

**Principales interactions
pharmacocinétiques impliquant des
antirétroviraux avec d'autres classes
thérapeutiques**

=

**interactions nécessitant une
adaptation de la dose a priori**

Interaction IP/statines

- Lovastatine, atorvastatine et simvastatine métabolisées par CYP 3A4 \Rightarrow $\uparrow\uparrow$ concentration et risque de rhabdomyolyse \Rightarrow associations contre-indiquées
- Mais association possible avec pravastatine (bile), rosuvastatine (CYP2C9) et fluvastatine (CYP 2C9)

Interaction IP/immunosuppresseurs

- Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus métabolisés par le CYP3A4
- ↑↑ des concentrations si association avec IP boostée
- ⇒ ↓ posologie IS + STP

Méthadone / ritonavir

- Méthadone éliminée par N-déméthylation puis voie rénale
- En présence de rito/IP boostée \Rightarrow ↓ concentration de méthadone de 25-50 %
- ↑ posologie méthadone si syndrome de sevrage

Efavirenz/voriconazole

- Effet inducteur de l'efavirenz sur le métabolisme du vorico
- \Rightarrow baisse 70 % des concentrations de vorico
- \Rightarrow association à éviter

IP boostés / rifabutine

- Rifabutine métabolisée par CYP 3A4
- ↑↑ concentration de rifabutine
- ⇒ risque uvéites, arthralgies, leucopénies
- ↓ posologie d'un facteur 4 en cas d'association avec un IP boosté : 150 mg x3/semaines
- Si association avec le nelfinavir : baisse de moitié : 150 mg/jour

IP-INNRT/Rifampicine

- Rifampicine = très puissant inducteur enzymatique
- $\Rightarrow \downarrow$ 50-90 % concentration des IP + nevirapine
- \Rightarrow associations à éviter
- Mais possibilité d'associer IP à Rifam en \uparrow dose de ritonavir

Ex : lopinavir/ritonavir 400/400mg ou 800/200 mg (la Porte 2004)

- Possibilité association rifampicine/efavirenz si posologie efavirenz 600 \rightarrow 800 mg/j

MK-0518 / rifampicine

- ↓ concentrations de 50 % avec rifampicine

Atazanavir/antiacides ?

- Anti H2 et IPP \uparrow pH gastrique
- IPP \Rightarrow \downarrow absorption (biodisponibilité) de l'atazanavir de 50-70 % chez le volontaire sain (Khanlou 2005)
- Privilégier anti-H2 pris 2h avant ou 10 h après atazanavir

MAIS

- Interaction non confirmée chez le patient VIH (Guiard-Schmid 2006)
- Pas de différence d'efficacité virologique selon prise concommittante ou non d'IPP (Furtek 2006)
- \Rightarrow STP

Molécules du traitement des hépatites virales

- HCV : **Ribavirine**, interféron ALFA 2B
- HBV : lamivudine, **adefovir**, **entecavir**,
tenofovir, emtricitabine

Ribavirine

- Se concentre dans les erythrocytes
- 60 x plus concentrée dans le sang total / plasma
- Éliminée par métabolisme non-hépatique + voie rénale
- Demi-vie \approx 10 jours
- Toxicité hématologique (anémie) concentration-dépendante
- Diminuer la posologie si baisse importante ou rapide de l'hémoglobine
- Diminuer la posologie si insuffisance rénale

Ribavirine : effets indésirables

- Tératogène chez l'animal
 - ⇒ contre-indiquée chez la femme enceinte
 - ⇒ Si patient = ♂ : Traitement contraceptif des partenaires ♀ jusqu'à 7 mois après l'arrêt du traitement (anomalies du sperme)
- Hémolyse (concentration > 2.5 mg/L)
- Troubles psychiatriques

Ribavirine : interactions

- Inhibition PNP \Rightarrow \uparrow concentration didanosine
 \Rightarrow toxicité de la didanosine

adefovir

- Administré sous la forme d'une prodrogue : adefovir dipivoxil qui s'hydrolyse en adefovir dans les enterocytes
- Elimination rénale : filtration glomérulaire + sécrétion tubulaire
- Demi-vie : 7.5 heures (16 heures pour le métabolite phosphorylé actif intracellulaire)
- Diminution de la posologie si IR
- Toxicité rénale

Entecavir

- Biodisponibilité = 100 %
- Élimination rénale : filtration glomérulaire + sécrétion tubulaire
- Demi-vie : 140 h
- Diminution de la posologie si IR
- Efficacité > celles des autres molécules

Traitements des infections à CMV

- Ganciclovir/Valganciclovir
- Foscarnet (également infections à Herpes Simplex Virus)
- Cidofovir (infection HSV)

Ganciclovir/valganciclovir

- Valganciclovir = prodrogue du ganciclovir \Rightarrow \uparrow biodisponibilité du ganciclovir de 5-6 à 60 %
- Élimination par voie rénale sous forme inchangée
- Demi-vie d'élimination : 4-8 heures
- Diminution de la posologie si insuffisance rénale
- Risque d'échec semble augmenté si $C_{min} < 0.6$ mg/L (Piketty 2000)

Ganciclovir : effets indésirables

- Tératogène chez l'animal \Rightarrow déconseillé chez la femme enceinte
- Toxicité hématologique : leuconeutropénie – anémie – thrombopénie
- Troubles digestifs (diarrhées, nausées...)
- Troubles SNC (céphalées, confusion, paresthésies...)

Foscarnet

- Administration par voie IV
- Non métabolisé
- Élimination rénale par filtration glomérulaire + sécrétion tubulaire
- Demi-vie d'élimination : 80 heures
- Diminution de la posologie si insuffisance rénale

Foscarnet : effets indésirables

- Toxicité rénale diminuée par hydratation concomittante
- Perturbations électrolytiques (formations de chélates avec les ions métalliques Ca^{++} , Mg^{++} , Fe^{++} , Zn^{++})
- Paresthésie des extrémités

cidofovir

- Administré par voie IV ou par application locale (gel)
- Élimination rénale : filtration glomérulaire + sécrétion tubulaire
- Demi-vie d'élimination : 2-4 heures
- Toxicité rénale : tubulopathie diminuée par la prise concomitante de probenecide (inhibe accumulation dans cellules tubulaires)
- Contre-indiqué si $CL_{cr} < 55$ ml/min
- si application locale + lésions cutaneomuqueuses : risque de passage systémique

Aciclovir

- Traitement des infections à virus varicelle et zona et des infections à HSV
- Élimination majoritairement sous forme inchangée par voie rénale
- Demi-vie d'élimination : 3 heures
- Diminution de la posologie si insuffisance rénale

Aciclovir : effets indésirables

- Troubles digestifs (nausées, diarrhées)
- Toxicité rénale diminuée par l'hydratation concomitante
- Troubles neuropsychiques
- Augmentation réversible de la bilirubine