

Antiviraux d'action directe

La mise sur le marché des antiviraux d'action directe a révolutionné la prise en charge de l'hépatite C. Très efficaces et généralement bien tolérés, ces traitements sont utilisés en association pour un effet synergique pendant 12 à 24 semaines selon les molécules et les génotypes. Même s'ils sont disponibles en rétrocession dans les pharmacies hospitalières, le pharmacien d'officine doit les prendre en compte pour assurer une prise en charge globale des patients, d'autant plus qu'ils sont pour la plupart pourvoyeurs d'interactions médicamenteuses.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés
Mots clés - antiviral d'action directe ; cirrose ; fibrose ; génotype ; hépatite C

Le virus de l'hépatite C (VHC), identifié par Houghton en 1989, est un Flaviviridae du genre *Hepacivirus* dont l'hôte naturel est l'homme. Ce virus à acide ribonucléique (ARN) monocaténaire présentant un tropisme pour les hépatocytes constitue la première cause d'hépatites chroniques et de cirroses en Europe avec environ 15 millions de personnes infectées. Il peut être transmis par voie parentérale ou sexuelle. Six génotypes différents sont définis. Son génome est constitué de gènes codant pour des protéines structurales (C, E1, E2) ou non structurales (NS) impliquées dans la

réplication virale telles que la sérine protéase avec une fonction hélicase (codée par NS3) avec son cofacteur (NS4A), une phosphoprotéine essentielle à la formation des complexes de réplication et à l'assemblage viral (NS5A) et l'ARN polymérase ARN-dépendante (NS5B) (figure 1).

Mode d'action - Propriétés pharmacologiques

Les antiviraux d'action directe (AAD) bloquent spécifiquement différentes cibles impliquées dans le cycle de réplication virale [1,2]. Les trois principales

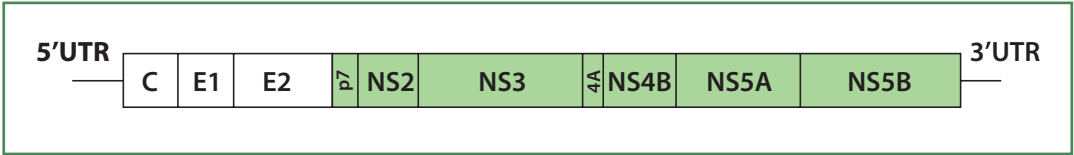


Figure 1. Génome du virus de l'hépatite C.

Tableau 1. Principaux antiviraux d'action directe (hépatite C).					
Type	DCI	Spécialité	Présentation	Posologie	Demi-vie
Inhibiteurs de la sérine protéase NS3/4A	Siméprévir	Olysio®	Gél 150 mg	150 mg une fois par jour avec nourriture	10 à 41 heures
Inhibiteurs de NS5A	Daclatasvir	Daklinza®	Cp pellic 30 et 60 mg	60 mg une fois par jour, avec ou sans nourriture	12 à 15 heures
Inhibiteurs de l'ARN polymérase ARN-dépendante NS5B	Sofosbuvir	Sovaldi®	Cp pellic 400 mg	400 mg une fois par jour avec nourriture	27 heures
	Dasabuvir	Exviera®	Cp pellic 250 mg	250 mg matin et soir avec nourriture	6 heures
Association d'inhibiteurs de NS5A et NS5B	Lédipasvir + sofosbuvir	Harvoni®	Cp pellic 90 mg + 400 mg	1 comprimé par jour avec ou sans nourriture	47 h / 27 heures
Association d'inhibiteurs de NS3/4A et NS5A	Paritaprévir + ombitasvir (+ ritonavir)	Viekirax®	Cp pellic 75 mg + 12,5 mg + 50 mg	2 comprimés une fois par jour avec nourriture	5,5 h / 21 à 25 h / 4 heures
	Grazoprévir + elbasvir	En cours d'évaluation	Cp pellic 100 mg + 50 mg	1 comprimé par jour	

Série non classées

Médicaments du métabolisme phosphocalcique
Médicaments de la sclérose en plaques
Antiviraux d'action directe

Sébastien FAURE
Professeur des Universités
Pharmacologie

UFR santé,
département pharmacie,
Université d'Angers,
16 boulevard Daviers,
49045 Angers, France

Adresse e-mail :
sebastien.faure@univ-angers.fr
(S. Faure).

Tableau 2. Voies de métabolisme et de transport des antiviraux d'action directe (AAD).			
Cible	AAD	Métabolisme	Transport
NS3-4A	Siméprévir	Substrat CYP 3A4	
	Paritaprévir	Substrat CYP 3A4	Inhibiteur P-gp, inhibiteur OATP 1B1 et B3, inhibiteur BCRP
	Grazoprévir	Substrat et inhibiteur CYP 3A4, inhibiteur CYP 2C8	Substrat P-gp, substrat OATP 1B1
NS5A	Daclatasvir	Substrat CYP 3A4	Substrat + inhibiteur P-gp, inhibiteur OATP 1B1, inhibiteur OCT1, inhibiteur BCRP
	Lédipasvir	-	Substrat + inhibiteur P-gp, substrat + inhibiteur BCRP
	Ombitasvir	Hydrolyse, substrat CYP 3A4	
	Elbasvir	Substrat CYP 3A4	Substrat P-gp, substrat OATP 1B1
NS5B	Sofosbuvir	-	Substrat P-gp, substrat BCRP
	Dasabuvir	Substrat CYP 2C8, substrat CYP 3A4	Inhibiteur P-gp, inhibiteur BCRP, inhibiteur UGT 1A1

BCRP : breast cancer resistant protein ; OATP : organic anion-transporting polypeptide ; OCT : organic cation transporter ; P-gp : P-glycoprotéine ; UGT : UDP-glucuronosyltransférase.

classes thérapeutiques de l'hépatite C sont les inhibiteurs de la protéase, les inhibiteurs de NS5A et les inhibiteurs de NS5B (tableau 1).

◆ **Inhibiteur spécifique de la sérine protéase (suffixe –prévir) NS3/4A du VHC**, le siméprévir est nécessaire au clivage protéolytique de la polyprotéine codée du VHC (en formes matures des protéines NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B) et essentielle pour la réplication virale, en particulier des génotypes 1a et 1b.

◆ **Inhibiteur de NS5A (suffixe –asvir)**, le daclatasvir bloque la réplication de l'ARN viral et l'assemblage des virions en inhibant la protéine non structurale 5A (NS5A), protéine multifonctionnelle et composant essentiel du complexe de réplication du VHC.

◆ **Inhibiteur de l'ARN polymérase NS5B du VHC (suffixe –buvir)**, le sofosbuvir est un inhibiteur pan-génotypique de l'ARN polymérase ARN-dépendante codée par le gène NS5B du VHC, qui est essentielle pour la réplication du virus. Le sofosbuvir est la prodroque d'un nucléotide qui subit une métabolisation hépatique intracellulaire pour former un analogue de l'uridine triphosphate actif au plan pharmacologique, qui peut être incorporé dans l'ARN viral par la polymérase NS5B et agit comme terminateur de chaîne.

Le dasabuvir inhibe également l'ARN polymérase du VHC mais présente une structure qui n'est pas nucléosidique.

◆ **Des associations fixes** sont commercialisées pour limiter le nombre de comprimés à prendre : inhibiteurs de NS5A et de NS5B (lédipasvir/sofosbuvir [Harvoni®]) ; inhibiteurs de la protéase NS3-4A et de NS5A (paritaprévir/ombitasvir/ritonavir [Viekirax®]), le ritonavir étant un inhibiteur de protéases mais non actif sur le VHC qui est utilisé, dans ce cas, pour ses propriétés inhibitrices

À noter

Le siméprévir est lié à plus de 99,9 % aux protéines plasmatiques, en particulier à l'albumine.

enzymatiques afin de booster les concentrations plasmatiques de paritaprévir, métabolisé par le CYP 3A4.

Pharmacocinétique

Les AAD sont de petites molécules administrées et absorbées par voie orale, métabolisées, pour la plupart, au niveau hépatique (tableau 2). En particulier, le sofosbuvir subit un métabolisme intestinal et un effet de premier passage hépatique importants pour être hydrolysé en nucléoside actif. La majorité des AAD (siméprévir, daclatasvir, lédipasvir, ombitasvir, dasabuvir) sont éliminés par voie biliaire, à l'exception du sofosbuvir, éliminé à 80 % au niveau rénal et 15 % par voie fécale.

Indications

Les AAD sont indiqués en association dans le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes, y compris ceux co-infectés par d'autres virus tels que le virus de l'hépatite B (VHB) ou le virus de l'immuno-déficience humaine (VIH).

Contre-indications

Les AAD sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité au(x) principe(s) actif(s). Certains, comme l'association paritaprévir + ombitasvir + dasabuvir, fortement

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2475028>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2475028>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)