

Anti-infectieux:

7. antiviraux 1: herpes – influenza et RSV

Paul M. Tulkens, Dr Med. Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

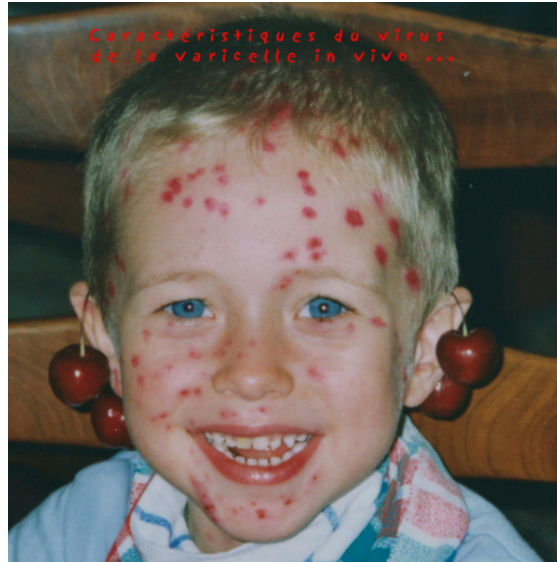
Faculté de pharmacie et sciences biomédicales
Faculté de médecine et de médecine dentaire
Université catholique de Louvain
Bruxelles, Belgique



Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin



Ces diapositives sont reprises du cours des Prof. F Van Bambeke et P. Tulkens



MEDICAMENTS ANTI-HERPETIQUES

Voies d'infection par les virus herpes

Virus herpes et leur voies d'infection

HSV-1-2 (<i>herpes simplex</i>)	cellules épithéliales
HSV-3 (VZV – <i>varicella zoster</i>)	syst. respiratoire syst. lymphatique syst. réticuloendothélial peau → VARICELLE
HSV-4 (EBV – <i>Epstein-Barr virus</i>)	salive tissus lymphatiques sang lymphocytes
HSV-5 (CMV - <i>cytomegalovirus</i>)	lymphocytes, monocytes rein, coeur, glandes sécrétoires fluides biologiques

Pathologies causées par les virus herpes

	<u>primo-infection</u>	<u>réactivation</u>
HSV1-2	lésions mucocutanées (bouche, oeil, génitales)	herpes génital herpes cutané
HSV3 (VZV)	varicelle	zona
HSV4 (EBV)	mononucléose	asymptomatique
HSV5 (CMV)	mononucléose-like infection de l'oeil fièvre, myalgie ! NN: retard mental	asymptomatique

Pathologies causées par les virus herpes

Herpes labial



Pathologies causées par les virus herpes

varicelle



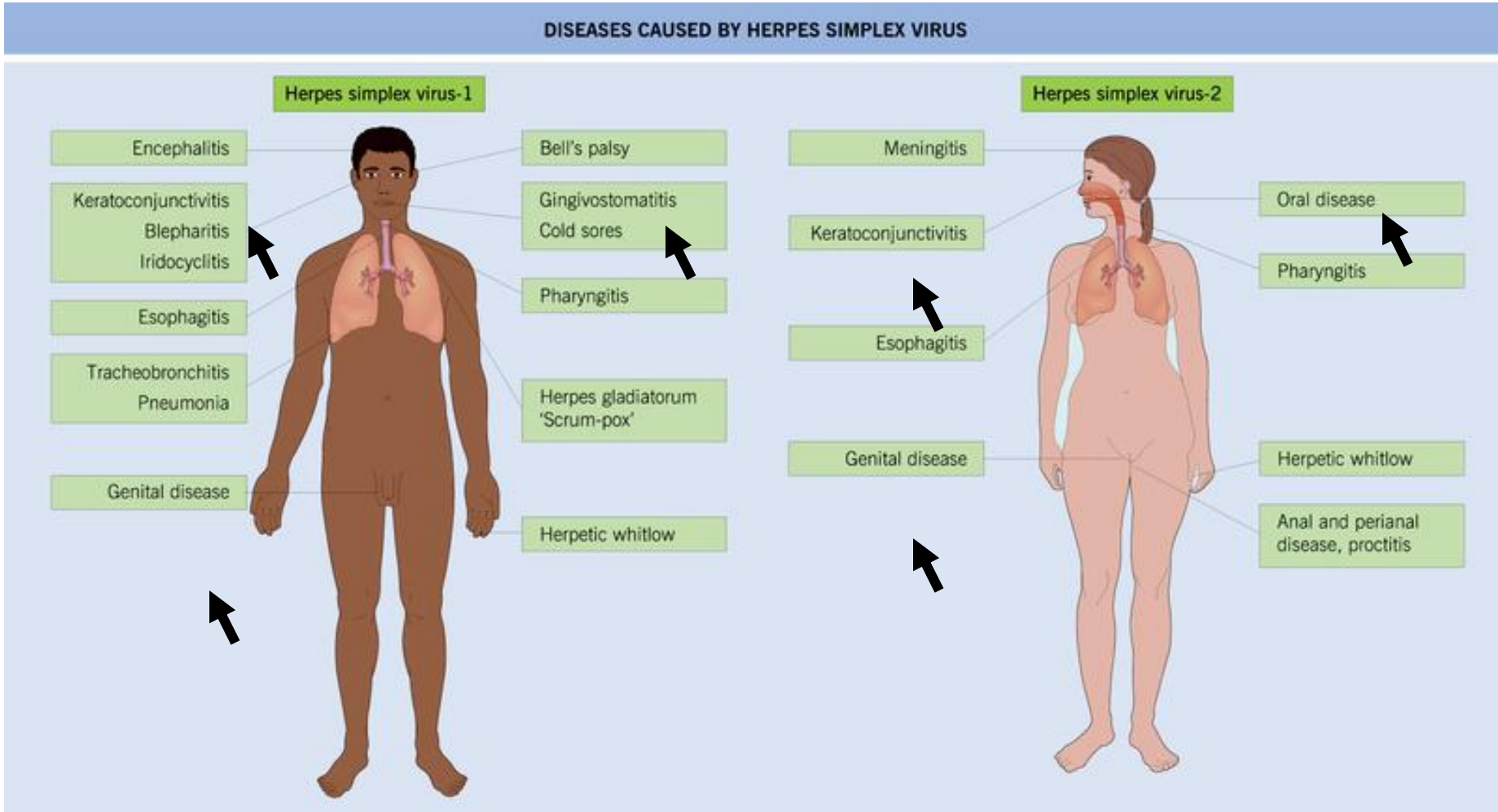
Pathologies causées par les virus herpes

zona



A classical pattern for shingles. The infection follows a nerve root from the spine, along a rib, to the front of the chest. The area innervated by the nerve is called a "dermatome".

Pathologies causées par le virus *Herpes simplex*



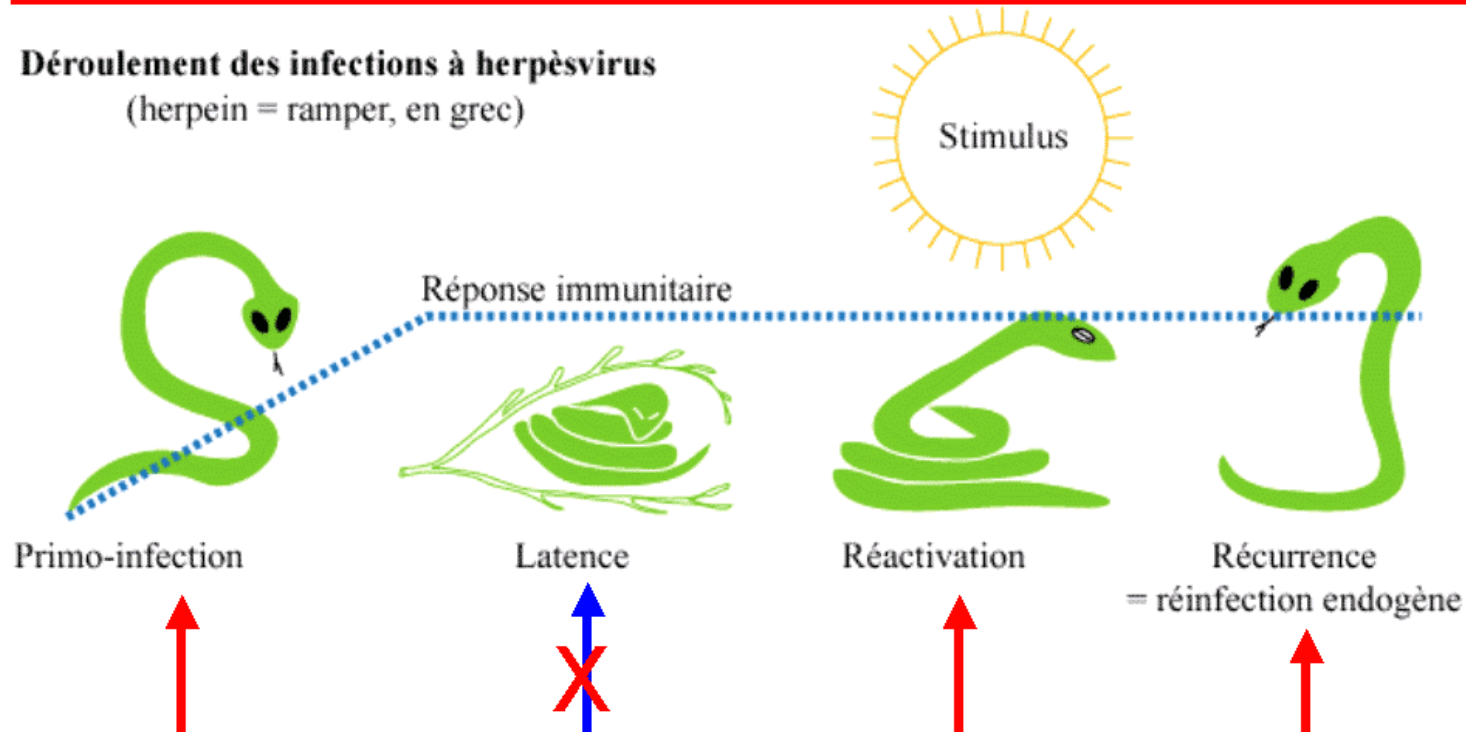
Infections virales à virus *Herpes*

<u>genre de virus</u>	<u>voie de transmission</u>	<u>latence</u>
HSV1 simplex	contact; orale	neurones
HSV2 simplex	contact; génitale	neurones
HSV3 varicella zoster (VZV)	contact, aérosol	neurones
HSV4 Epstein Barr (EBV)	orale	lympho B
HSV5 cytomegalovirus (CMV)	orale, génitale	monocytes lymphocytes épithelia
HSV6 roseolovirus	orale	lympho T
HSV7	orale	lympho T
HSV8 (Sarcoli's syndrome) (KSHV)	orale, génitale	lymphocytes monocytes

Infections virales à virus *Herpes*

Latence des herpèsvirus

Déroulement des infections à herpèsvirus
(herpein = ramper, en grec)



Les **antiviraux**, inhibiteurs de la réplication virale, sont inactifs sur l'infection latente : leur effet n'est que **suspensif**. Ils **n'éradiquent pas** l'infection latente.

Cours II – illustration 3A/10

Traitement des infections à virus *Herpes*

Virus Herpes

genre de virus

vaccin

médicaments

HSV1
simplex

aciclovir
famciclovir
valaciclovir
foscarnet

HSV2
simplex

(en développement)

aciclovir
famciclovir
valaciclovir
foscarnet

HSV3
varicella zoster (VZV)

+

aciclovir
famciclovir
valaciclovir
brivudine

HSV4
Ebstein Barr (EBV)

(en développement)

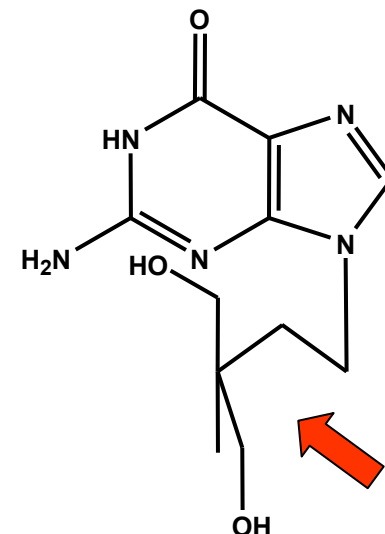
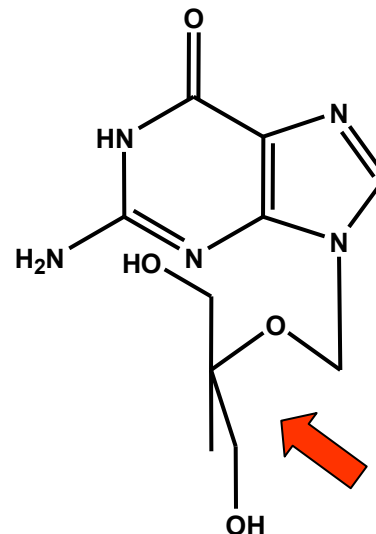
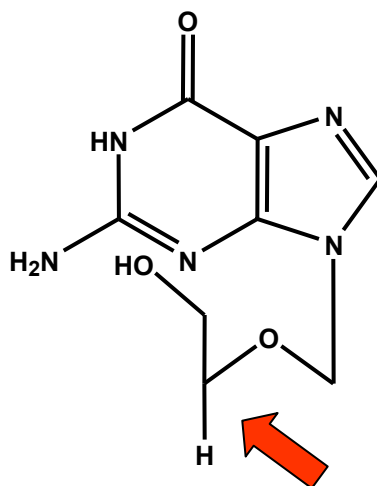
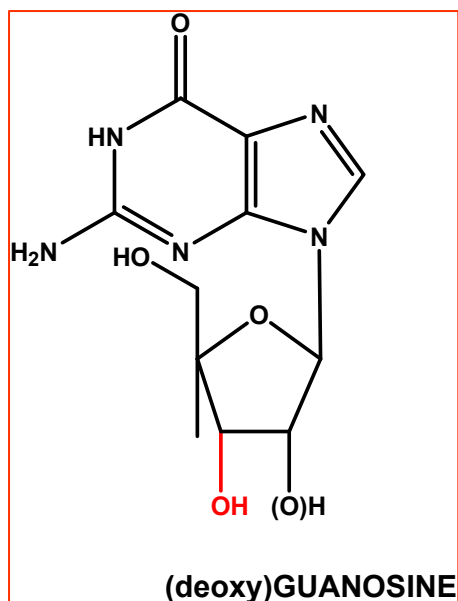
HSV5
cytomegalovirus (CMV)

(en développement)

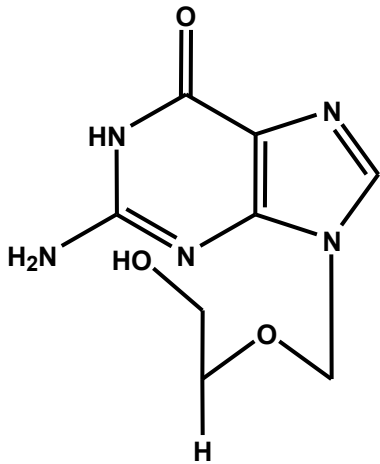
ganciclovir
foscarnet
cidofovir

Analogues des nucléosides

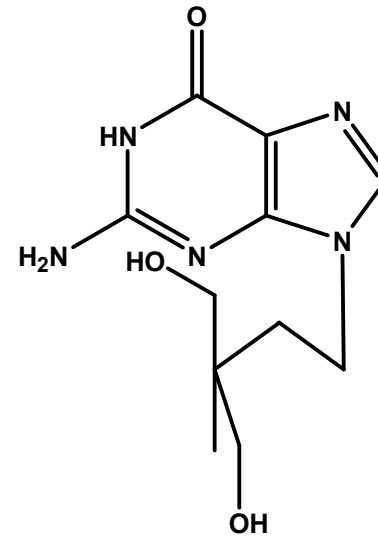
Structure chimique des analogues de guanosine



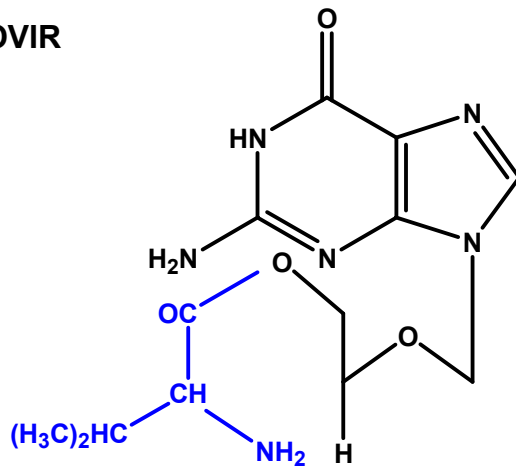
Prodrogues des analogues de guanosine



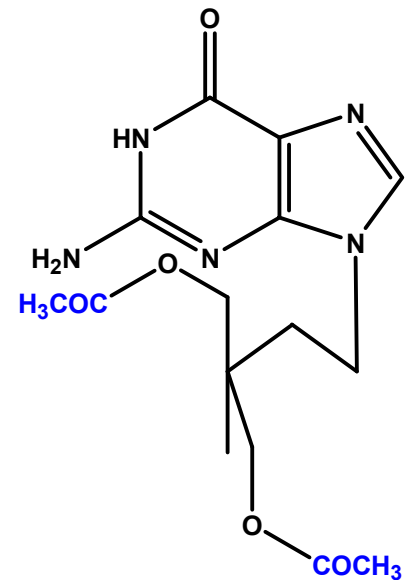
ACICLOVIR



PENCICLOVIR



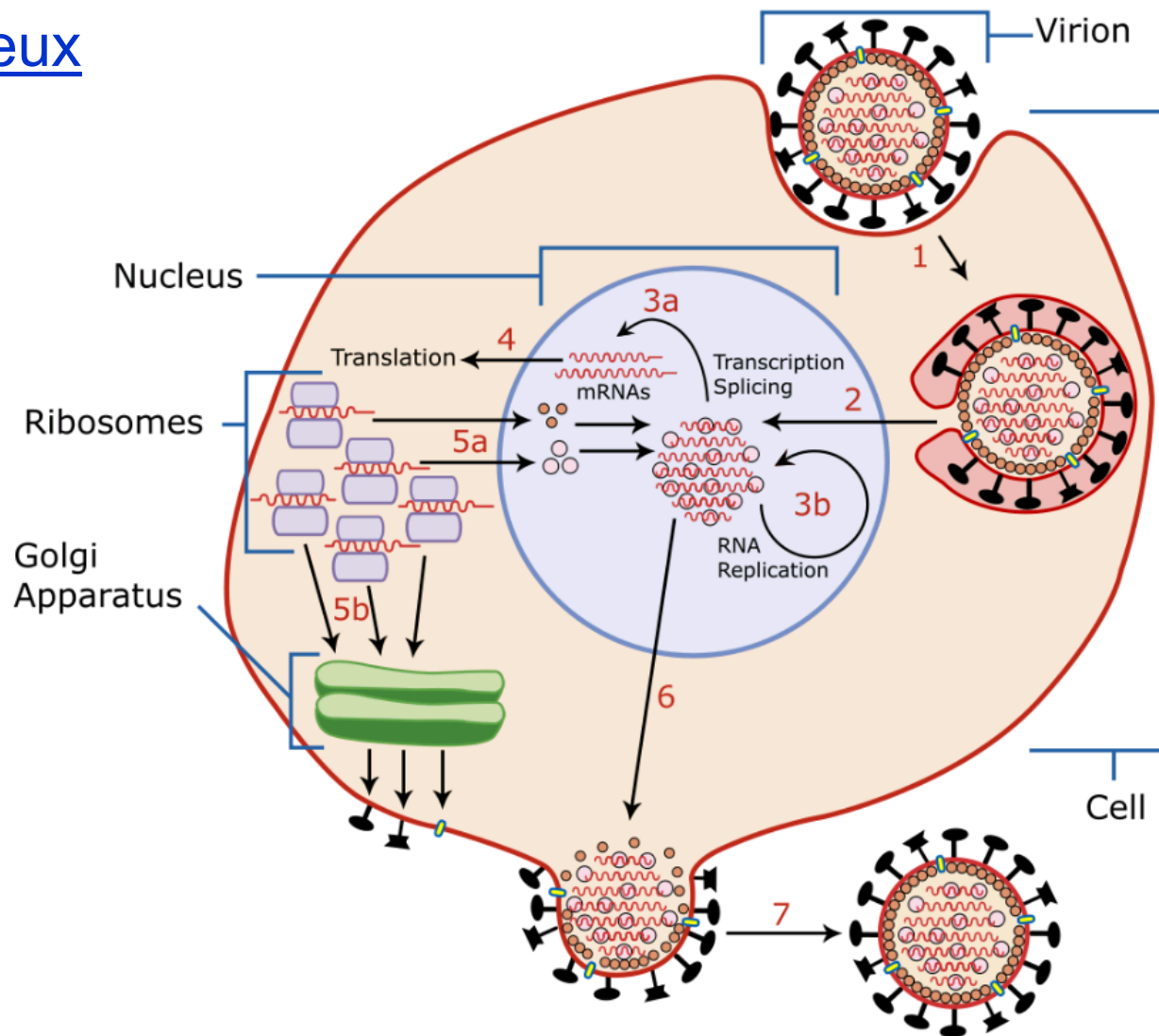
VALACICLOVIR



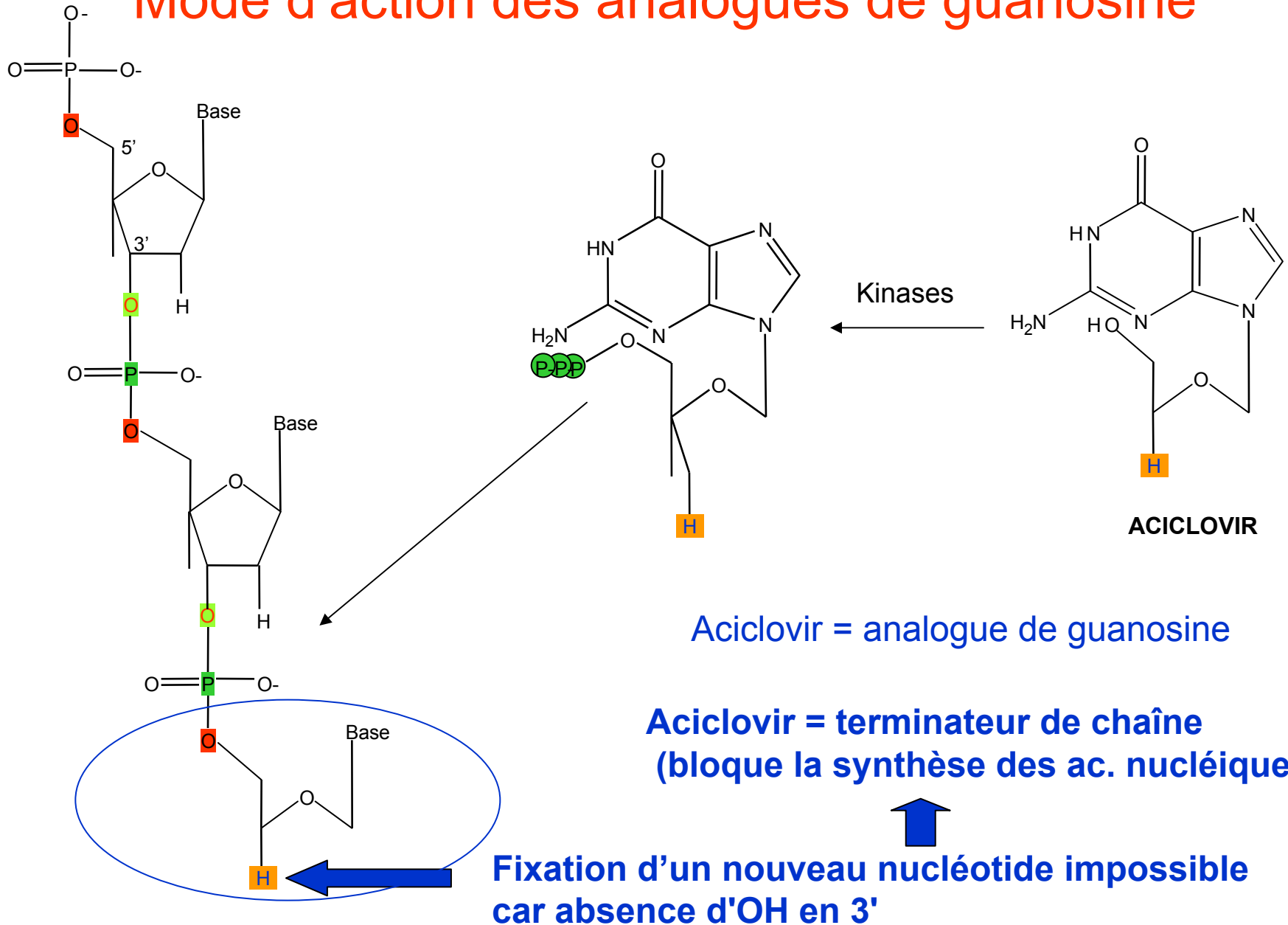
FAMCICLOVIR

Virus Herpes

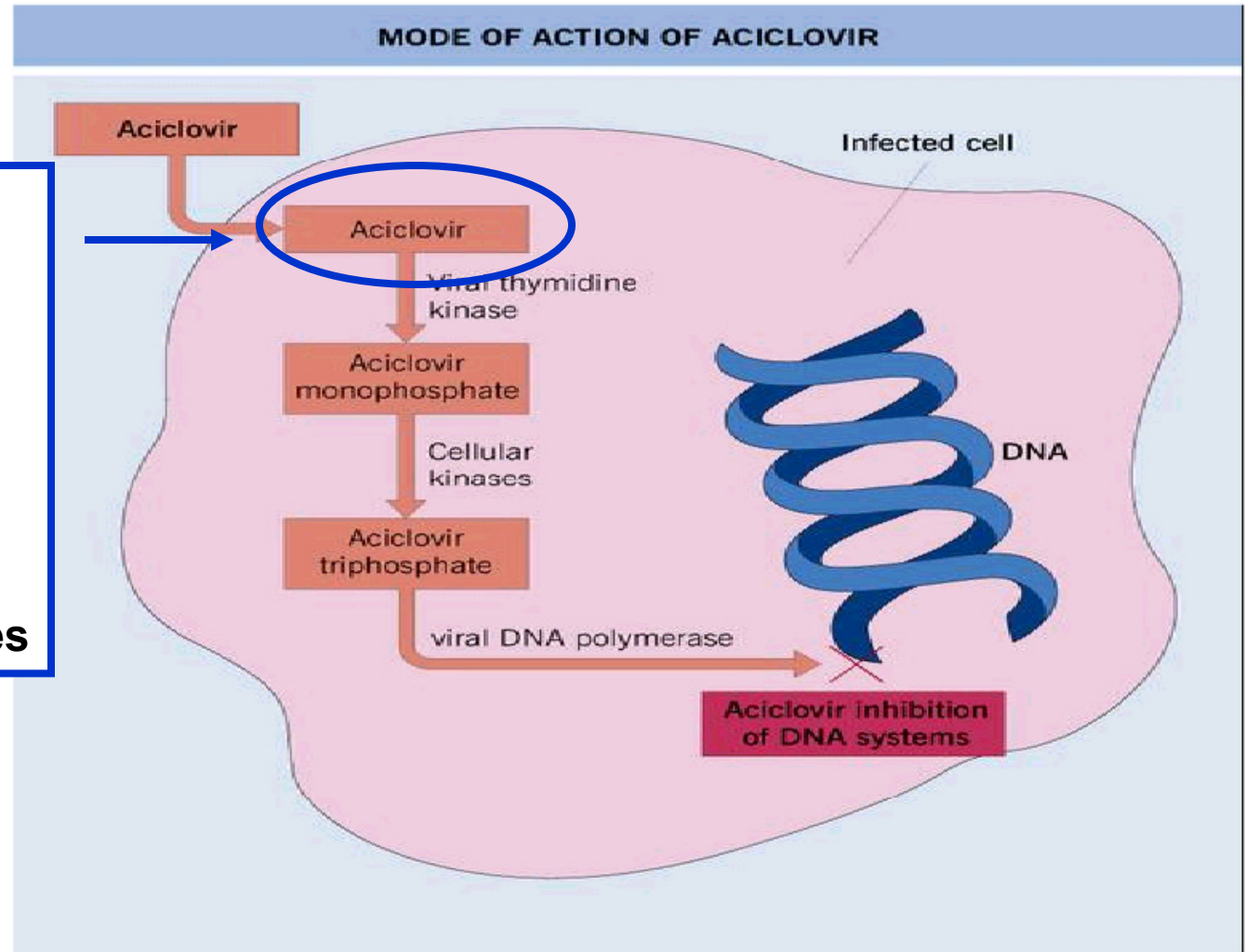
cycle infectieux



Mode d'action des analogues de guanosine



Activation des analogues de guanosine



**Enzyme virale
responsable
de la 1ère
phosphorylation**



**activation
uniquement dans
les cellules infectées**

Résistance aux analogues de guanosine

- constitutive ou inductible
- insuffisance de production de la kinase virale
- mutation de la kinase ou de l'ADN polymérase

rare mais attention chez les patients immunodéprimés (inoculum important)

Pharmacocinétique des analogues de guanosine

- absorption orale faible faible
 - aciclovir et penciclovir sous forme de prodrogues orales
 - voie locale (dermato, gynéco) et voie intraveineuse
- bonne distribution y compris dans le SNC
- élimination rénale → ajuster le dosage en cas d'IR
- demi-vie courte (2-4 h)
(formes phosphorylées à demi-vie plus longue)

Usage clinique des analogues de guanosine

Aciclovir : *Herpes simplex* et *Varicella zoster*

Herpes simplex:

patient immunocompétent:

- infection primaire (labiale, oculaire, génitale): pas systématiquement
- infection récidivante
- herpes néonatal,
- (encéphalite)

patient immunocompromis

- toute poussée herpétique
- prophylaxie en cas de sérologie +
avant d'instaurer une chimiothérapie

Varicella zoster:

patient immunocompétent:

- atteinte pulmonaire et oculaire
- zona
- (encéphalite)

patient immunocompromis

- toute poussée herpétique

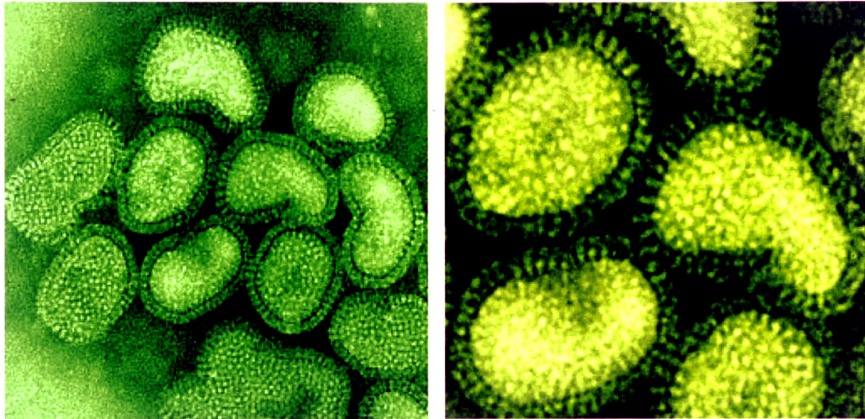
Usages cliniques des analogues de guanosine

Aciclovir : effets secondaires

- troubles gastro-intestinaux par voie orale
- inflammation et phlébite au site d'injection par voie IV
- insuffisance rénale réversible
- troubles SNC (céphalées, agitation, hallucination, convulsion)

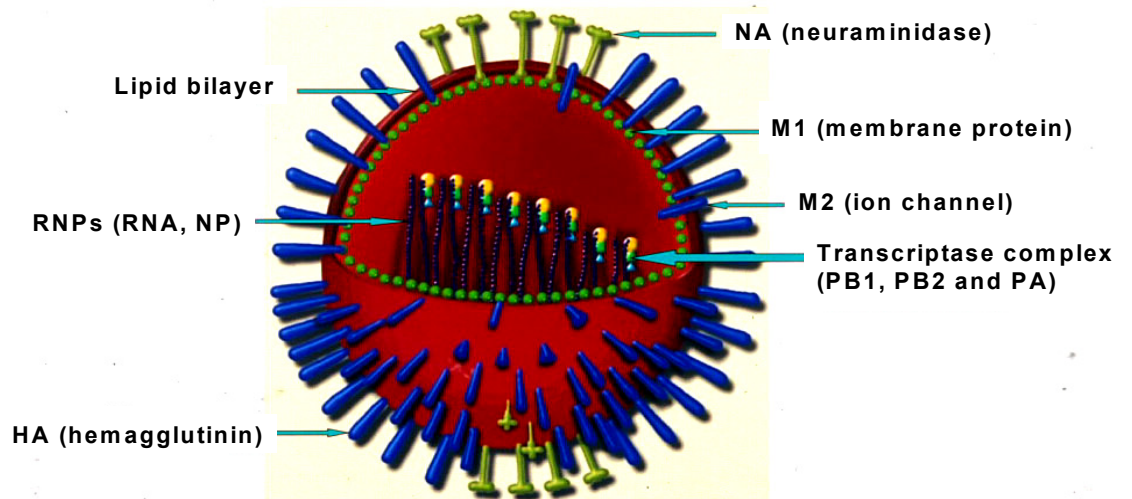
ANTIVIRAUX ACTIFS SUR LE VIRUS INFLUENZA

Le Virus de l'influenza: constituants



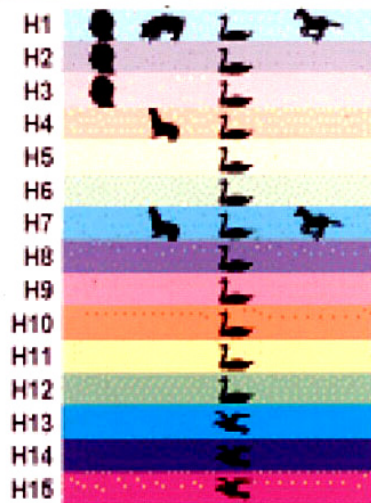
Electron micrographs of purified influenza virions. Hemagglutinin (HA) and neuraminidase (NA) can be seen on the envelope of viral particles. Ribonucleoproteins (RNPs) are located inside the virions.

Diagram of the influenza virus

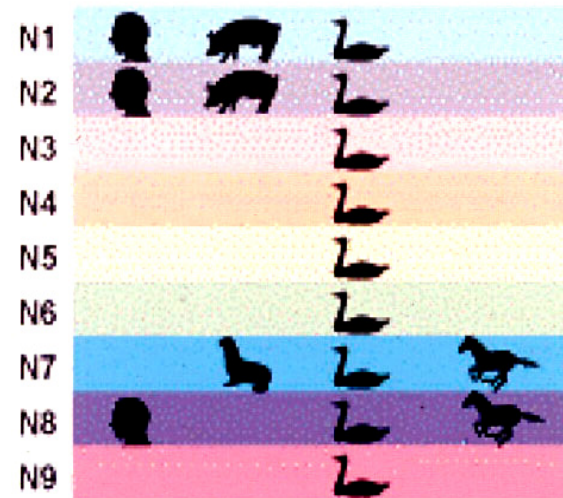


Virus Influenza: Antigènes de surface

Distribution of Influenza A
Hemagglutinin Subtypes in Nature

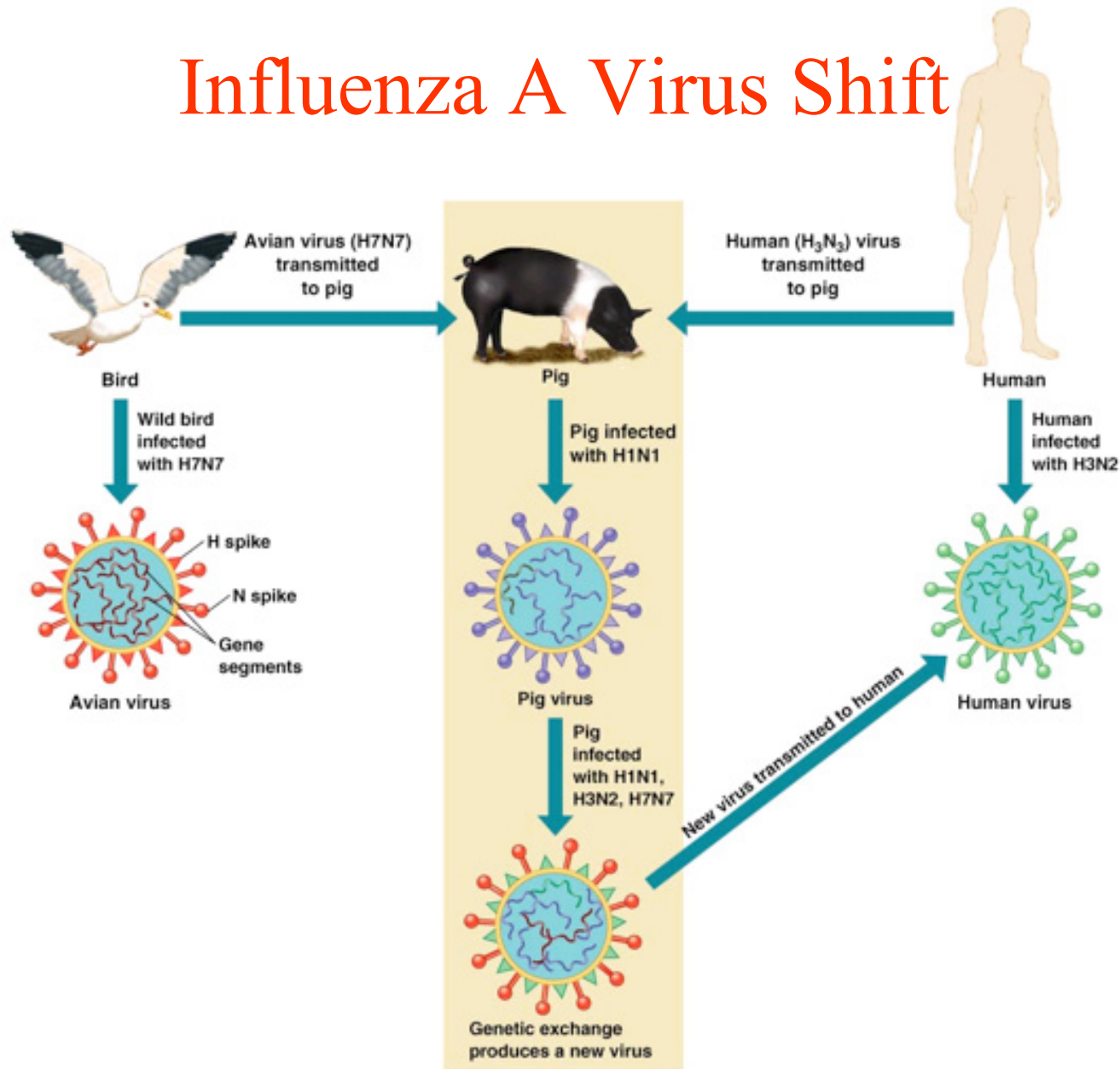


Distribution of Influenza A
Neuraminidases in Nature

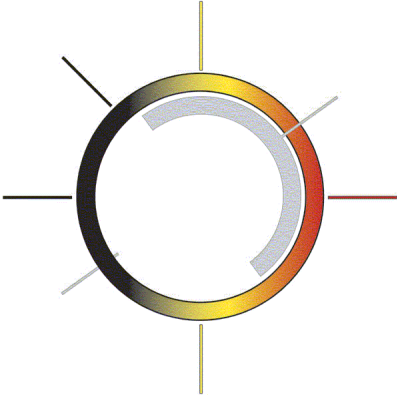


http://www.brown.edu/Courses/Bio_160/Projects1999/flu/mechanism.html

Influenza A Virus Shift



Copyright © 2007 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.



Commissariat
interministériel Influenza

La Grippe

A distinguer :



Grippe saisonnière
(Maladie humaine)

→ Attendue chaque hiver



Cas humains de
grippe aviaire
(Zoonose)

→ Situation récente en Asie



Pandémie de grippe
(Zoonose évoluant en
maladie humaine)

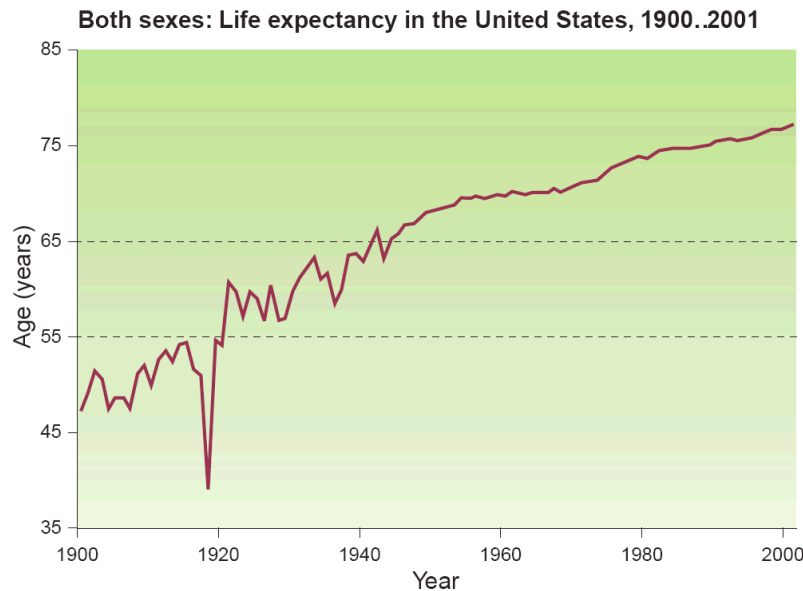
→ Situation actuelle (H₁N₁)

Histoire des pandémies ...

1889-90	A/H2N8	
1900-03	A/H3N8	
1918-19	A/H1N1	<i>Spanish Flu</i>
1957-58	A/H2N2	<i>Asian Flu</i>
1968-69	A/H3N2	<i>Hong Kong Flu</i>
(1977-78)	A/H1N1	<i>Russian Flu</i>
2009	A/H1N1	<i>Mexican Flu</i>



Australian Red Cross 1918

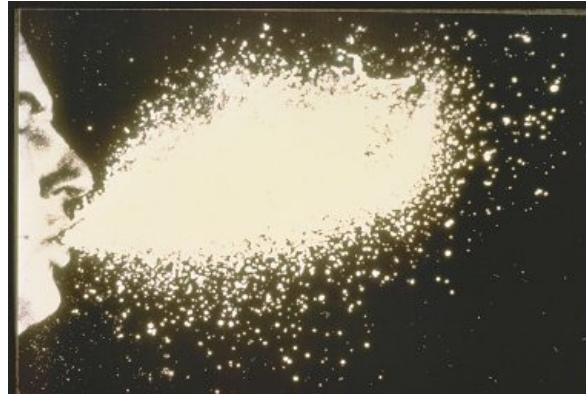


Life expectancy from 1900 to 2001 showing the impact of the 1918 influenza pandemic. Data are adapted from the National Vital Statistics Reports, Vol. 52, No. 14, February 18, 2004. (http://www.cdc.gov/nchs/data/dvs/nvsr52_14t12.pdf).



Voies de transmission

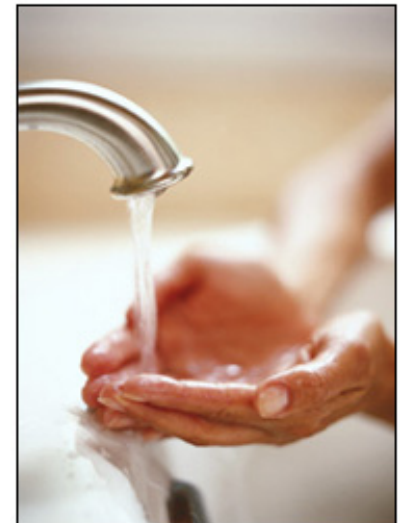
1. aérosolisation

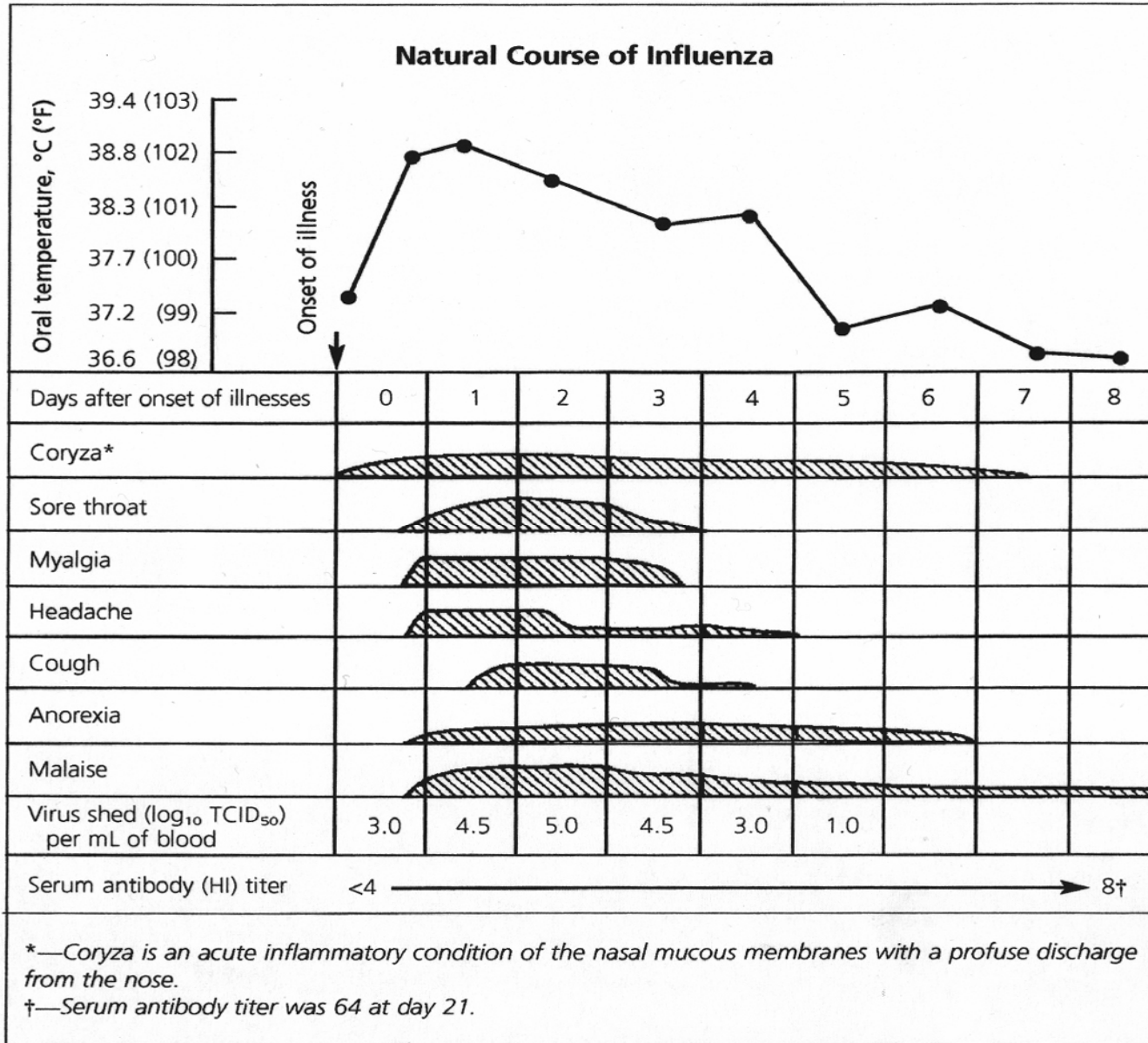


2. Voie aérienne

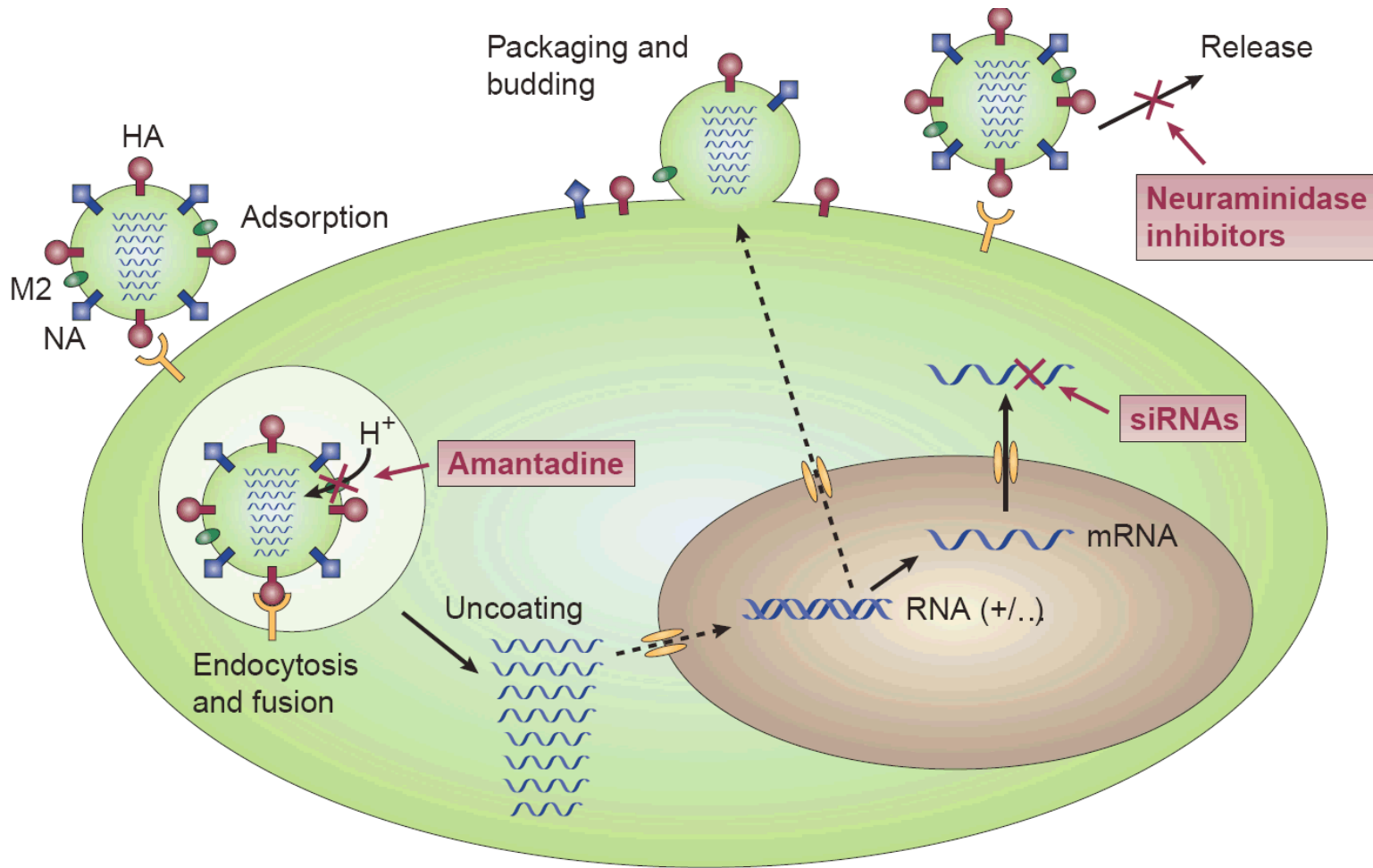


3. Objets contaminés



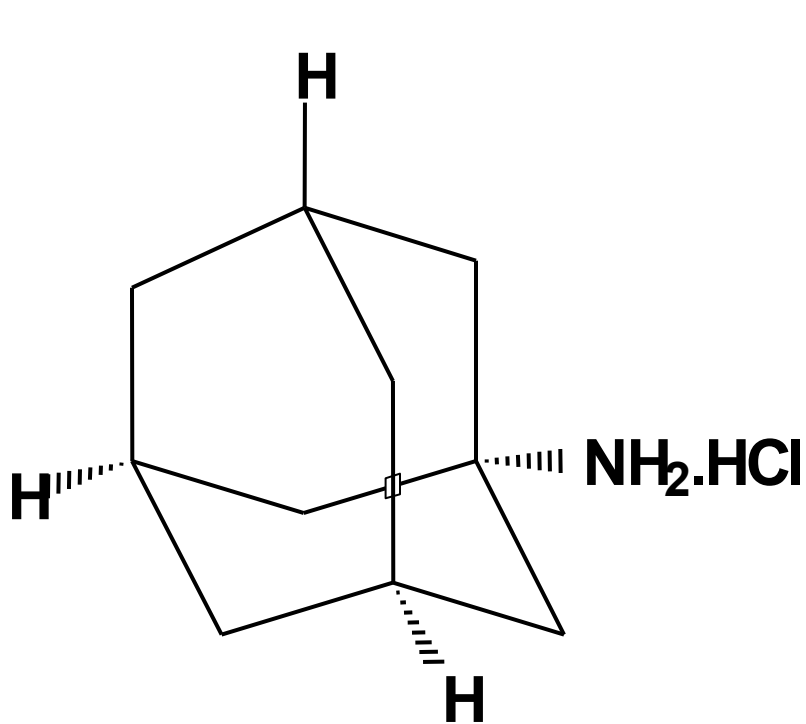


Cibles des antiviraux

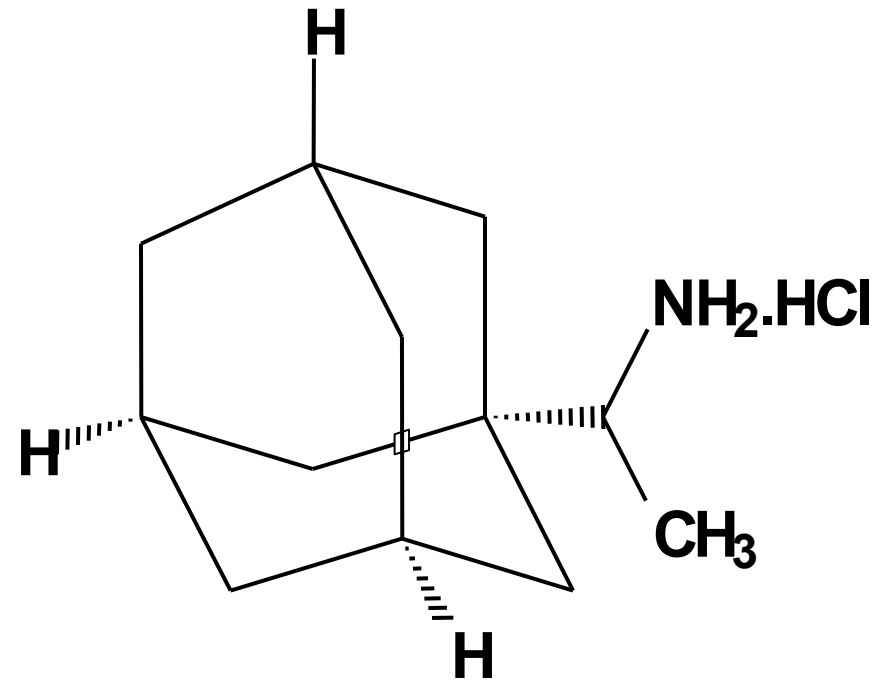


P. Palese Nature Medicine 10 : 2004

Adamantanes



Amantadine

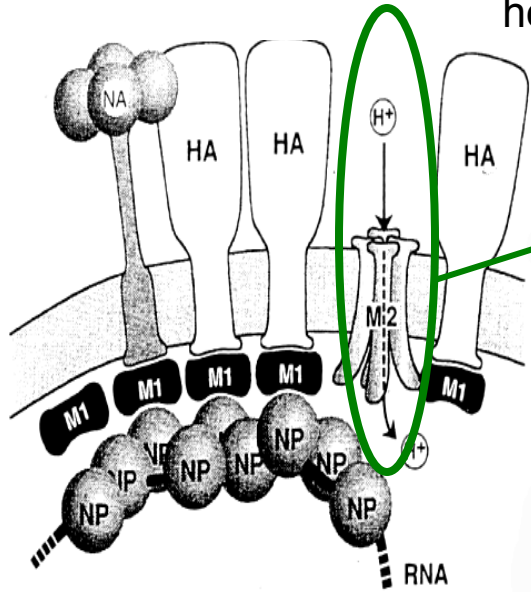


Rimantadine

Mode d'action

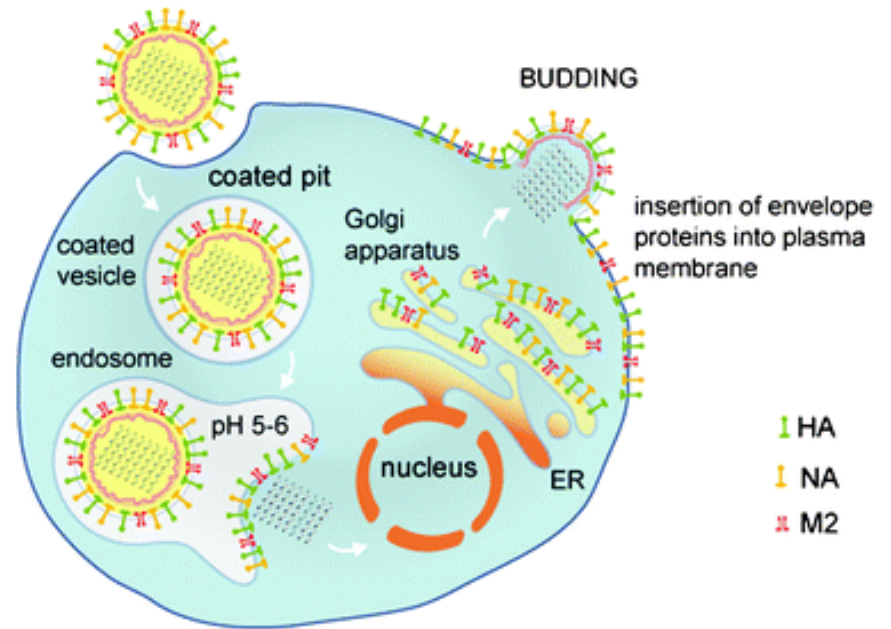
neuraminidase

hemagglutinine



**Inhibiteurs de la protéine virale M2
du virus influenza A**

- prévention du désassemblage du virus
- inhibition de l'acidification de l'endosome et prévention des fusions de membranes induites par les protéines virales



La neuraminidase

Moscona, NEJM (2005) 353:1363-1373

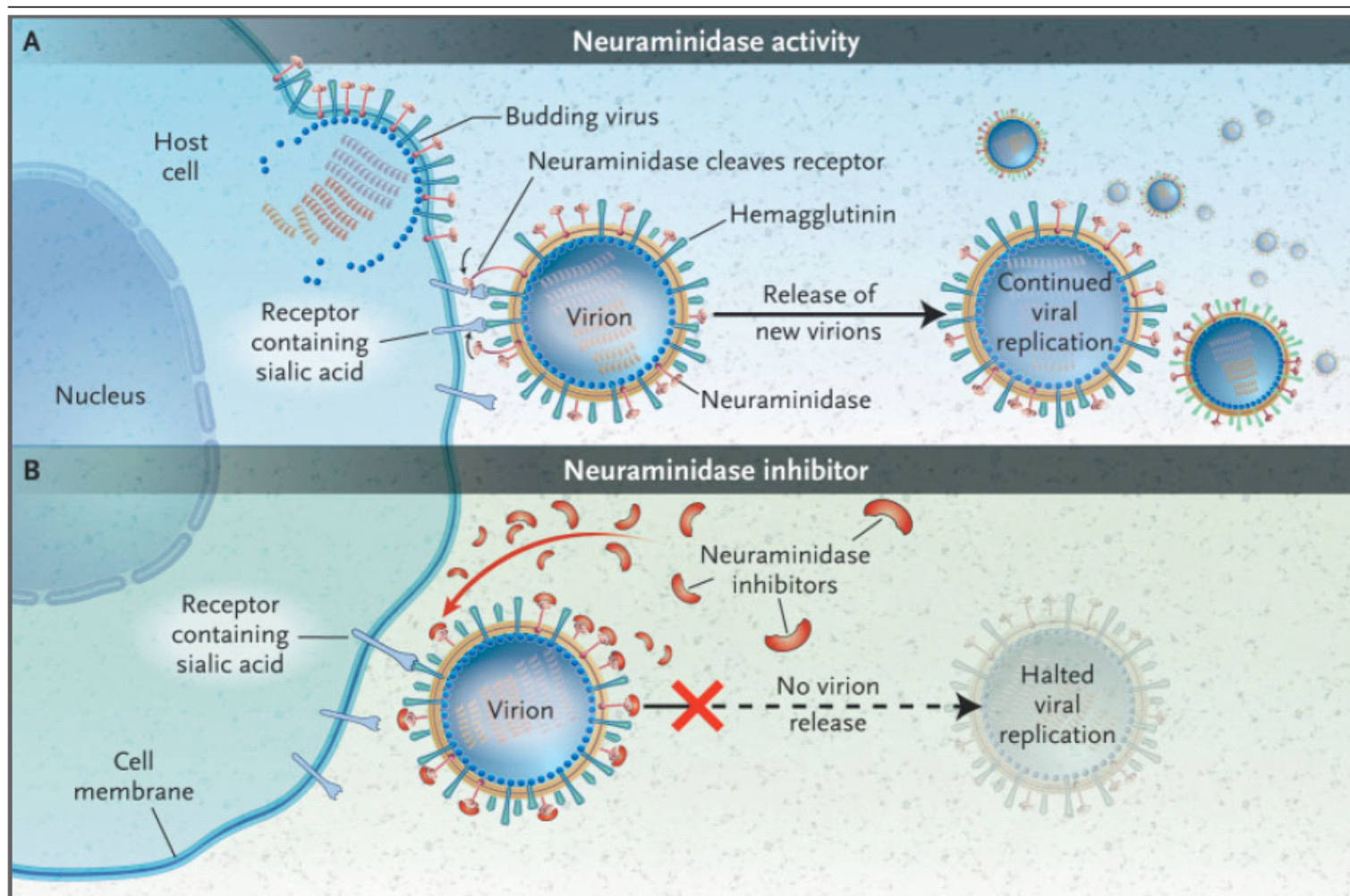
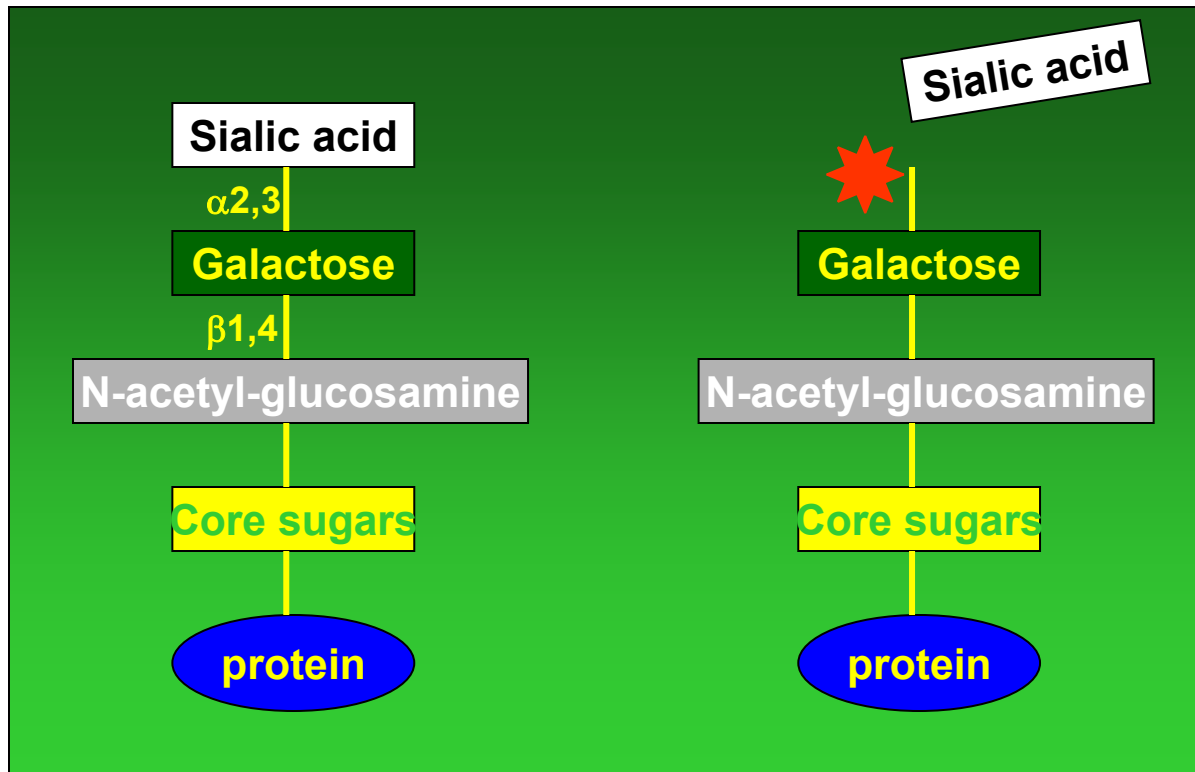


Figure 1. Mechanism of Action of Neuraminidase Inhibitors.

Panel A shows the action of neuraminidase in the continued replication of virions in influenza infection. The replication is blocked by neuraminidase inhibitors (Panel B), which prevent virions from being released from the surface of infected cells.

La neuraminidase



La neuraminidase clive l'acide sialique des glycoprotéines de surface cellulaire auxquelles sont attachées les nouvelles particules virales

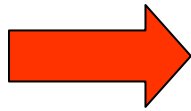
Functions:

- favorise la libération des particules virales
- détruit les récepteurs de surface reconnus par les hémagglutinines
- prévient l'aggrégation des virus à la surface cellulaire
- prévient l'inactivation par le mucus respiratoire

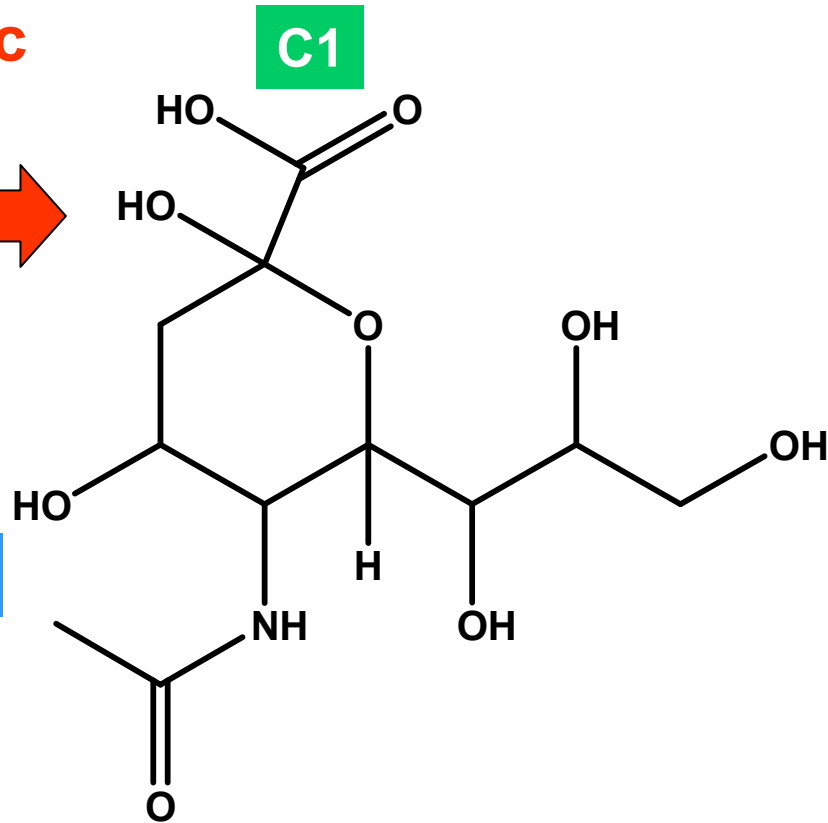
L'acide sialique

Lien osidique avec galactose (2 → 3)

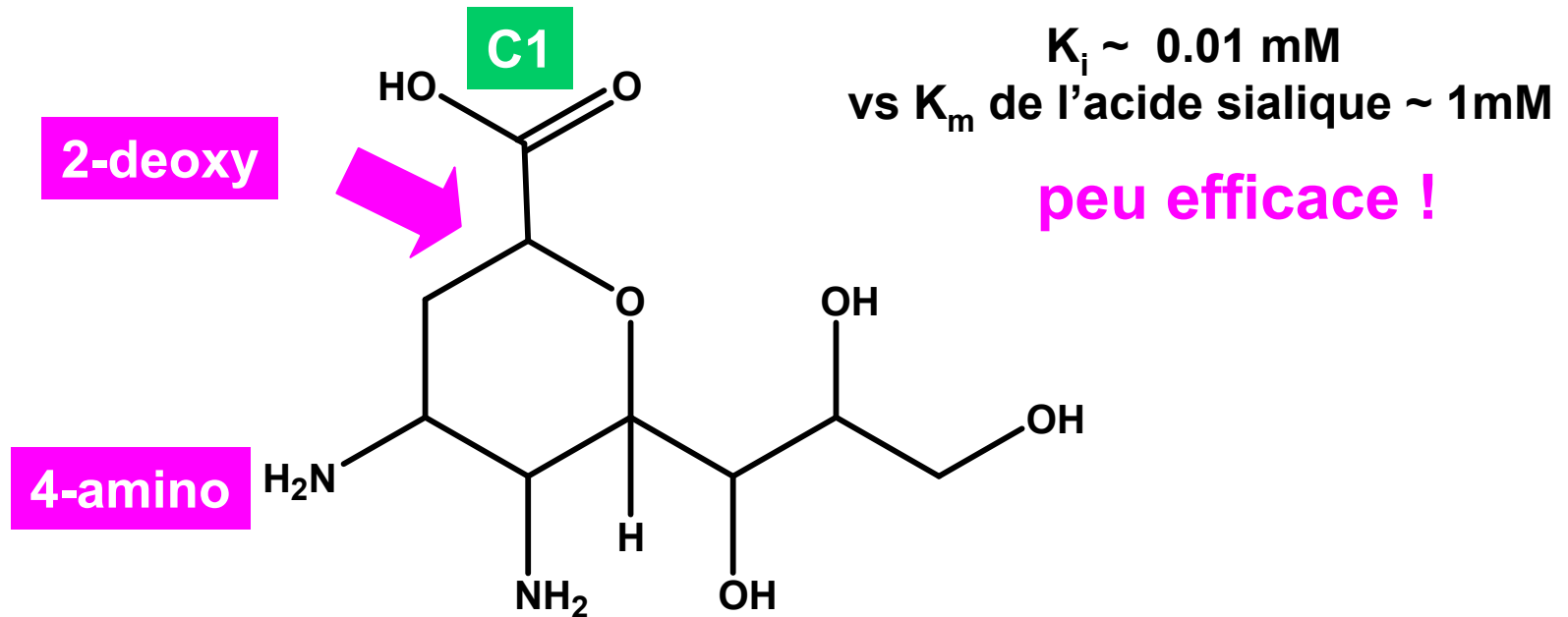
2-OH



4-OH



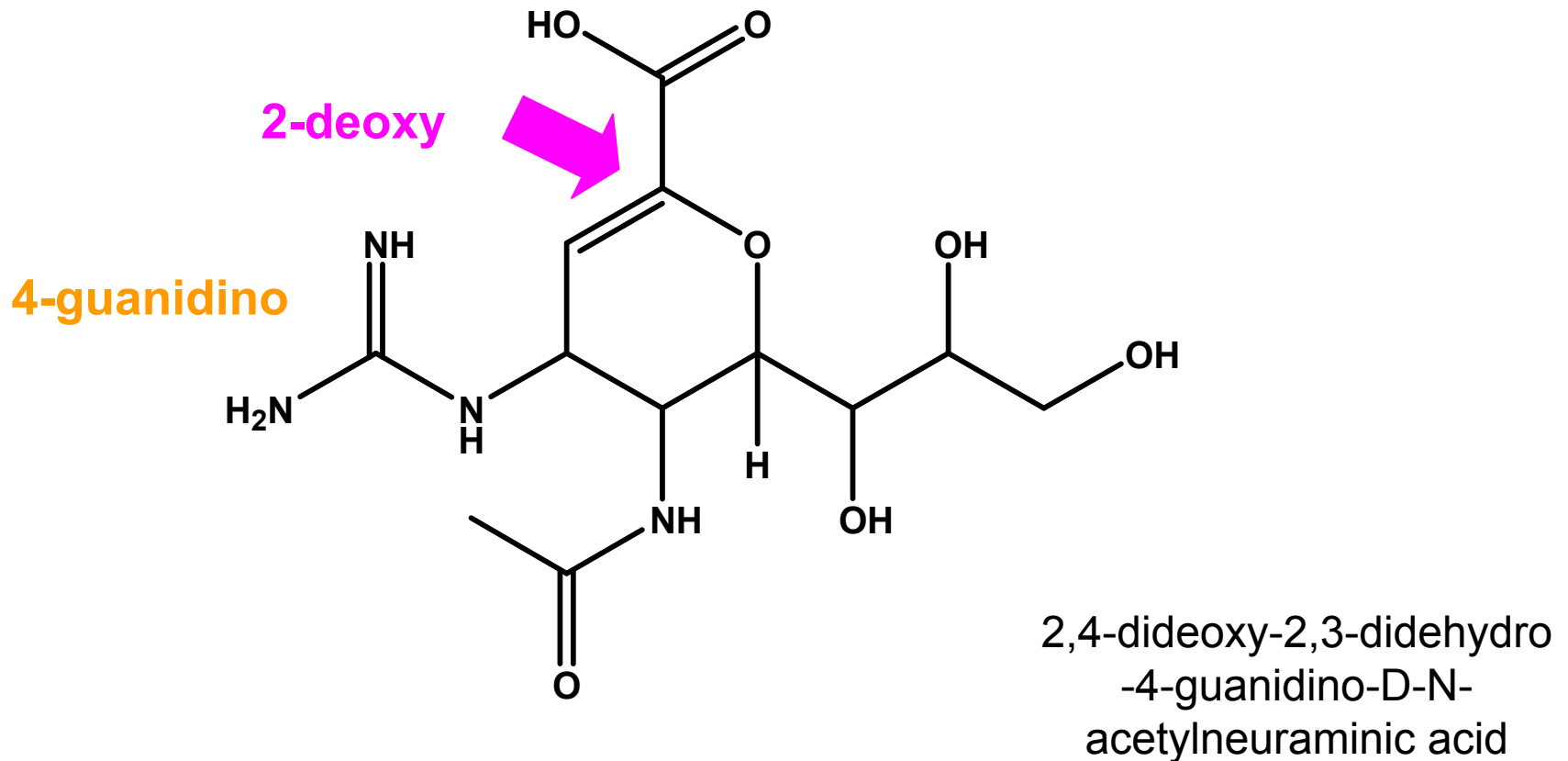
Découverte du premier inhibiteur ... 1969 !



2,4-dideoxy-2,3-dideoxy-4-amino-D-N-acetylneuraminic acid

Meindl et al., Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 350:1088-1092, 1969

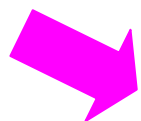
Le zanamivir



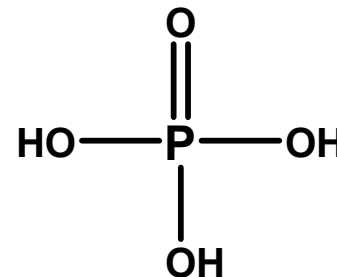
von Itzstein et al., Nature (1993) 363: 418-423, 1993

L'oseltamivir

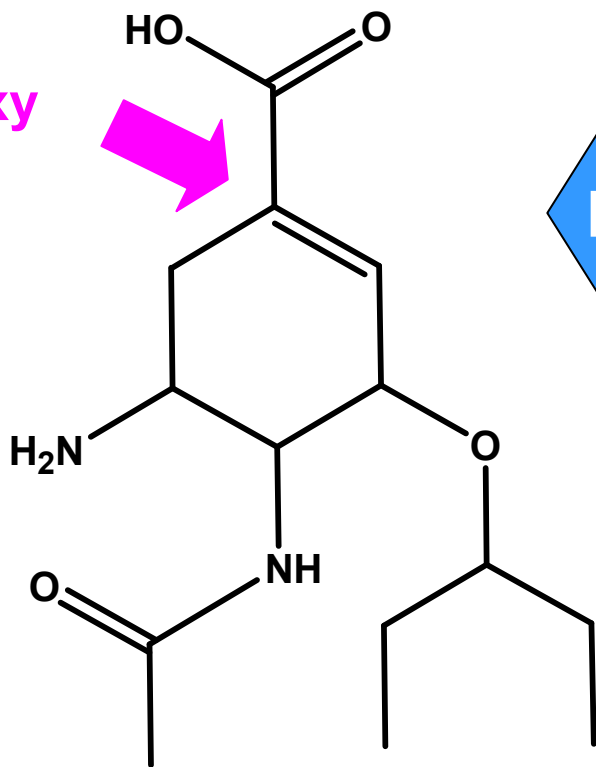
2-deoxy



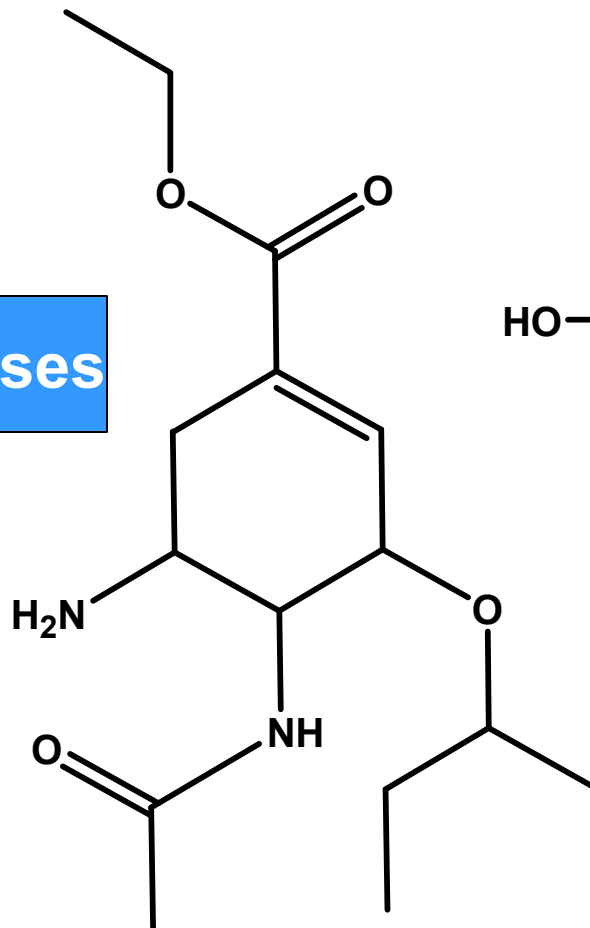
Esterases



4-amino



oseltamivir



utilisé sous forme de sel (Phosphate)
de prodrogue résorbé par voie orale

Résistance: mutation de la cible

Neuraminidase

119 Glu → Gly:

- Résistance au zanamivir
(Glu 119 interagit avec guanidinium)

292 Arg → Lys (R292K):

- Résistance à l'oseltamivir
(Arg 292 interagit avec acide carboxylique mais conformation de la poche enzymatique adhoc pour le zanamivir)

274 His → Tyr (H274Y) et 294 Asn → Ser (N294S)

- Résistance à l'oseltamivir

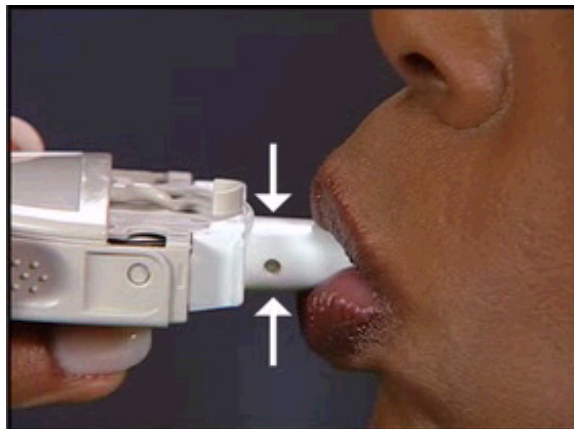
Hemagglutinine

Certaines mutations (198 Thr → Ile) diminuent l'affinité pour le récepteur

Comparaison des inhibiteurs de neuraminidase

propriété	zanamivir	oseltamivir
spectre	Influenza A et B	
Voie d'administration	Inhalation 10 mg 2X/jour	Voie orale: 75-150 mg 2 X/jour
Traitement (5 jours)	↘ durée des symptômes – grippe saisonnière	
Prophylaxie	4 semaines: ↘ du nb de personnes malades	6 semaines: ↘ du nb de personnes malades
Activité sur H5N1	Peu efficace chez les patients contaminés	
tolérance	Bonne sauf path. respir.	bonne

Zanamivir: comment l'administrer correctement ?



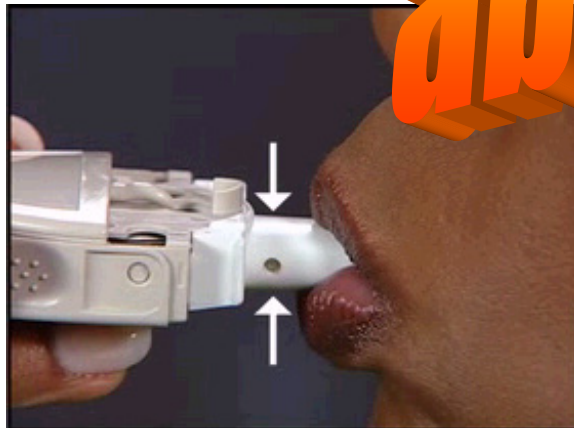
1 dose: = 2 cupules

<http://www.relenza.com/how-to-use-diskhaler.jsp?languages=French>

Zanamivir: comment l'administrer correctement ?



abandonné

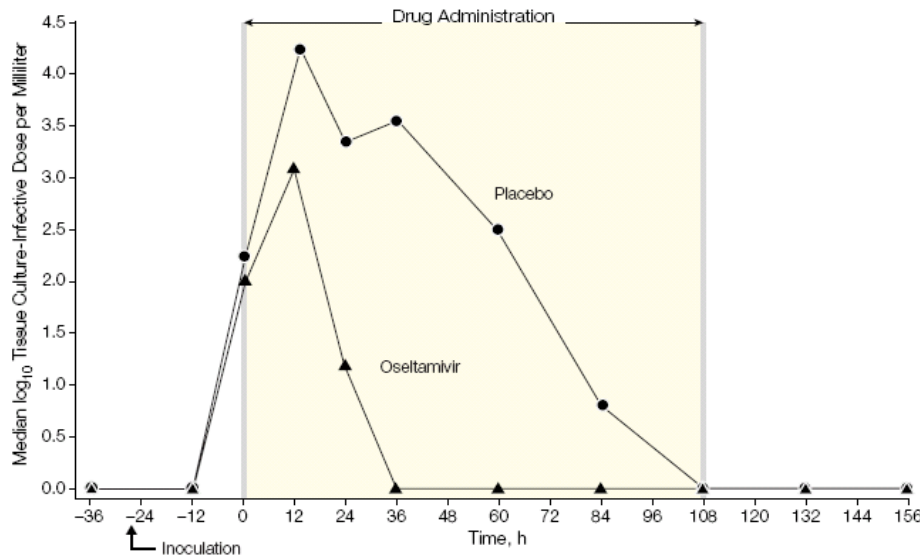


1 dose: = 2 cupules

<http://www.relenza.com/how-to-use-diskhaler.jsp?languages=French>

Et l'oseltamivir ?

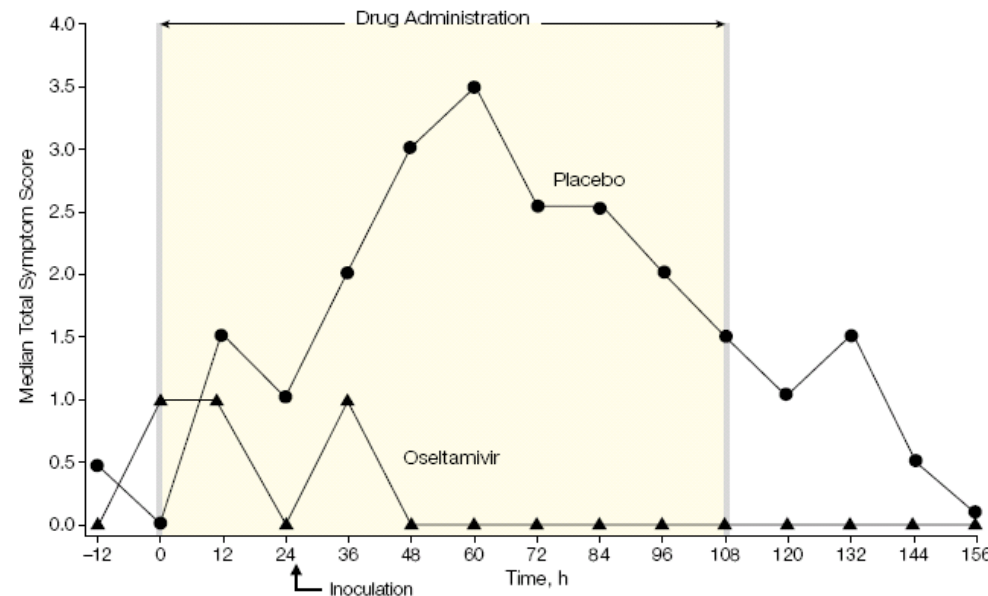
Figure 3. Effect of Oral Oseltamivir Treatment on Viral Titers in Nasal Lavages Following Experimental Influenza A/Texas/36/91(H1N1) Infection



Traitement :
On gagne 1-2 jours ...

Prophylaxie :
efficace

Figure 2. Effect of Oral Oseltamivir Prophylaxis on Illness Following Experimental Influenza A/Texas/36/91(H1N1) Inoculation



The total symptom score area under the curve value was lower in the combined oseltamivir groups (n = 21) compared with placebo (n = 12); $P = .02$. Fourteen symptoms related to influenza were included in the score.

Bénéfice potentiel des inhibiteurs de neuraminidase

Thérapeutique:

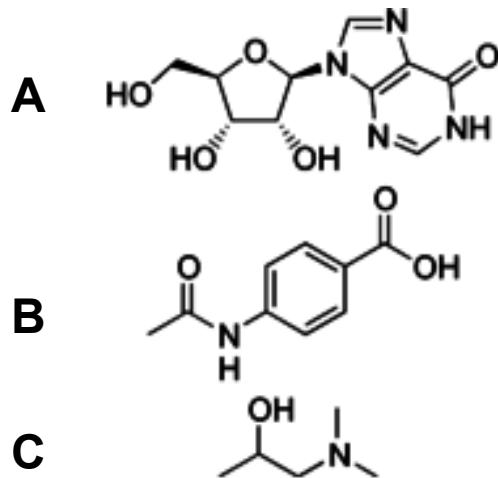
- ↘ durée des symptômes de 1-2 jours
- ↘ risque de transmission du virus
- ↘ risque de complications (sinusite, bronchite)
- ↘ usage d'antibiotiques

Prophylaxie:

- Prévention saisonnière de l'infection

Isoprinosine

- Inosine pranobex
- Inosine pranobex is a combination of inosine (A), acetamidobenzoic acid (B), and dimethylaminoisopropanol (C) used as an antiviral drug. Inosine pranobex has no effect on viral particles itself. It acts as a powerful immunostimulant
- It is most commonly used to treat the rare measles complication subacute sclerosing panencephalitis in conjunction with intrathecal interferon therapy, with promising results



- plusieurs articles sur Pubmed.com
- non enregistrée en Belgique
- pas de mention auprès de l'Agence européenne du médicament
- refus d'importation aux E.U.

Isoprinosine

FDA Home

Refusal Details as Recorded in OASIS by FDA for Refusal 112-5811333-5/1/1

Manufacturer FEI	3008147725				
Manufacturer Name	Sanofi-Aventis				
Manufacturer Address line 1	6 Raffles Quay				
Manufacturer's City	John Hancock				
Manufacturer Country/Area	Singapore				
Product Code	62VCA99				
Importer's Product Description	854042999903/ISOPRINOSINE 500MG				
Refusal Date	08-Jun-2011				
FDA District	NOL-DO				
Entry/doc/line/sfx	112-5811333-5/1/1				
FDA Sample Analysis	No				
FDA Record of Private Lab Sample Analysis	No				
Charge(s)	<table><thead><tr><th>Violation Code</th><th>Section</th></tr></thead><tbody><tr><td>UNAPPROVED</td><td>505(a), 801(a)(3); UNAPPROVED NEW DRUG</td></tr></tbody></table>	Violation Code	Section	UNAPPROVED	505(a), 801(a)(3); UNAPPROVED NEW DRUG
Violation Code	Section				
UNAPPROVED	505(a), 801(a)(3); UNAPPROVED NEW DRUG				

Charge Statement

The article appears to be a new drug without an approved new drug application.

Page Last Updated: 04/24/2009

Note: If you need help accessing information in different file formats, see [Instructions for Downloading Viewers and Players](#).