



MEDICAMENTS ANTI-HERPETIQUES

Enseignant : F. Van Bambeke

FARM2129 – année 2009-2010

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



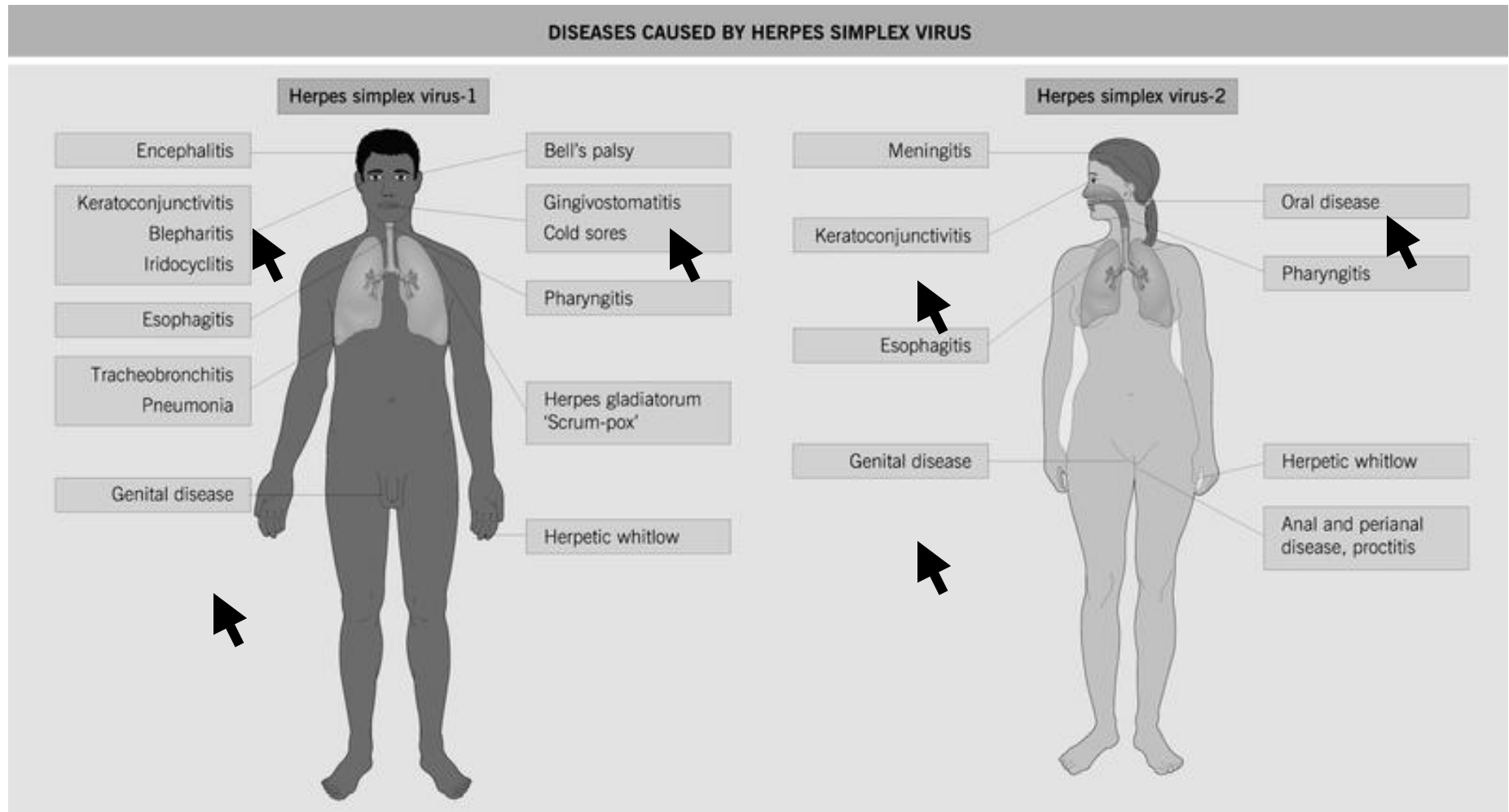
Pathologies causées par les virus herpes

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*



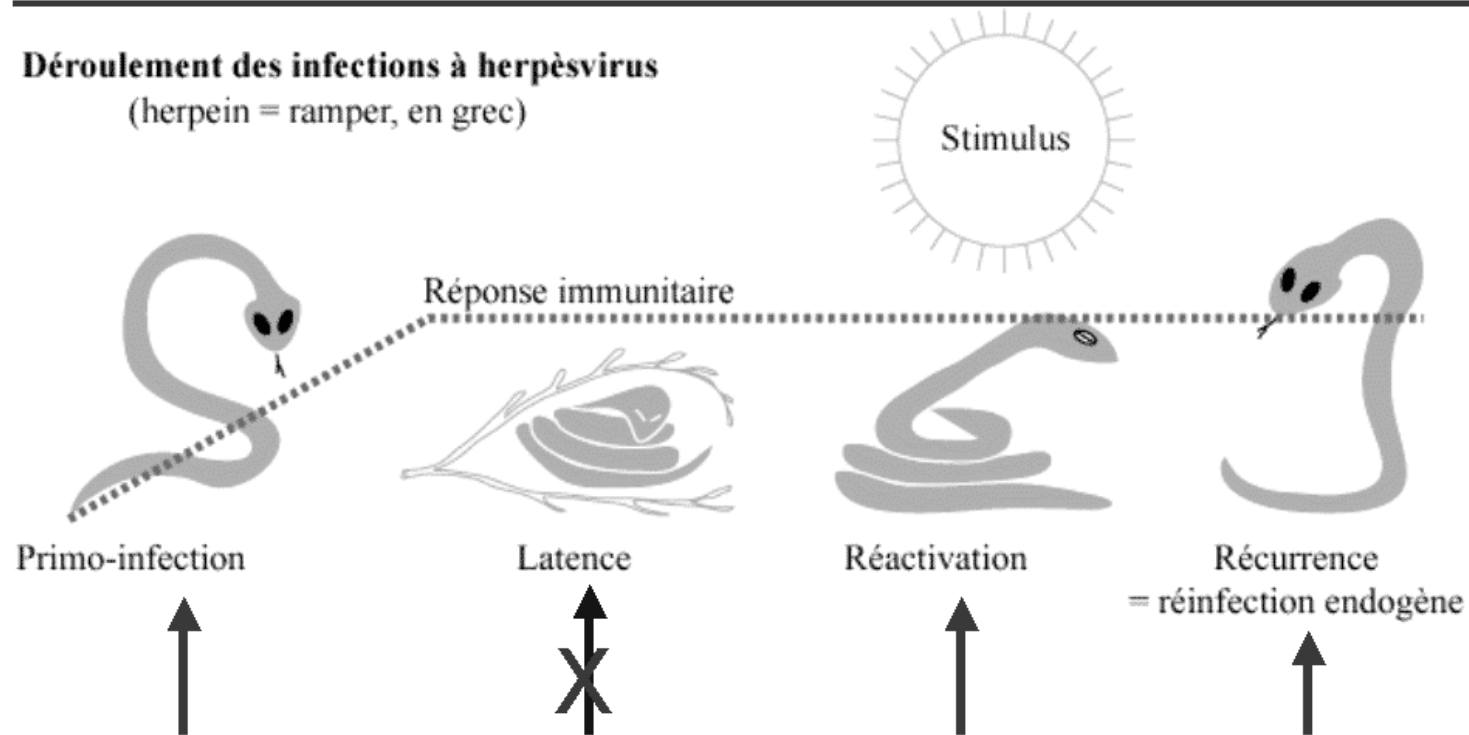
Infections virales à virus *Herpes*

<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)

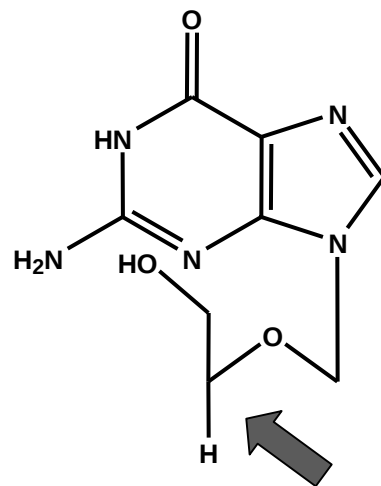
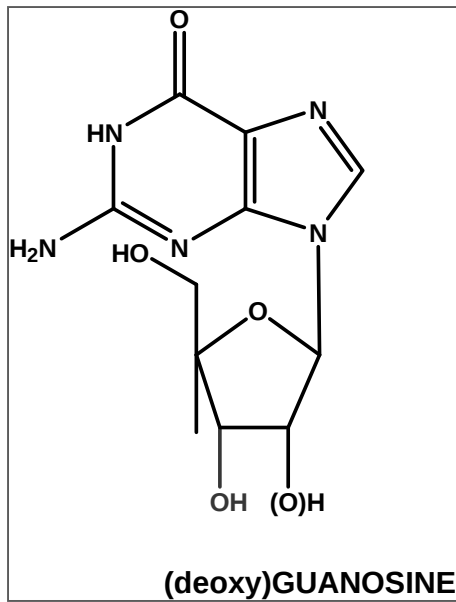
HSV5
cytomegalovirus (CMV)

(en développement)

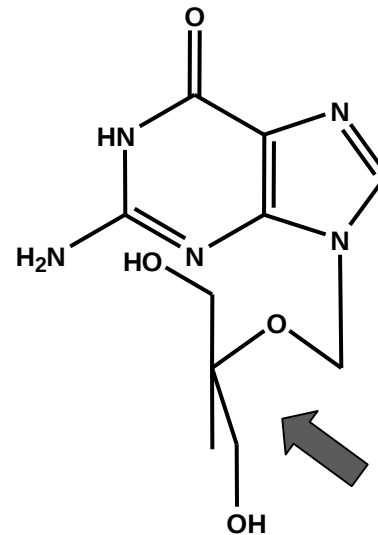
ganciclovir
foscarnet
cidofovir

Analogues des nucléosides

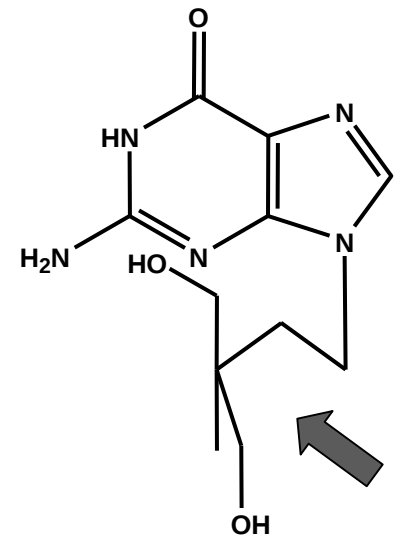
Structure chimique des analogues de guanosine



ACICLOVIR

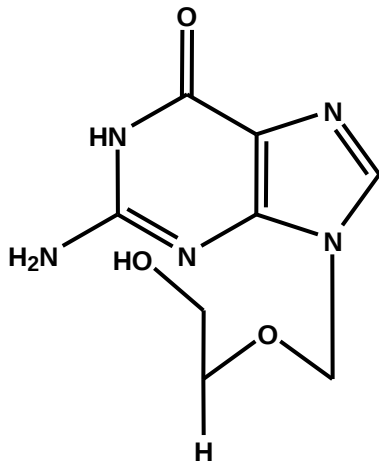


GANCICLOVIR

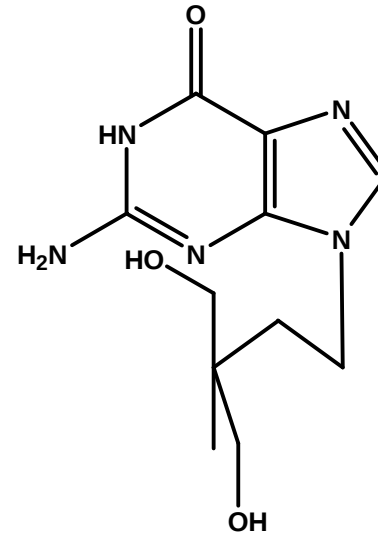


PENCICLOVIR

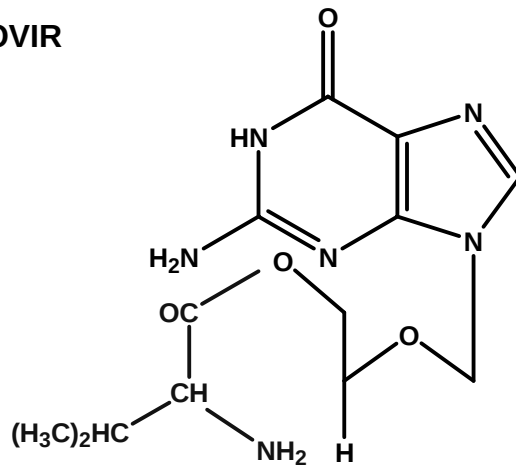
Prodrogues des analogues de guanosine



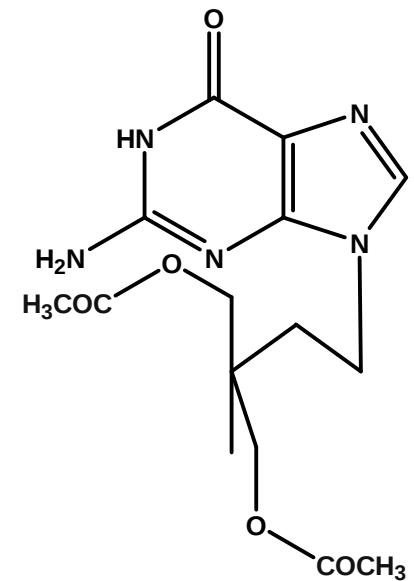
ACICLOVIR



PENCICLOVIR



VALACICLOVIR



FAMCICLOVIR

Virus *Herpes*

cycle infectieux

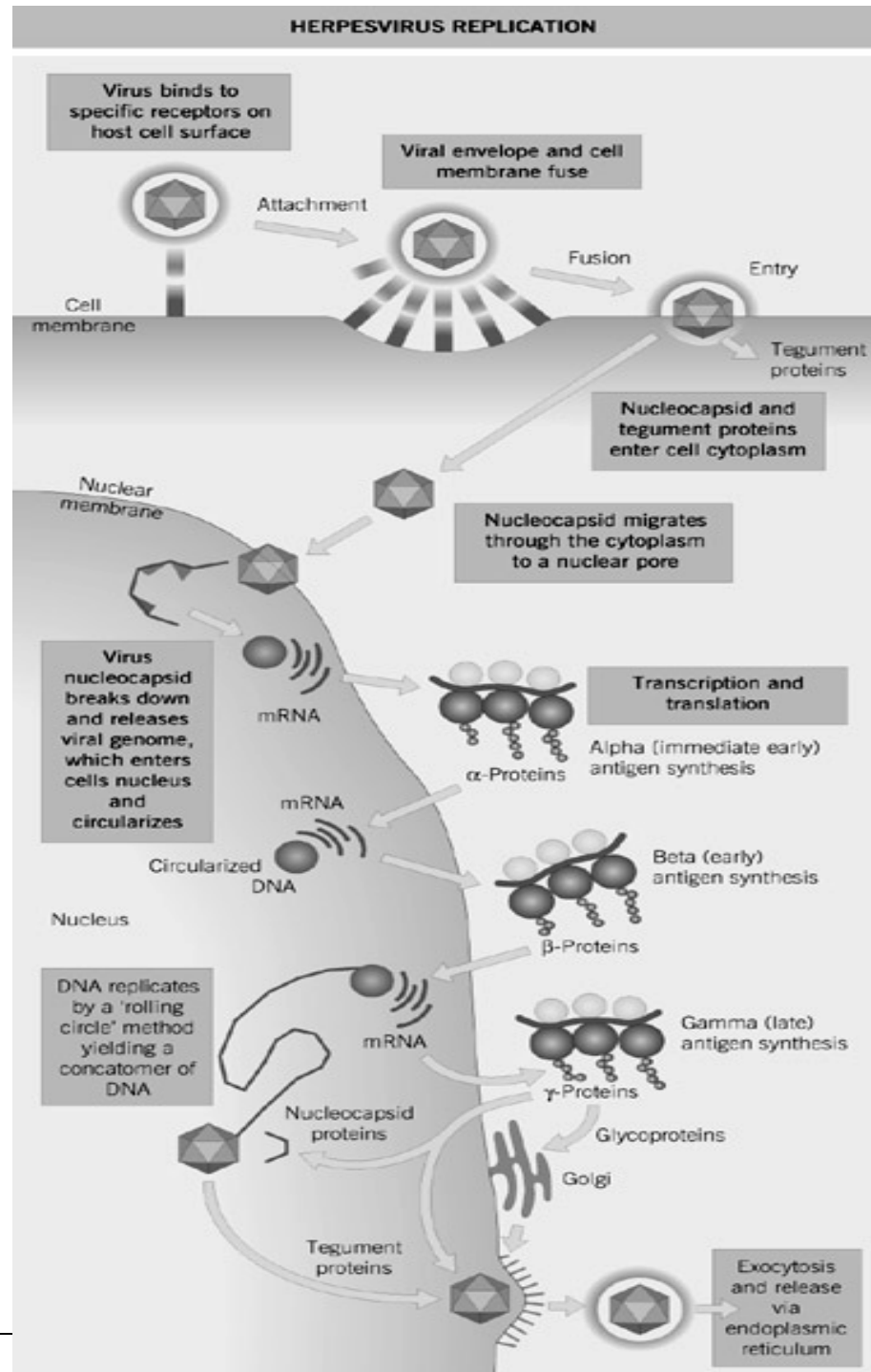
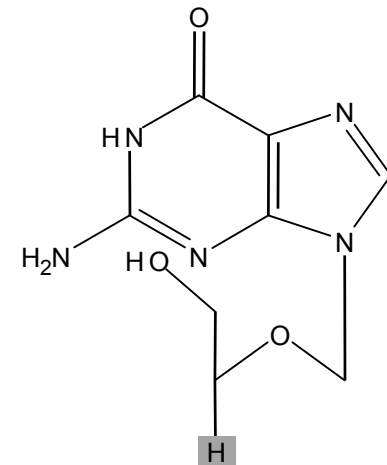
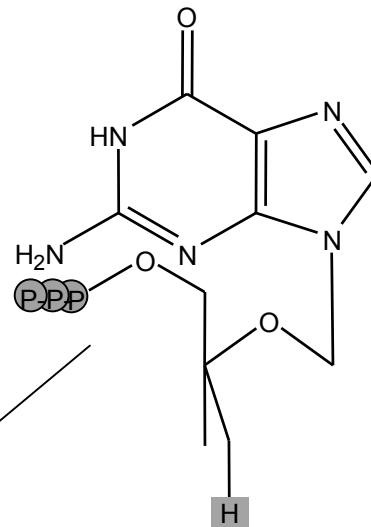


Diagram illustrating the structure of a DNA double helix, showing the sugar-phosphate backbone and base pairing. The top strand is labeled "Mode d" and the bottom strand is labeled "Mode c". The sugar-phosphate backbone is highlighted in grey. The diagram shows the 5' and 3' ends of the sugar, the phosphate group, and the base. The strands are connected by hydrogen bonds (represented by lines) between the bases.



ACICLOVIR

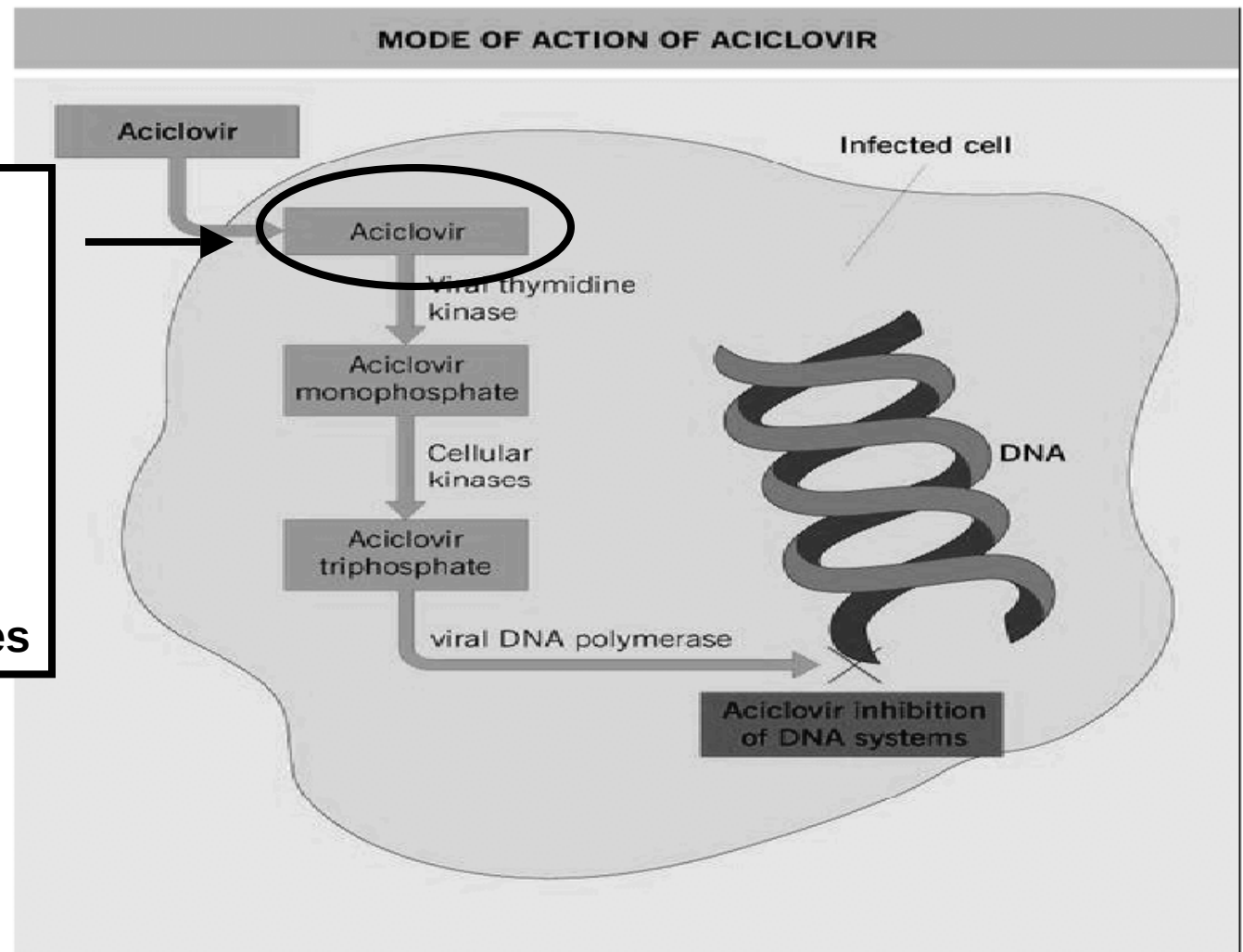
Aciclovir = analogue de guanosine

**Aciclovir = terminateur de chaîne
(bloque la synthèse des ac. nucléiques)**

Fixation d'un nouveau nucléotide impossible car absence d'OH en 3'

Activation des analogues de guanosine

**Enzyme virale
responsable
de la 1ère
phosphorylation**
↓
**activation
uniquement dans
les cellules infectées**



Infectious Diseases, by J. Cohen and W.G. Powderly

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)
mais durée d'action du penciclovir plus longue
(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)

Usage clinique des analogues de guanosine

Valaciclovir : *Herpes simplex* et *Varicella zoster*

Herpes simplex:

patient immunocompétent:

- infection primaire (labiale, cutanée, génitale): pas systématiquement
- récurrences des infections génitales

Varicella zoster:

patient immunocompétent:

- zona

Usages cliniques des analogues de guanosine

ganciclovir : CMV, HSV, VZV

indications limitées par la toxicité !

patient immunocompromis

infections à CMV

(rétinite, pneumonie, infections gastro-intestinales, systémiques)

ganciclovir : effets secondaires

- neutropénie réversible
- thrombocytopénie réversible
- troubles SNC (céphalées, agitation, hallucination, convulsion)

Usages cliniques des analogues de guanosine

(Penciclovir) / famciclovir: *Herpes simplex* et *Varicella zoster*

Herpes simplex:

patient immunocompétent:

- infection primaire génitale: pas systématiquement

Varicella zoster:

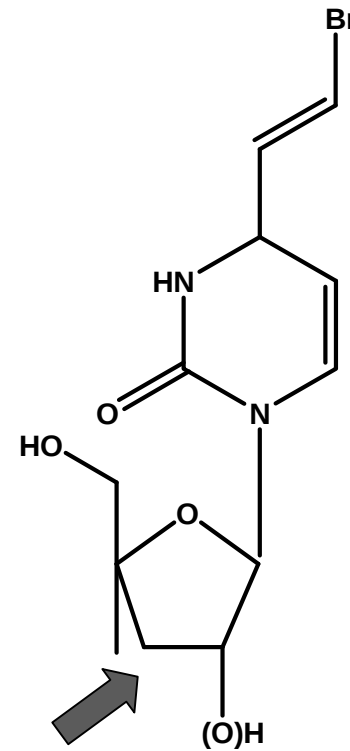
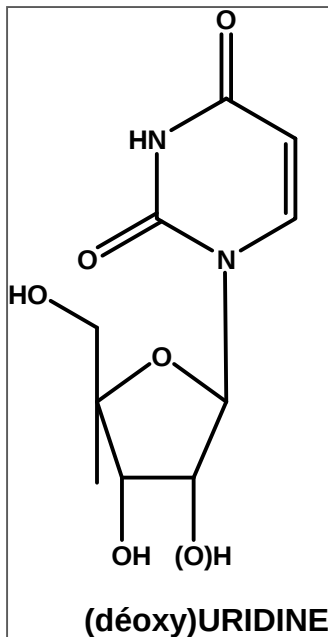
patient immunocompétent:

- zona

Famciclovir : effets secondaires

- troubles gastro-intestinaux par voie orale
- troubles SNC (céphalées)

Analogue de l'uridine



BRIVUDINE

(E)-5-(2-**Bromo**Vinyl)-2'-**Deoxy**Uridine

Propriétés de la brivudine

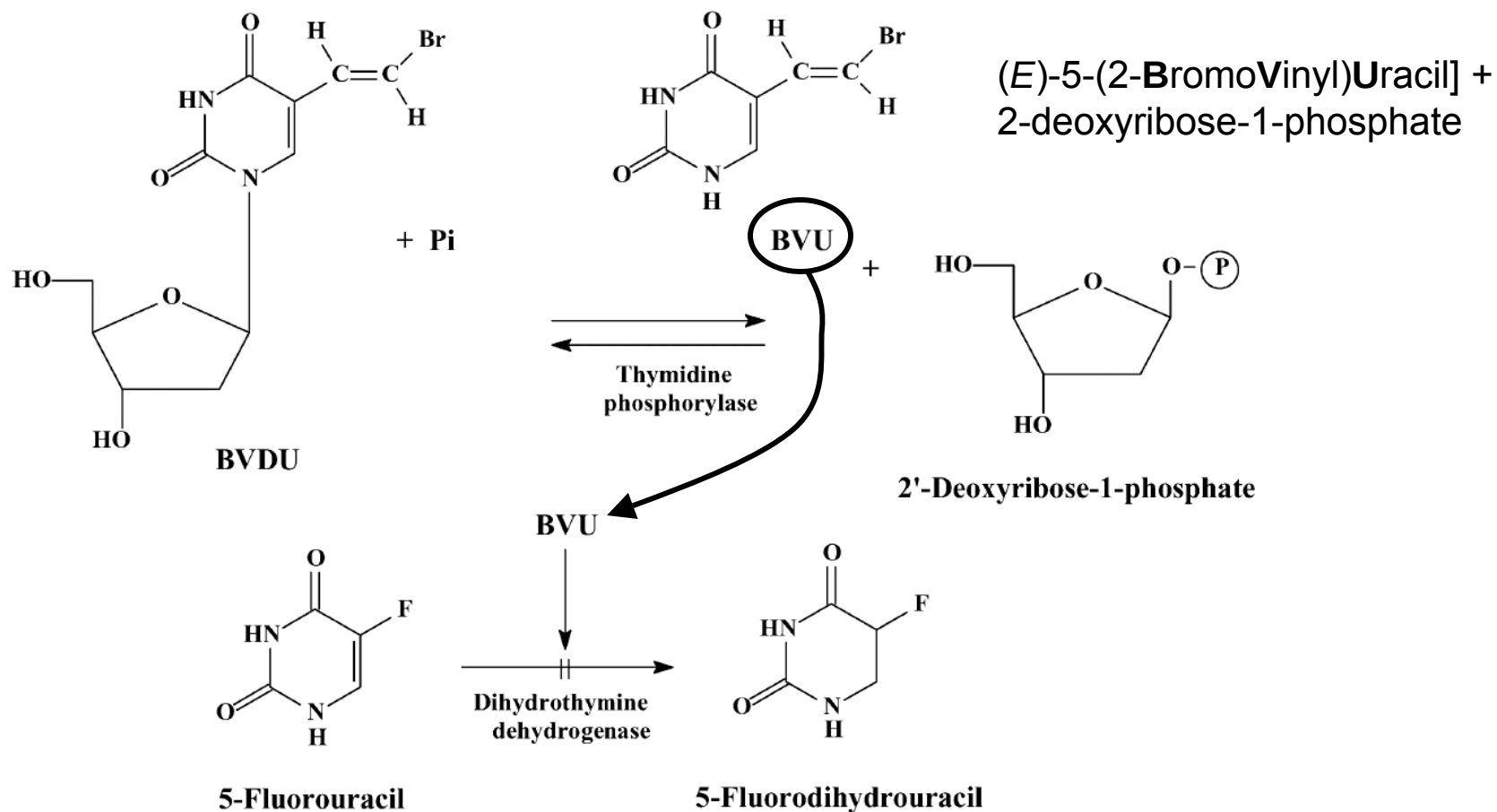
- Très active sur *Herpes zoster* et HSV-1 (pas sur HSV-2)
- Biodisponibilité de 30 % environ
- Métabolisme rapide en bromovinyluracile qui inhibe la dihydropyrimidine déshydrogénase
- Interaction médicamenteuse majeure:
CONTRE-INDICATION ABSOLUE d'utilisation concomitante de brivudine avec
 - le 5-fluorouracile (anti-tumoral), y compris ses préparations topiques (Efudix) et ses prodrogues (capecitabine, tegafur [antitumoraux])
 - la flucytosine (antifongique) et tout produit contenant une pyrimidine

Indications: Traitement précoce du zona aigu chez les adultes immunocompétents (ne pas utiliser si les manifestations cutanées sont déjà totalement développées).

Propriétés de la brivudine

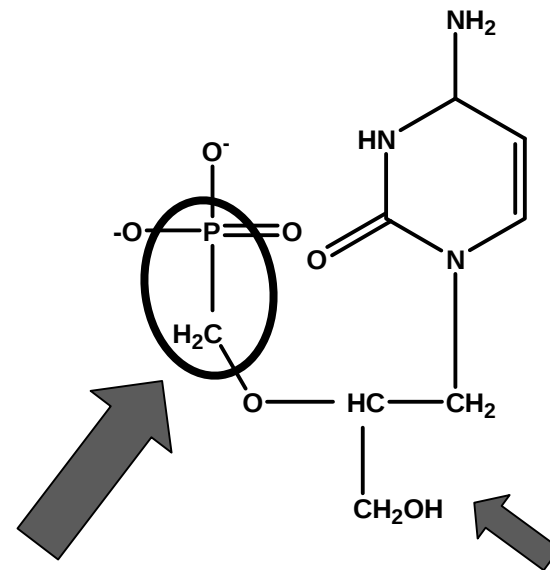
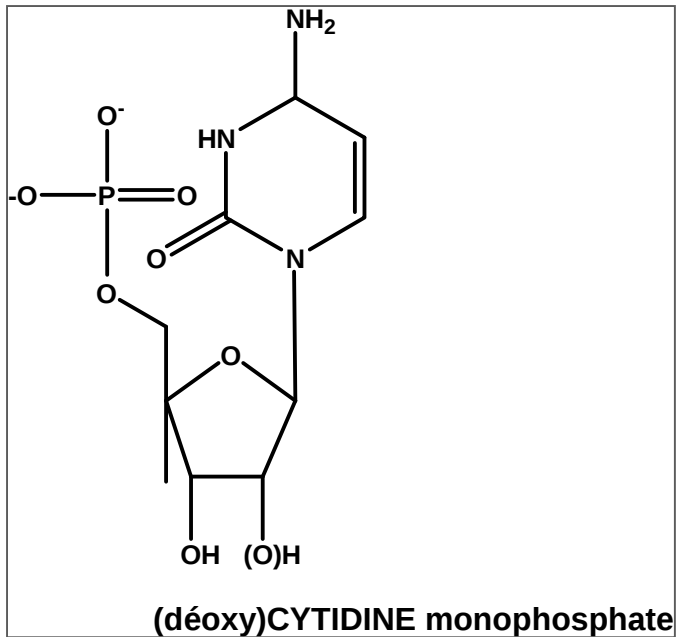
inhibition de la dihydropyrimidine déshydrogénase

E. De. Clercq/Biochemical Pharmacology 68 (2004) 2301–2315



Degradation of BVDU to BVU by thymidine phosphorylase and inhibition of the degradation of 5-fluorouracil by BVU.

Analogue (original) de la cytidine



**Phosphonate
stable**

CIDOFOVIR

Propriétés du cidofovir

- **activation par diphosphorylation**
- **actif sur HSV 1 et 2, VZV, CMV, EBV, papillomavirus**
- **longue demi-vie intracellulaire**

Usage clinique du cidofovir

Indications

limitées car

- médicament très récent
- administration strictement intraveineuse
- co-administration avec du probénécide pour minimiser la toxicité rénale [inhibition de l'accumulation dans les cellules tubulaires proximales à partir du pôle basolatéral)

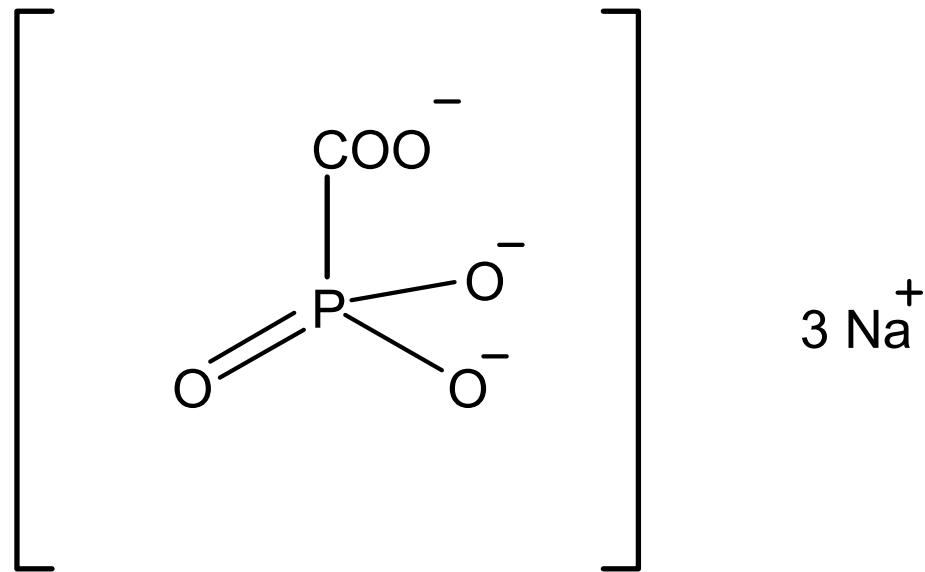
*En alternative pour le traitement de la rétinite à CMV
chez les patients immunodéprimés sans insuffisance rénale*

Effets secondaires:

néphrotoxicité et neutropénie

Analogue du pyrophosphate

Structure chimique du foscarnet



3 Na⁺

FOSCARNET

Analogue du pyrophosphate

Propriétés du foscarnet

- inhibiteur de l'ADN polymérase des virus herpes
de la transcriptase inverse du VIH
- actif sur HSV 1 et 2, VZV, CMV, VIH
- effet additif ou synergique en association
avec d'autres antiviraux
- pas de résistance croisée avec les autres antiviraux

Usage clinique du foscarnet

Effets secondaires:

- toxicité rénale réversible, potentialisée en association avec d'autres néphrotoxiques
- toxicité sur le SNC (céphalées, convulsions, irritabilité)
- intolérance digestive
- anémie
- troubles électrolytiques

Usage clinique du foscarnet

- rétinite à CMV chez les patients immunodéprimés
- infections à CMV du tractus gastro-intestinal
- infections à virus herpes résistantes à l'aciclovir