



MEDICAMENTS ANTI-HERPETIQUES

Enseignant : F. Van Bambeke

FARM2129 – année 2007-2008

03/04/2008

FARM2129 - Antiherpétiques

1

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

03/04/2008

FARM2129 - Antiherpétiques

2

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

03/04/2008

FARM2129 - Antiherpétiques

3

Pathologies causées par les virus herpes

Herpes labial



03/04/2008

FARM2129 - Antiherpétiques

4

Pathologies causées par les virus herpes

varicelle



03/04/2008

FARM2129 - Antiherpétiques

5

Pathologies causées par les virus herpes

zona



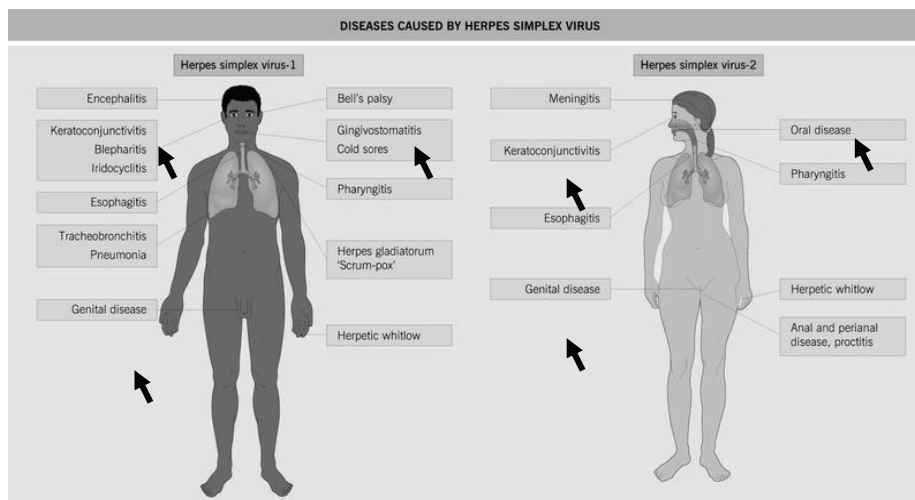
A classical pattern for shingles. The infection follows a nerve root from the spine, along a rib, to the front of the chest. The area innervated by the nerve is called a "dermatome".

03/04/2008

FARM2129 - Antiherpétiques

6

Pathologies causées par le virus *Herpes simplex*



03/04/2008

FARM2129 - Antiherpétiques

7

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 (Sarcoid's syndrome) (KSHV)	orale, génitale	lymphocytes monocytes

03/04/2008

FARM2129 - Antiherpétiques

8

Traitement des infections à virus *Herpes*

Virus Herpes

genre de virus

vaccin

médicaments

HSV1
simplex

(en développement)

aciclovir
famciclovir
valaciclovir
foscarnet

HSV2
simplex

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

03/04/2008

FARM2129 - Antiherpétiques

9

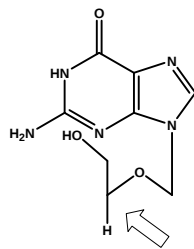
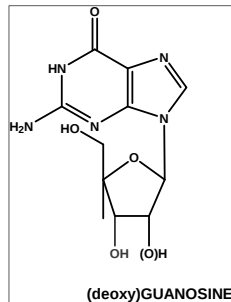
Analogues des nucléosides

03/04/2008

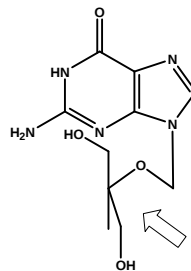
FARM2129 - Antiherpétiques

10

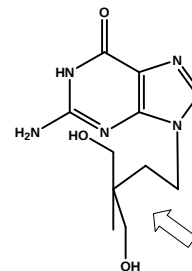
Structure chimique des analogues de guanosine



ACICLOVIR



GANCICLOVIR



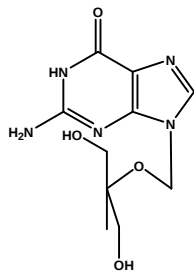
PENCICLOVIR

03/04/2008

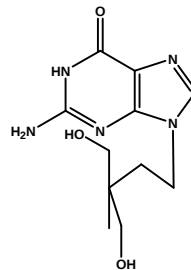
FARM2129 - Antiherpétiques

11

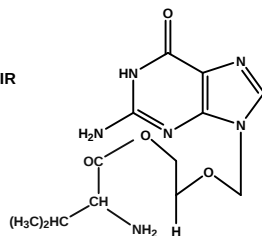
Prodrogues des analogues de guanosine



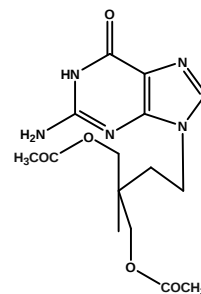
GANCICLOVIR



PENCICLOVIR



VALACICLOVIR



FAMCICLOVIR

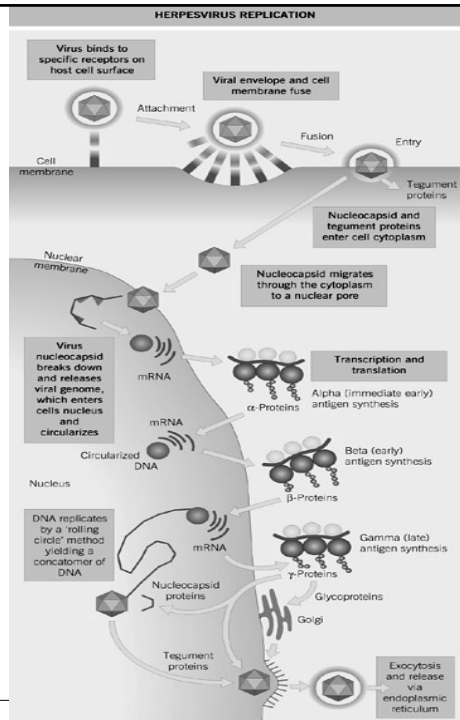
03/04/2008

FARM2129 - Antiherpétiques

12

Virus Herpes

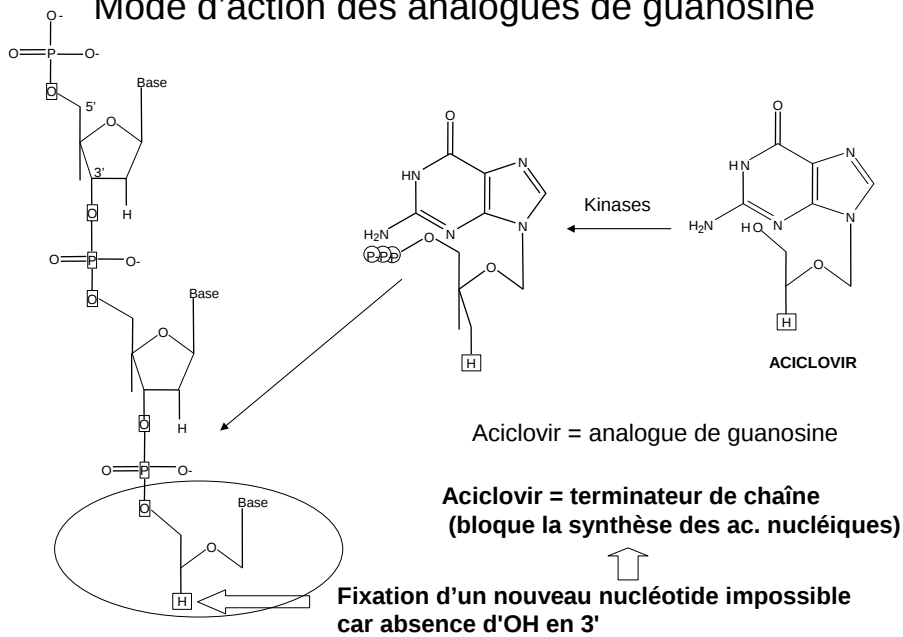
cycle infectieux



03/04/2008

13

Mode d'action des analogues de guanosine

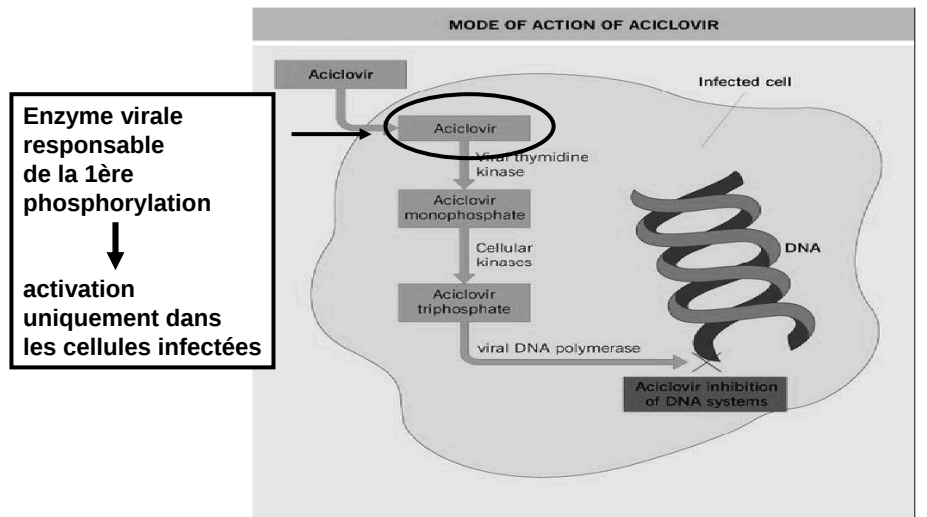


03/04/2008

FARM2129 - Antiherpétiques

14

Activation des analogues de guanosine



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

03/04/2008

FARM2129 - Antiherpétiques

15

Résistance aux analogues de guanosine

- constitutive ou inducible
- 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)

03/04/2008

FARM2129 - Antiherpétiques

16

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)

03/04/2008

FARM2129 - Antiherpétiques

17

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

03/04/2008

FARM2129 - Antiherpétiques

18

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)

03/04/2008

FARM2129 - Antiherpétiques

19

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

03/04/2008

FARM2129 - Antiherpétiques

20

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)

03/04/2008

FARM2129 - Antiherpétiques

21

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

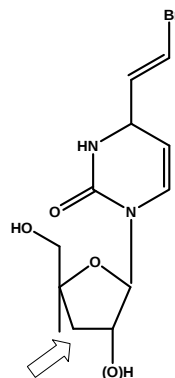
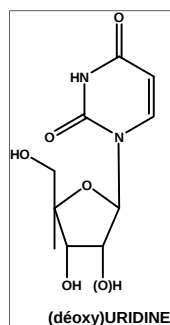
- troubles gastro-intestinaux par voie orale
- troubles SNC (céphalées)

03/04/2008

FARM2129 - Antiherpétiques

22

Analogue de l'uridine



BRIVUDINE

03/04/2008

FARM2129 - Antiherpétiques

23

Propriétés de la brivudine

- Très active sur *Herpes zoster* et HSV-1 (pas sur HSV-2)
 - Biodisponibilité de 30 % environ
 - Métabolisme rapide en bromovinyluracile par la dihydropyrimidine déshydrogénase
 - Interaction médicamenteuse majeure:
CONTRE-INDICATION ABSOLUE d'utilisation concomitante de brivudine avec
 - le 5-fluorouracile (anti-tumoral), en ce 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).

03/04/2008

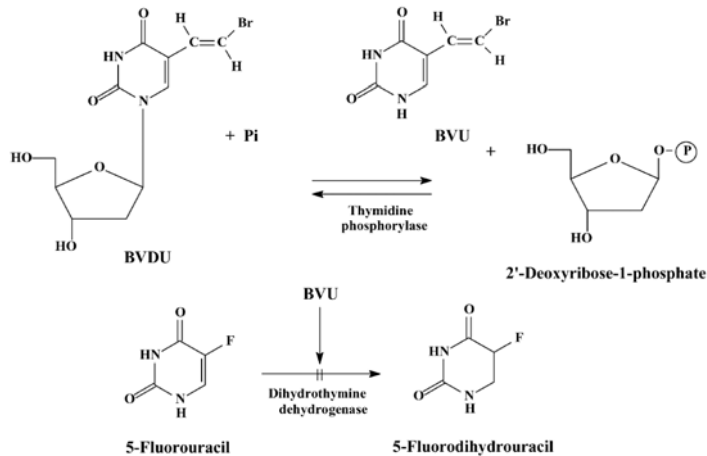
FARM2129 - Antiherpétiques

24

Propriétés de la brivudine

inhibition de la dihydropyrimidine déshydrogénase

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



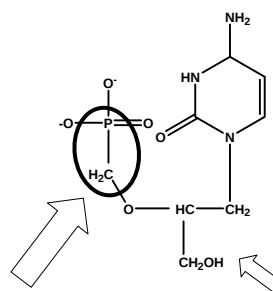
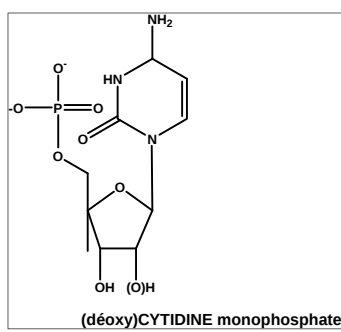
Degradation of BVDU to BVU by thymidine phosphorylase and inhibition of the degradation of 5-fluorouracil by BVU.

03/04/2008

FARM2129 - Antiherpétiques

25

Analogue (original) de la cytidine



Phosphonate
stable

CIDOFOVIR

03/04/2008

FARM2129 - Antiherpétiques

26

Propriétés du cidofovir

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

03/04/2008

FARM2129 - Antiherpétiques

27

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

03/04/2008

FARM2129 - Antiherpétiques

28

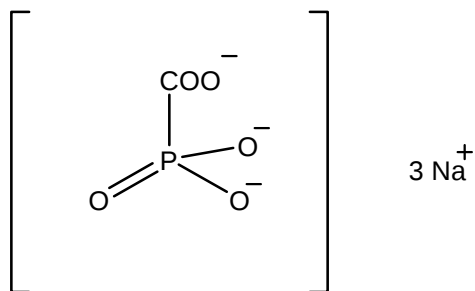
Analogue du pyrophosphate

03/04/2008

FARM2129 - Antiherpétiques

29

Structure chimique du foscarnet



FOSCARNET

Analogue du pyrophosphate

03/04/2008

FARM2129 - Antiherpétiques

30

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

03/04/2008

FARM2129 - Antiherpétiques

31

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

03/04/2008

FARM2129 - Antiherpétiques

32

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