

Pharmacologie des principaux anti-herpétiques et pharmacothérapie des infections à virus herpes

Antiherpétiques - année 2007

1

Voies d'infections 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, cœur, glandes sécrétoires fluides biologiques

Antiherpétiques - année 2007

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

Antitherpétiques - année 2007

3

Pathologies causées par les virus herpes

Herpes labial



Antitherpétiques - année 2007

4

Pathologies causées par les virus herpes

varicelle



Antitherpétiques - année 2007

5

Pathologies causées par les virus herpes

zona

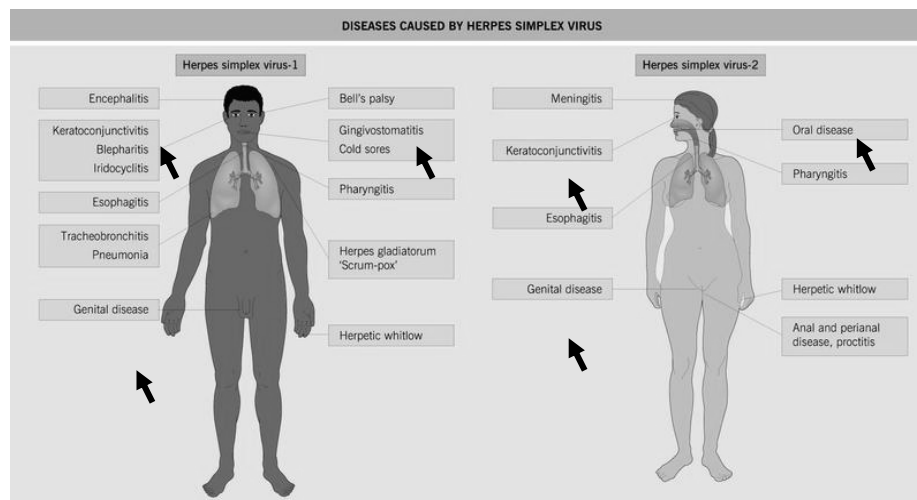


A classical pattern for shingles. The infection follows a nerve root from the spine, along a rib, to the front of the chest. The area innervated by the nerve is called a "dermatome".

Antitherpétiques - année 2007

6

Pathologies causées par le virus *Herpes simplex*



Antitherpétiques - année 2007

7

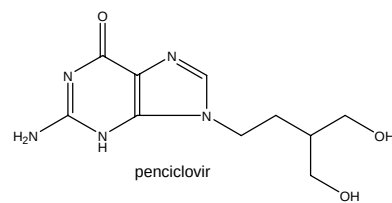
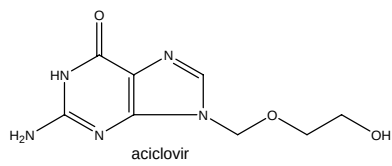
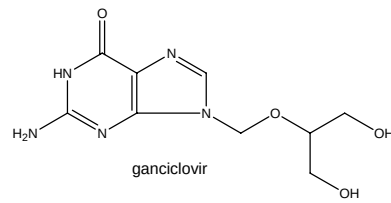
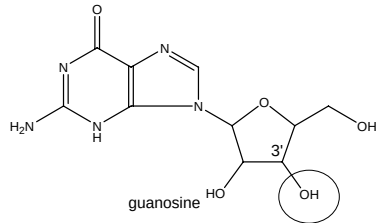
Infections virales à virus *Herpes*

<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 (Sarcoli's syndrome) (KSHV)	orale, génitale	lymphocytes monocytes

Antitherpétiques - année 2007

8

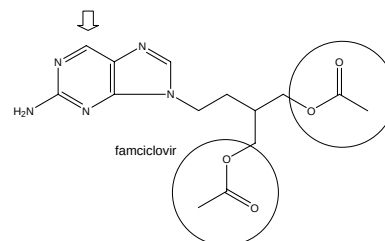
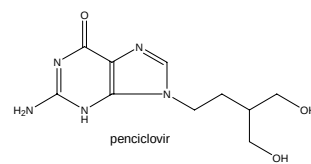
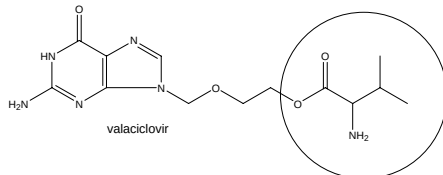
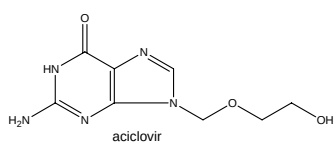
Structure chimique des analogues de guanosine



Antitherpétiques - année 2007

9

Prodrogues des analogues de guanosine

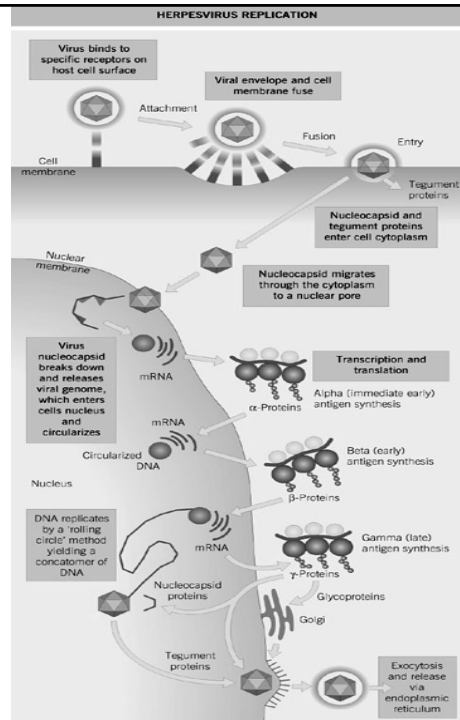


Antitherpétiques - année 2007

10

Virus Herpes

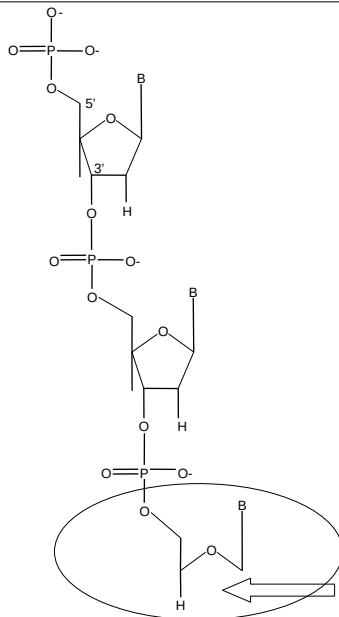
cycle infectieux



Antihépatiques - année 2007

11

Mode d'action des analogues de guanosine



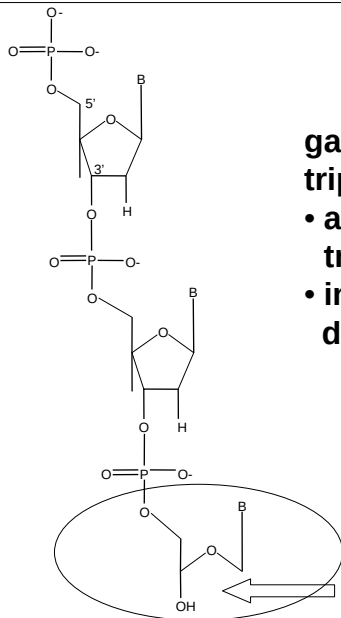
**Aciclovir = terminateur de chaîne
(synthèse des acides nucléiques)**

Fixation d'un nouveau nucléotide impossible

Antihépatiques - année 2007

12

Mode d'action des analogues de guanosine



**ganciclovir, penciclovir
triphosphorylés:**

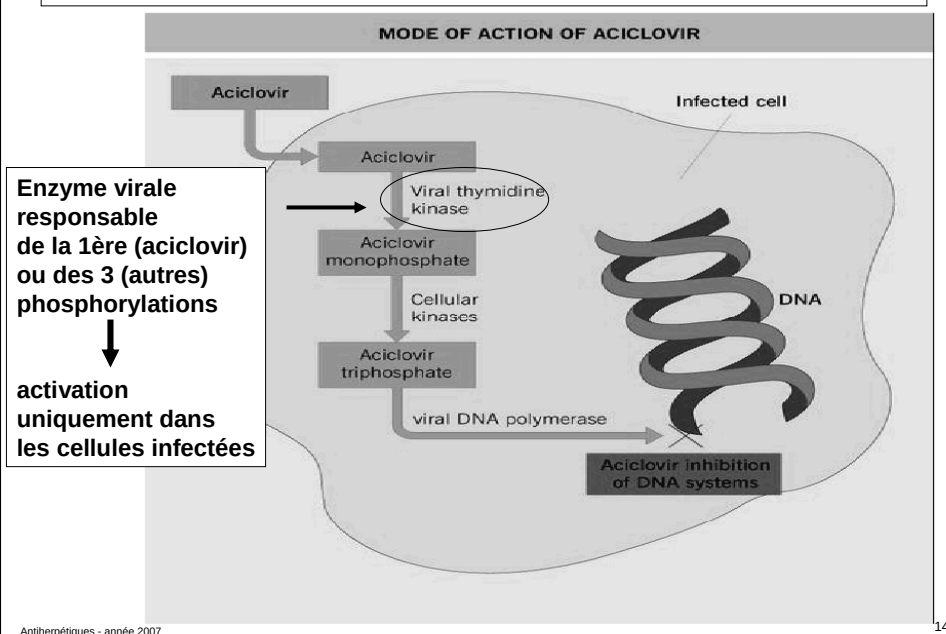
- analogues de déoxyguanosine triphosphate
- inhibiteurs compétitifs de l'ADN polymérase virale

Elongation de l'ADN perturbée

Antitherpétiques - année 2007

13

Activation des analogues de guanosine



Antitherpétiques - année 2007

14

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 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

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

Usaged 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)

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:

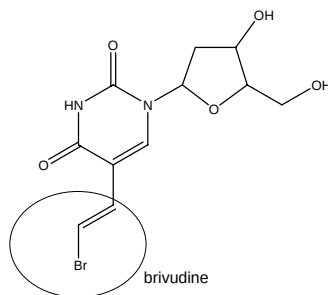
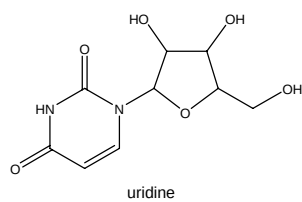
patient immunocompétent:

- zona

Famciclovir : effets secondaires

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

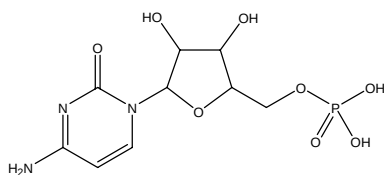
Analogue de l'uridine



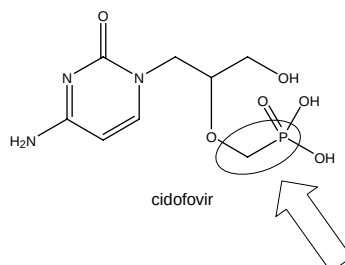
Propriétés de la brivudine

- 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]) et la flucytosine (antifongique) et tout produit contenant une pyrimidine (inhibition de la dihydropyrimidine déshydrogénase)
- Indications: Traitement précoce du zona aigu chez les adultes immunocompétents (ne pas utiliser si les manifestations cutanées sont déjà totalement développées).

Analogue (original) de la cytidine



cytidine monophosphate



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

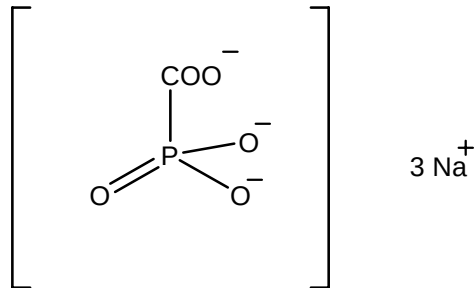
- médicament très récent
- administration strictement intraveineuse
- co-administration avec du probénécide pour minimiser la toxicité rénale [inhibition de l'accumulation dans les cellules tubulaires proximales à partir du pôle basolatéral]

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

Effets secondaires:

néphrotoxicité et neutropénie

Structure chimique du foscarnet



FOSCARNET

Analogue du pyrophosphate

Antitherpétiques - année 2007

27

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

Antitherpétiques - année 2007

28

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

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

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