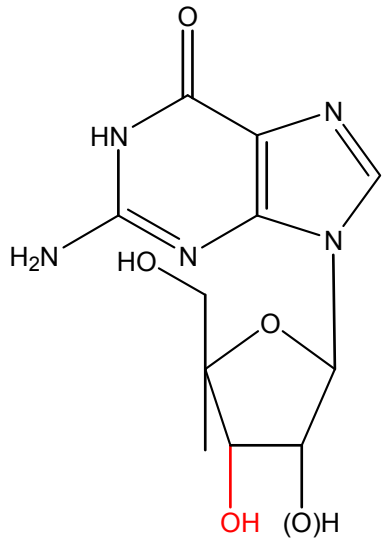
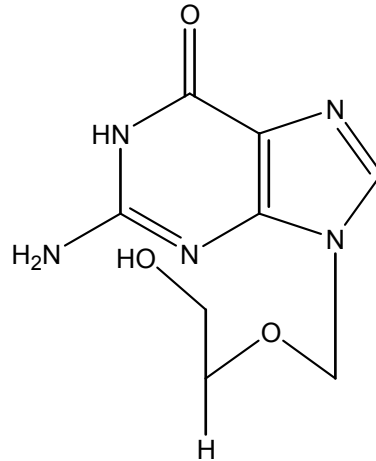


Pharmacologie
des principaux
anti-herpétiques et
pharmacothérapie des
infections à virus herpes

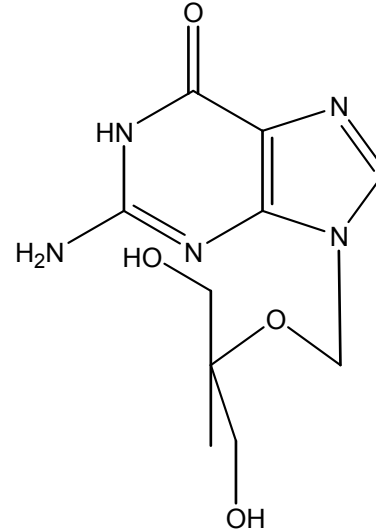
Structure chimique des analogues de guanosine



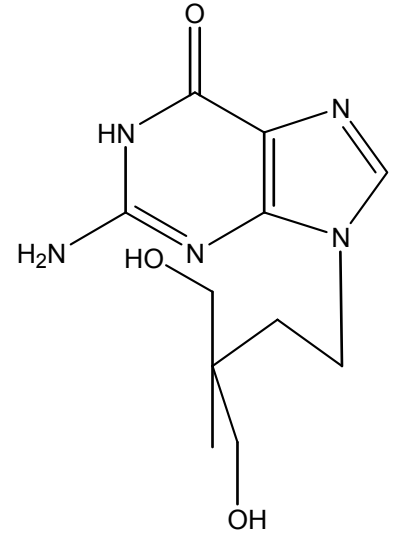
(deoxy)GUANOSINE



ACICLOVIR

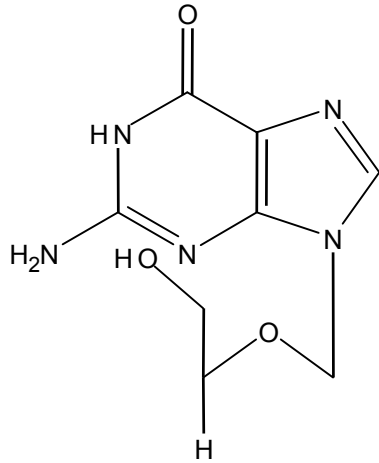


GANCICLOVIR

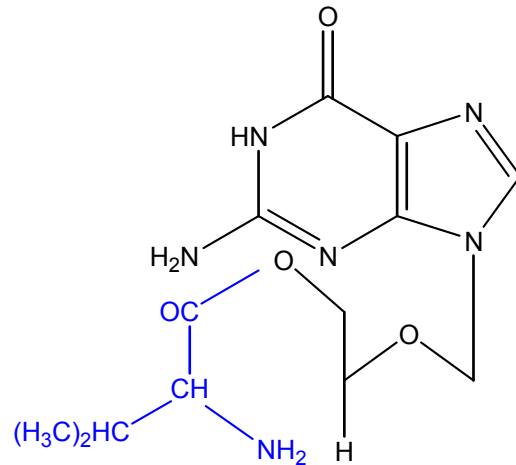


PENCICLOVIR

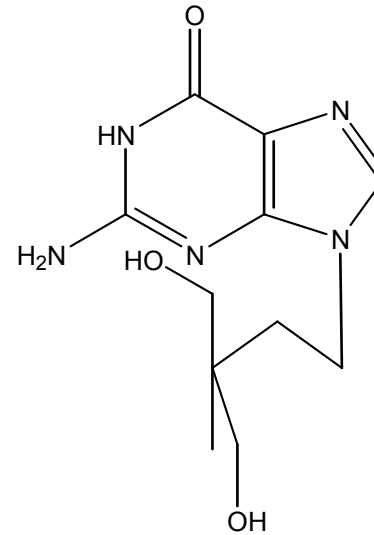
Prodrogues des analogues de guanosine



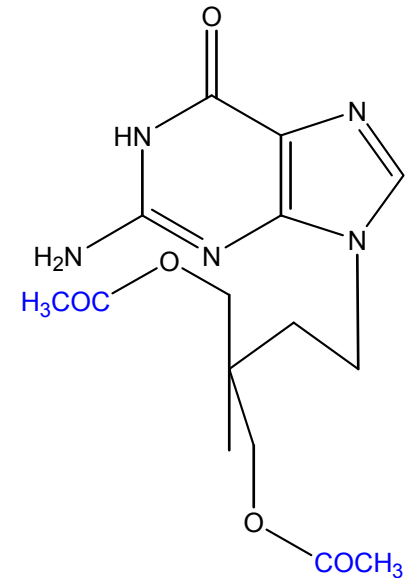
ACICLOVIR



VALACICLOVIR



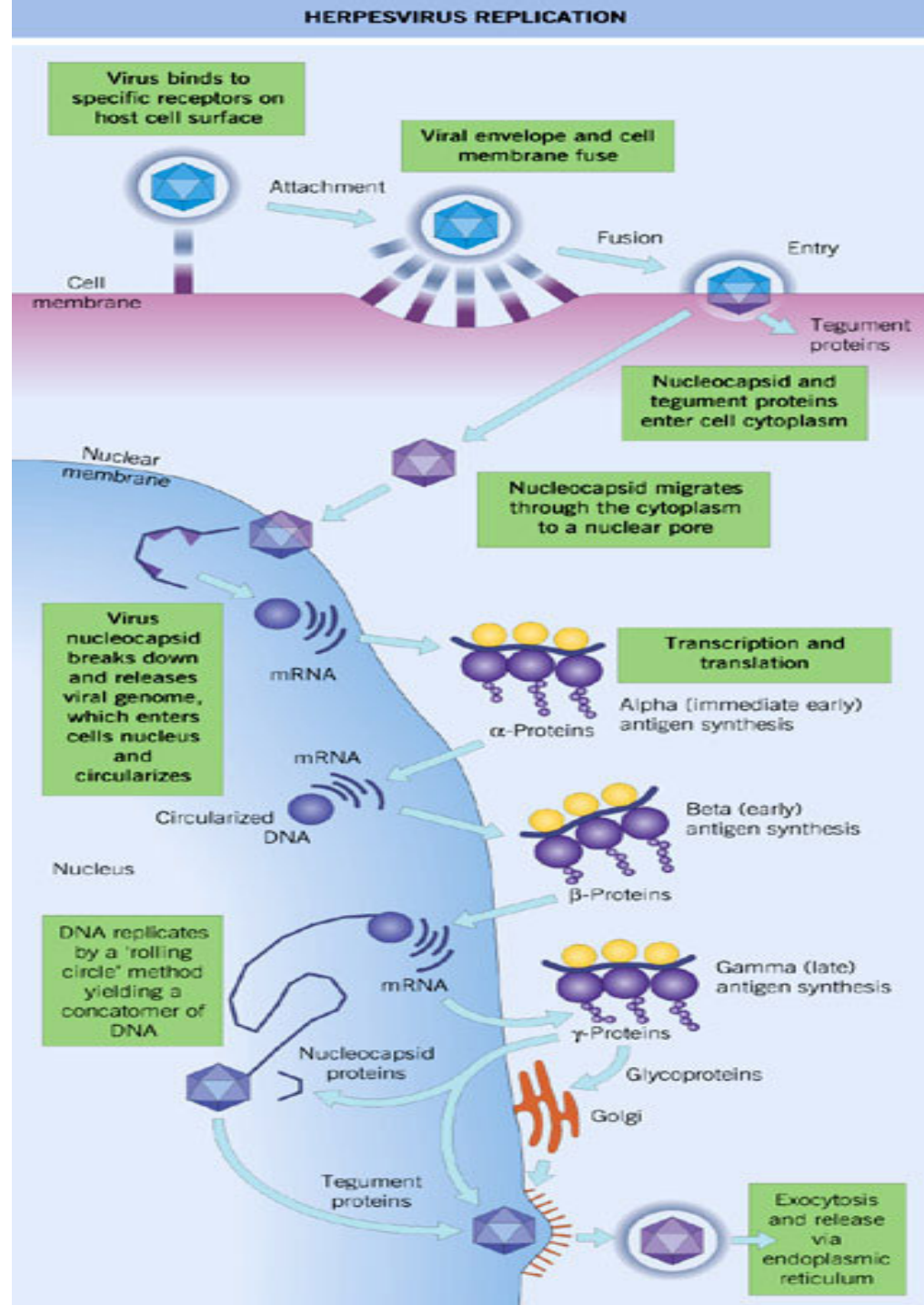
PENCICLOVIR



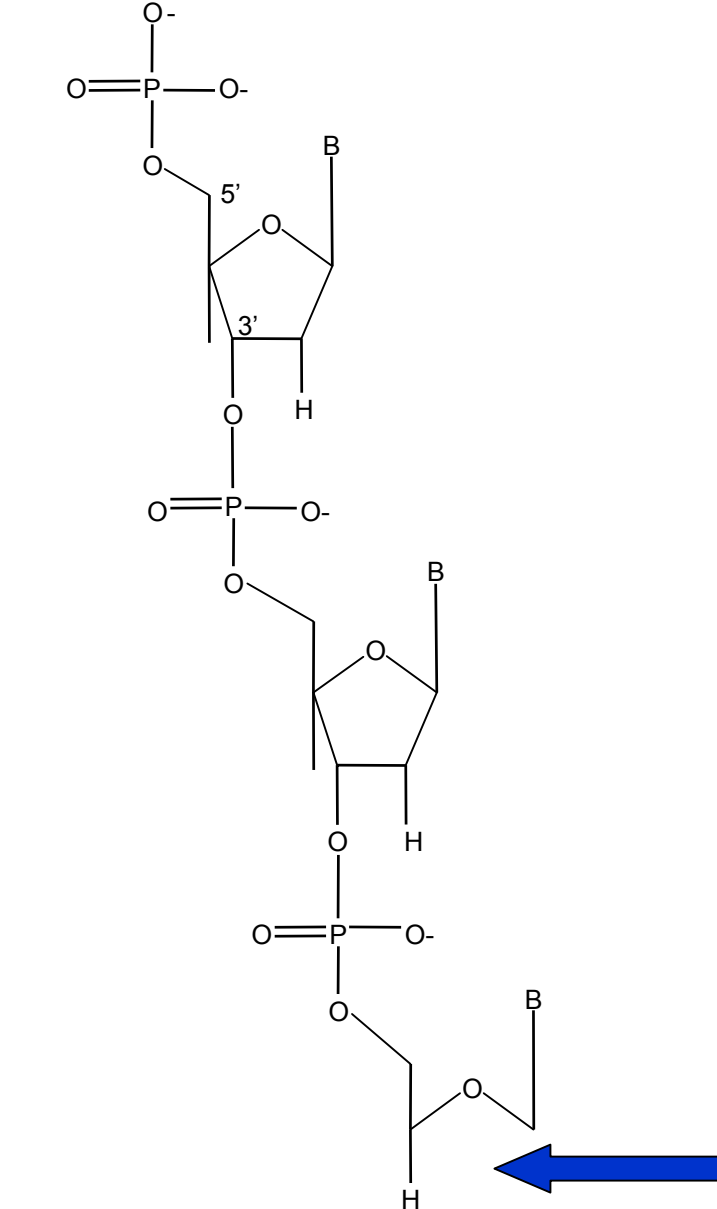
FAMCICLOVIR

Virus Herpes

cycle infectieux



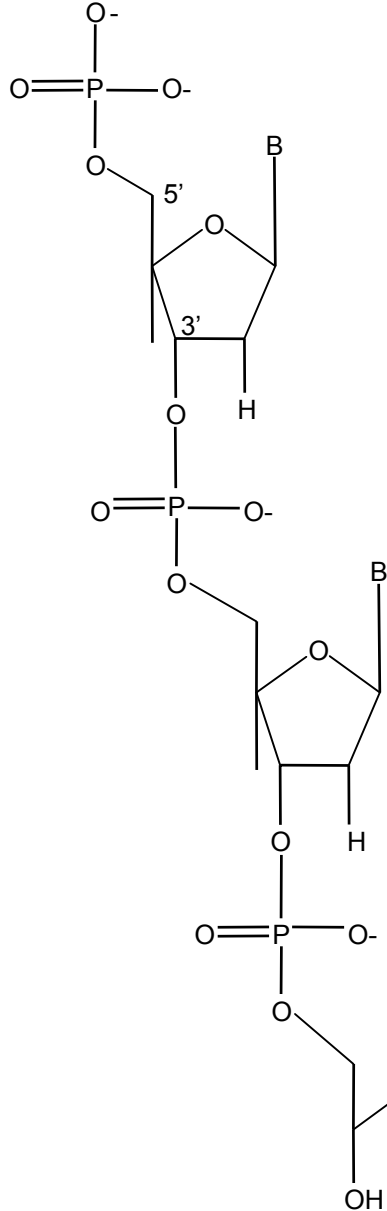
Mode d'action des analogues de guanosine



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

Fixation d'un nouveau nucléotide impossible

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

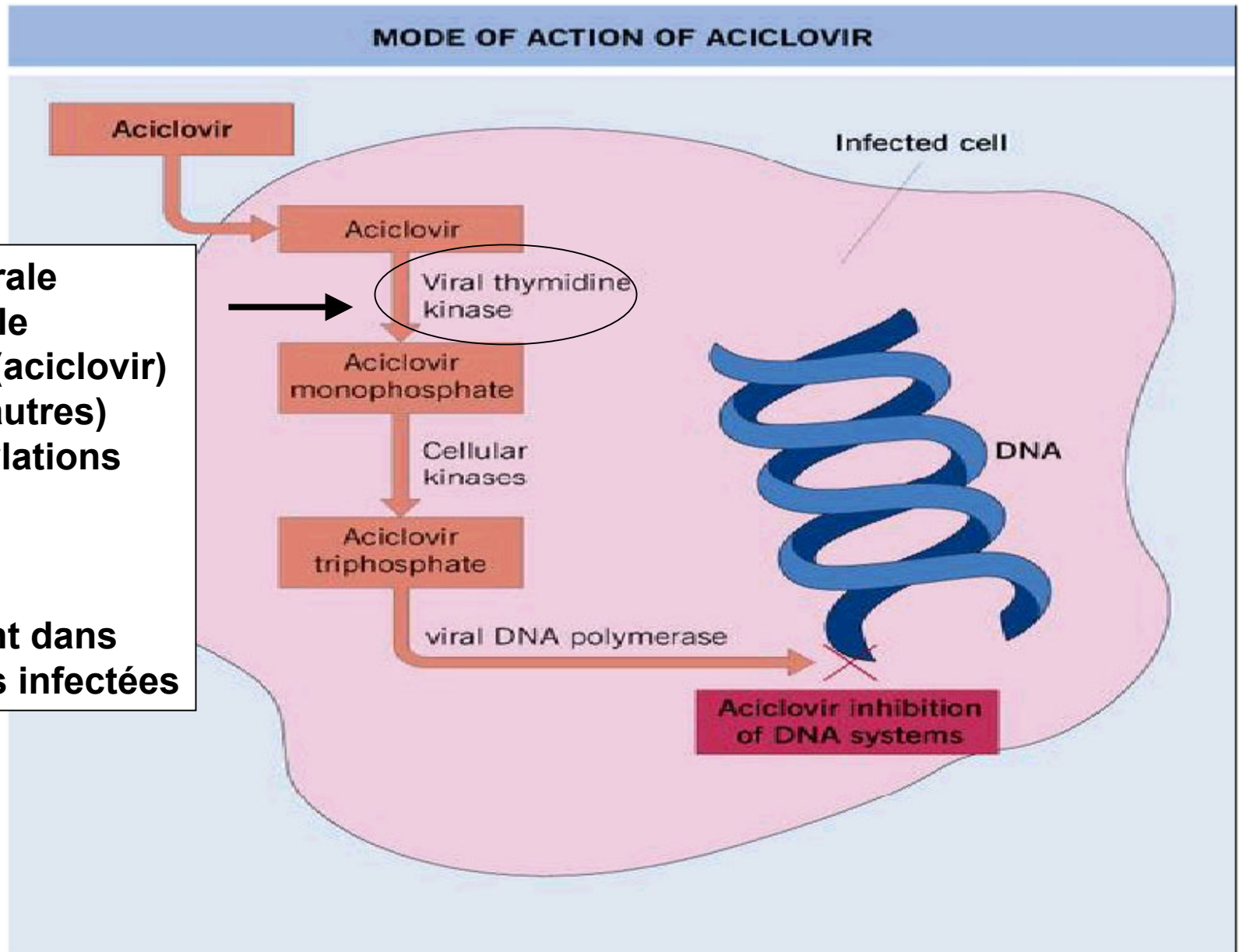
Activation des analogues de guanosine

MODE OF ACTION OF ACICLOVIR

**Enzyme virale
responsable
de la 1ère (aciclovir)
ou des 3 (autres)
phosphorylations**

↓

**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)

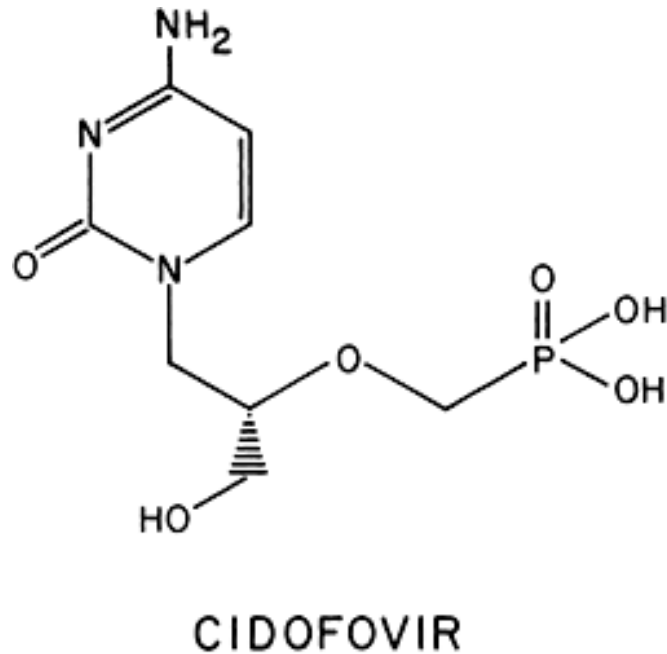
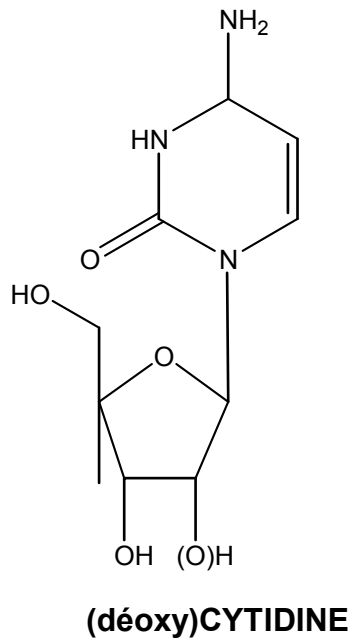
Pharmacocinétique des analogues de guanosine

- **absorption orale faible**
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)

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 Ebstein 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

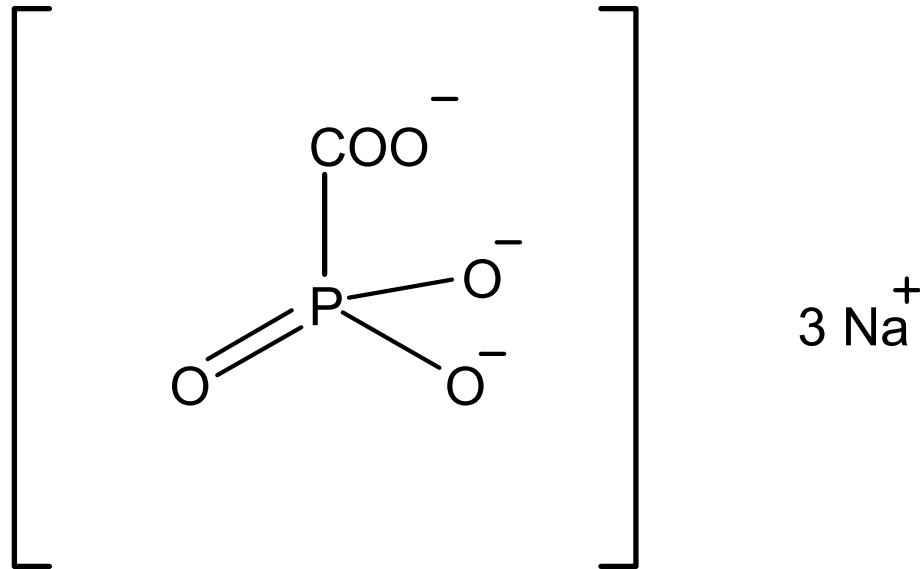
Structure chimique d'un analogue de cytidine



Propriétés du cidofovir

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

Structure chimique du foscarnet



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**

Voies d'infections par les virus herpes

pathogénicité des virus herpes

HSV1-2	cellules épithéliales
HSV3 (VZV)	syst. respiratoire syst. lymphatique syst. réticuloendothélial peau → VARICELLE
HSV4 (EBV)	salive tissus lymphatiques sang lymphocytes
HSV5 (CMV)	lymphocytes, monocytes rein, cœur, 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

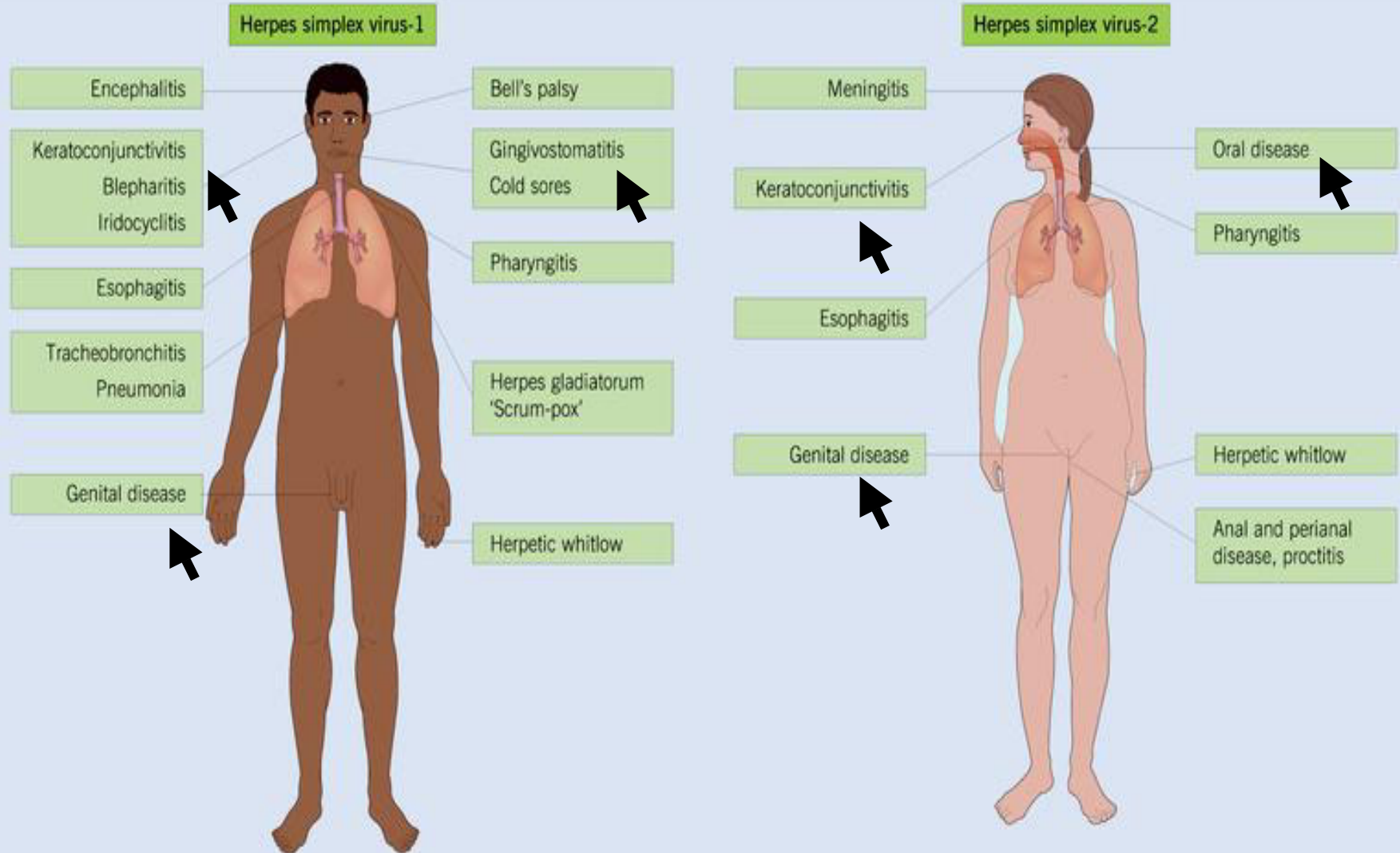
zona



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

DISEASES CAUSED BY HERPES SIMPLEX VIRUS



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

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)

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)

Usage clinique du cidofovir

Indications (limitées car médicament très récent):

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

Effets secondaires:

néphrotoxicité et neutropénie

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

<u>genre de virus</u>	<u>vaccin</u>	<u>médicaments</u>
HSV1 simplex		aciclovir famciclovir valaciclovir foscarnet
HSV2 simplex	(en développement)	aciclovir famciclovir valaciclovir foscarnet
HSV3 varicella zoster (VZV)	+	aciclovir famciclovir valaciclovir
HSV4 Ebstein Barr (EBV)	(en développement)	
HSV5 cytomegalovirus (CMV)	(en développement)	ganciclovir foscarnet cidofovir