

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

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, 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

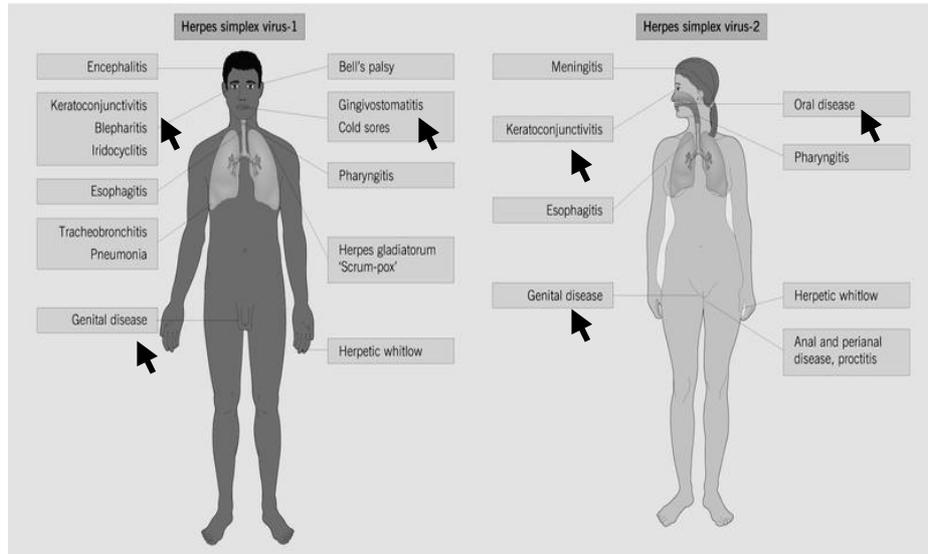
zona



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

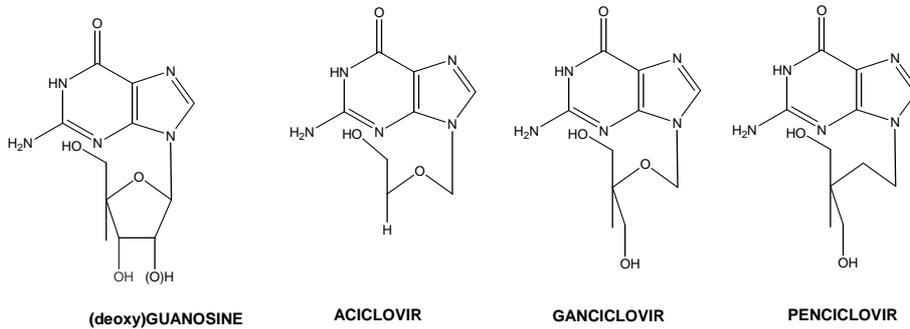
DISEASES CAUSED BY HERPES SIMPLEX VIRUS



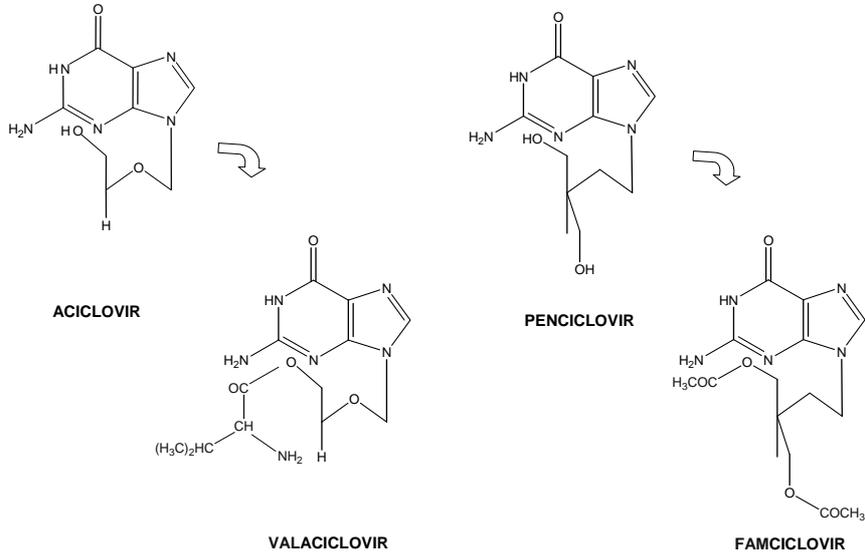
Infections virales à virus herpes

| <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 |

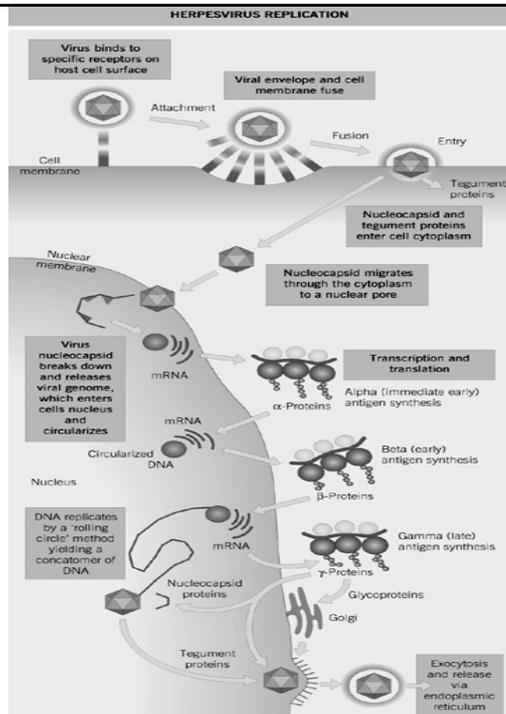
Structure chimique des analogues de guanosine



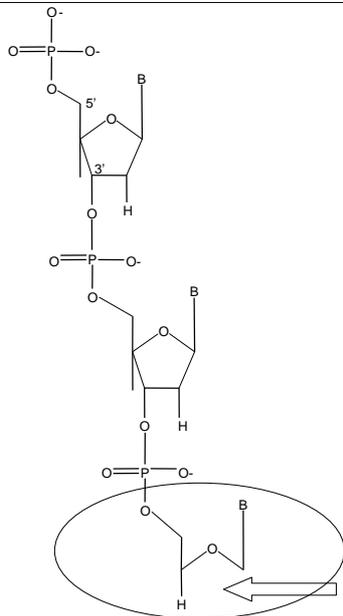
Prodrogues des analogues de guanosine



Virus Herpes cycle infectieux



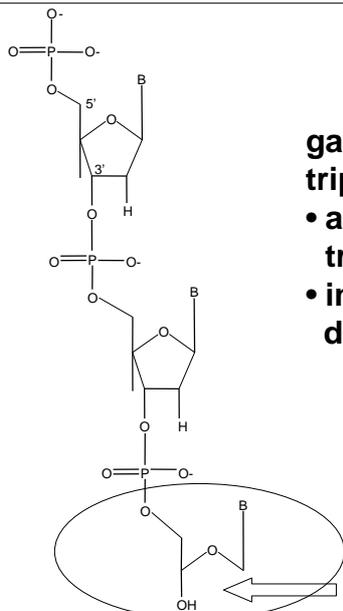
Mode d'action des analogues de guanosine



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

Fixation d'un nouveau nucléotide impossible

Mode d'action des analogues de guanosine

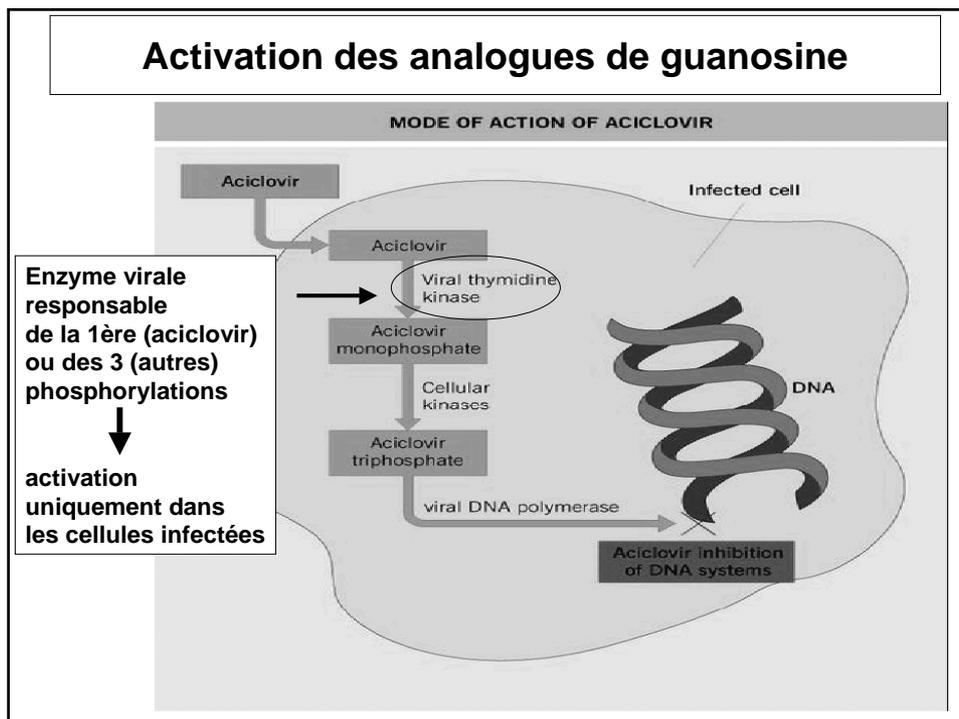


**ganciclovir, penciclovir
triphosphorylés:**

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

Elongation de l'ADN perturbée

Activation des analogues de guanosine



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

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

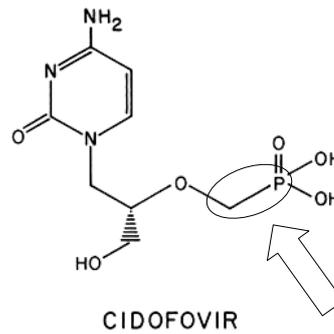
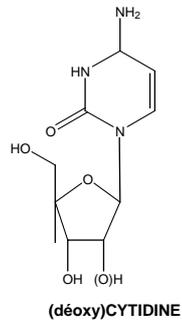
Varicella zoster:

patient immunocompétent: - zona

famciclovir : effets secondaires

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

Analogue (original) de la cytidine



Propriétés du cidofovir

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

Usage clinique du cidofovir

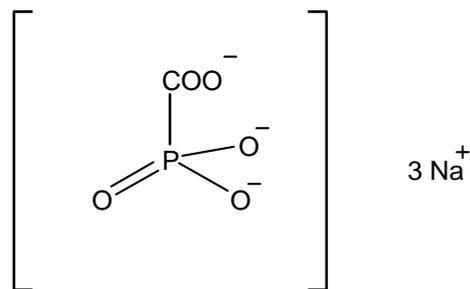
Indications (limitées car médicament très récent):

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

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 | | 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 |