

Pharmacologie  
des principaux  
anti-herpétiques et  
pharmaco-thérapie 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

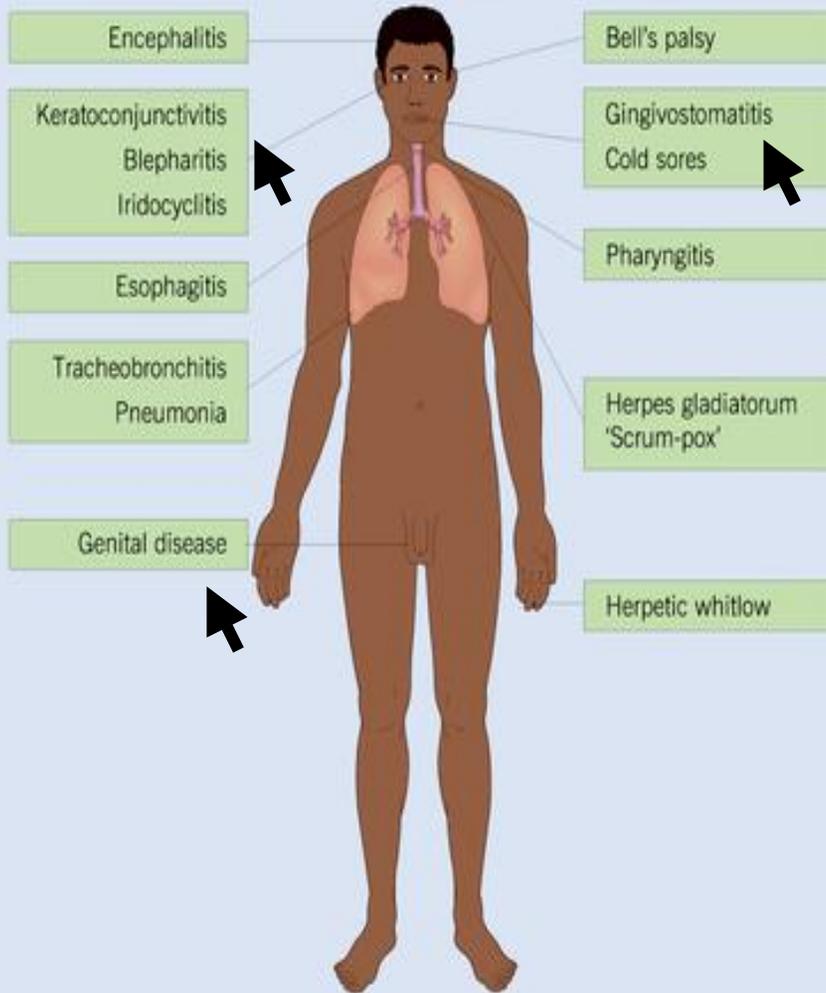


A classical pattern for shingles. The infection follows a nerve root from the spine, along a rib, to the front of the chest. The area innervated by the nerve is called a "dermatome".

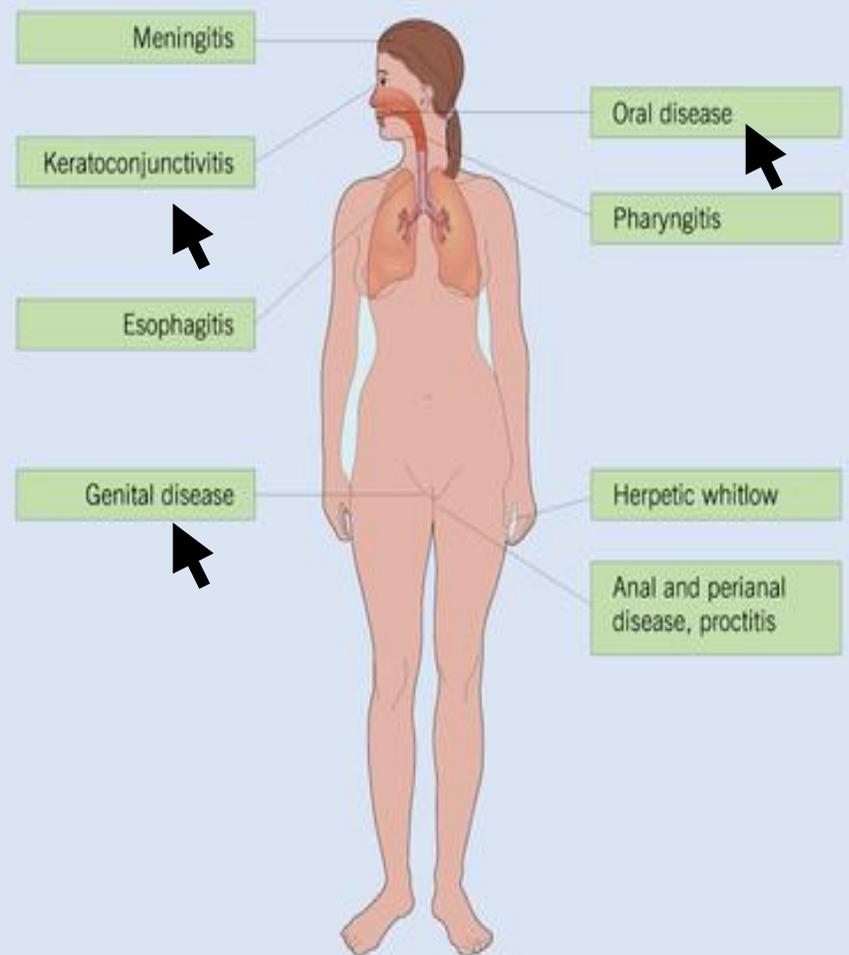
# Pathologies causées par le virus Herpes simplex

## DISEASES CAUSED BY HERPES SIMPLEX VIRUS

### Herpes simplex virus-1



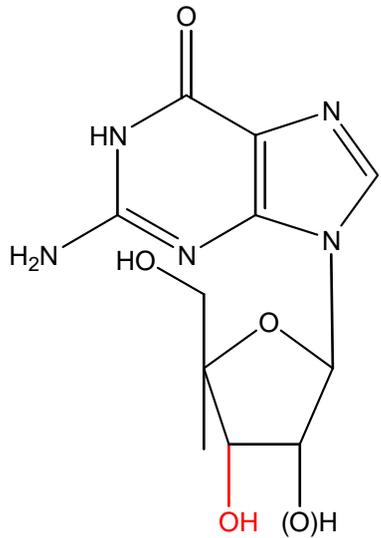
### Herpes simplex virus-2



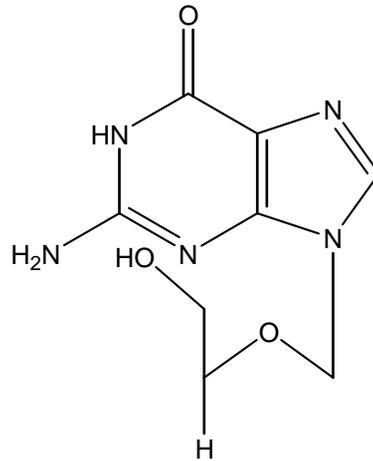
# Infections virales à virus herpes

<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

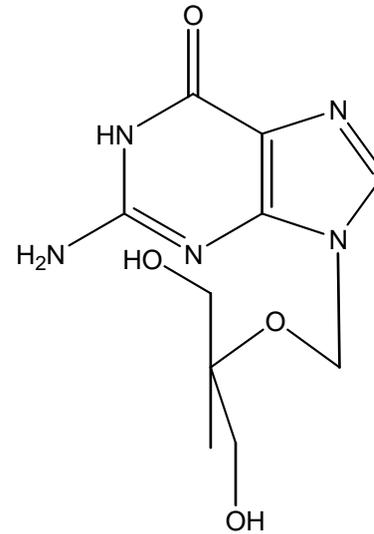
# Structure chimique des analogues de guanosine



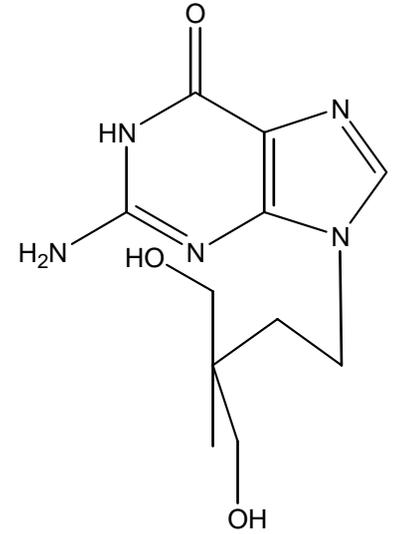
**(deoxy)GUANOSINE**



**ACICLOVIR**

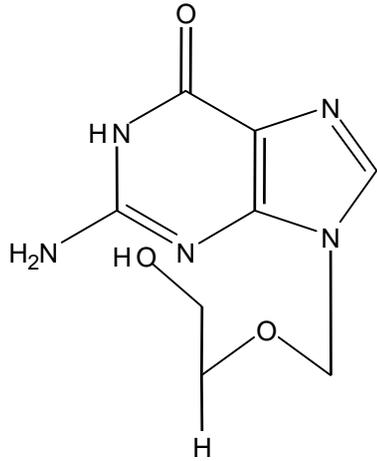


**GANCICLOVIR**

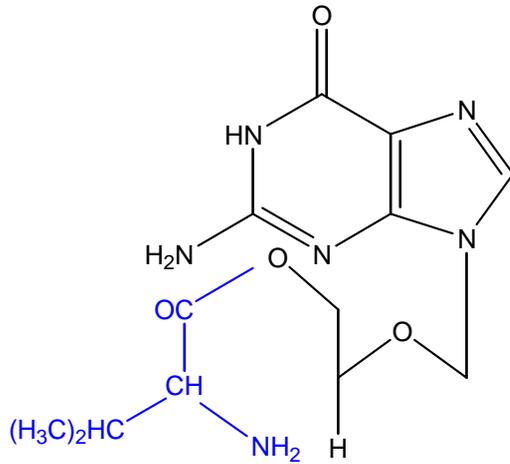
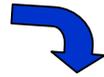


**PENCICLOVIR**

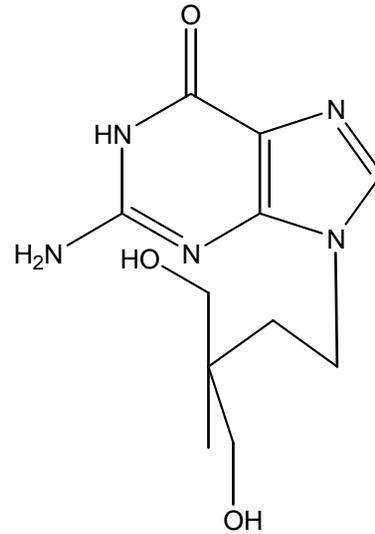
# Prodrogues des analogues de guanosine



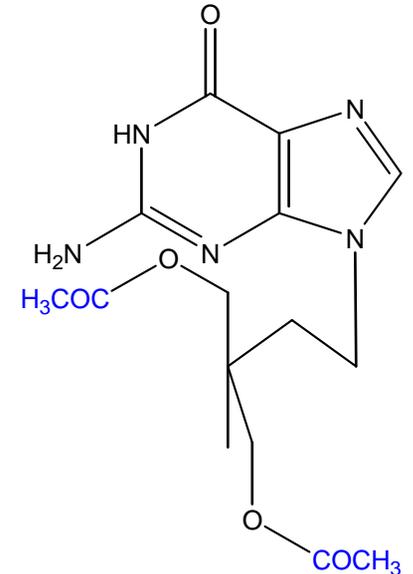
**ACICLOVIR**



**VALACICLOVIR**



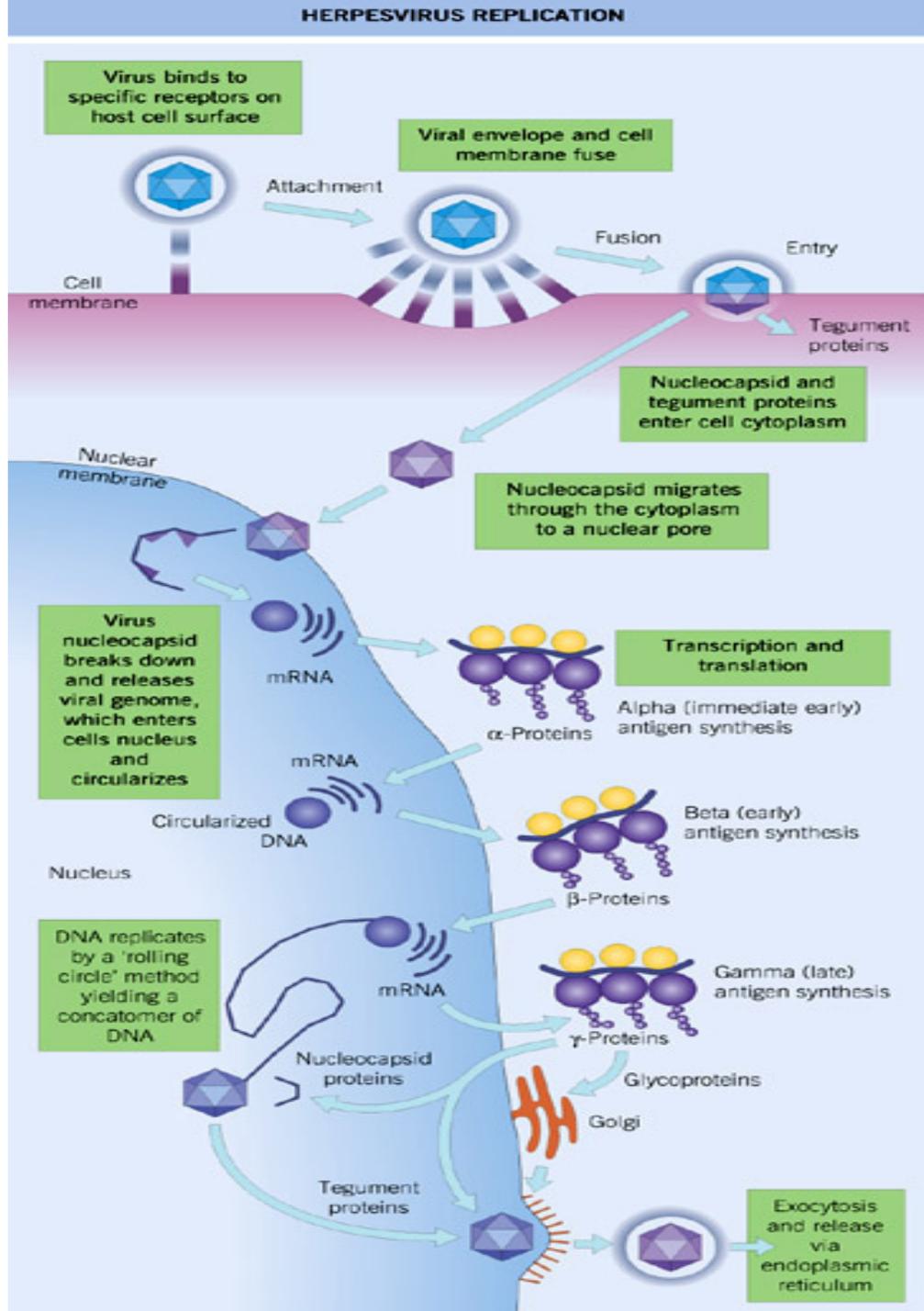
**PENCICLOVIR**



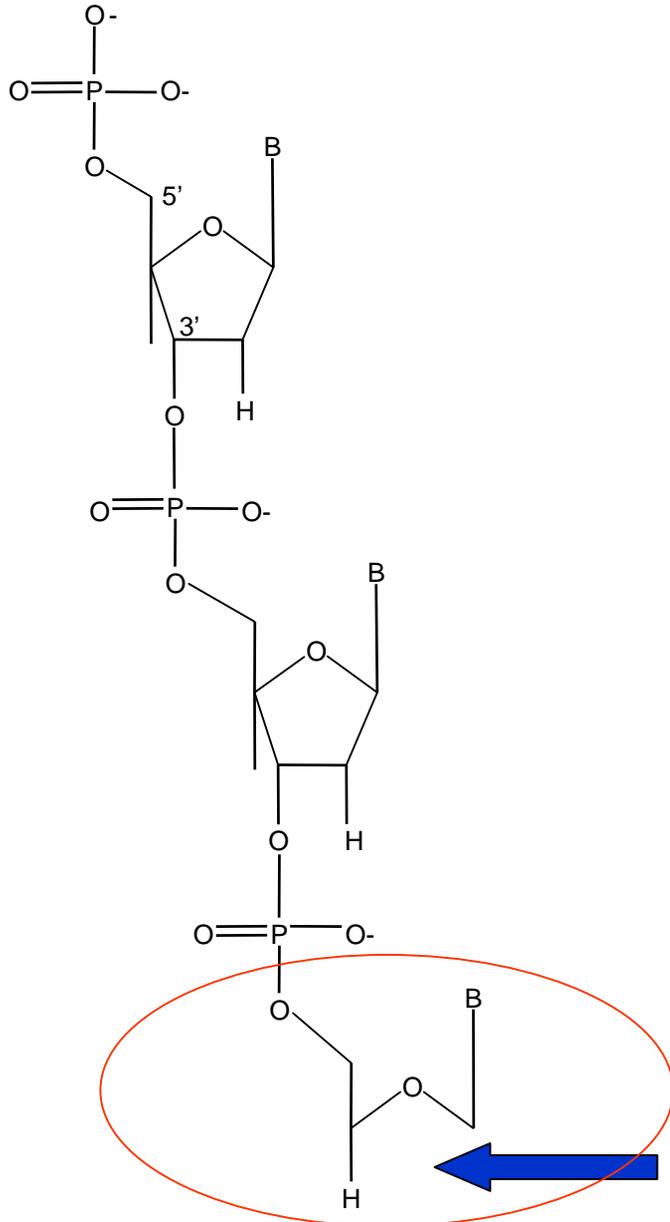
**FAMCICLOVIR**

# Virus Herpes

cycle infectieux



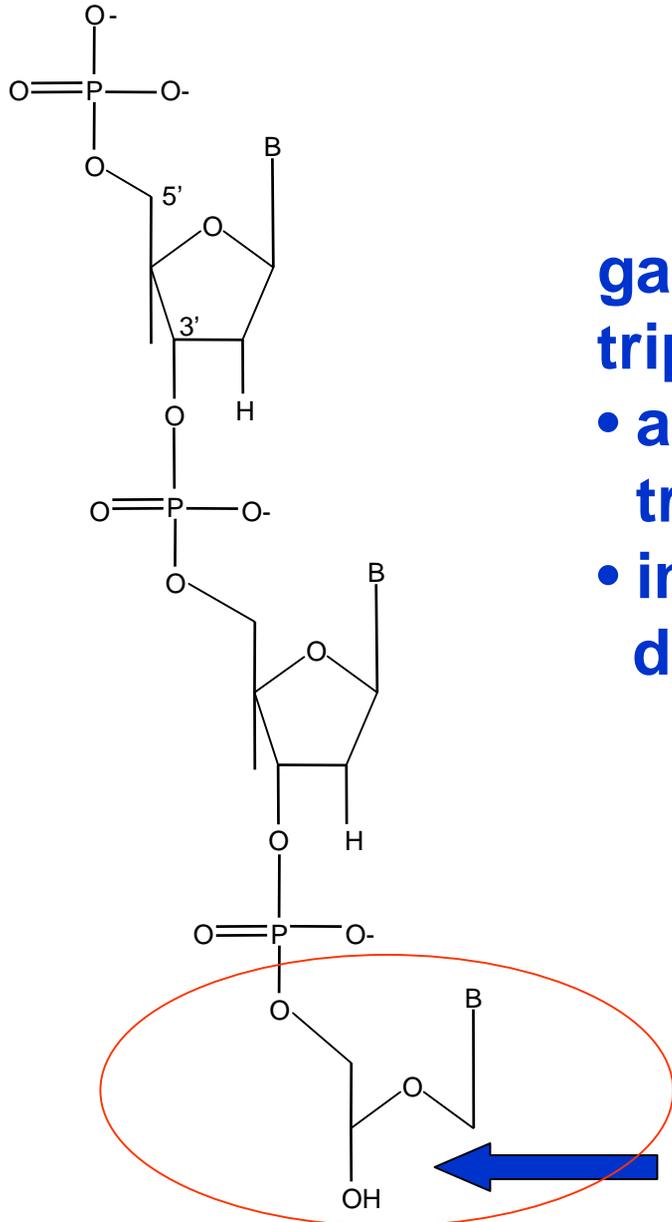
# Mode d'action des analogues de guanosine



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

**Fixation d'un nouveau nucléotide impossible**

# Mode d'action des analogues de guanosine



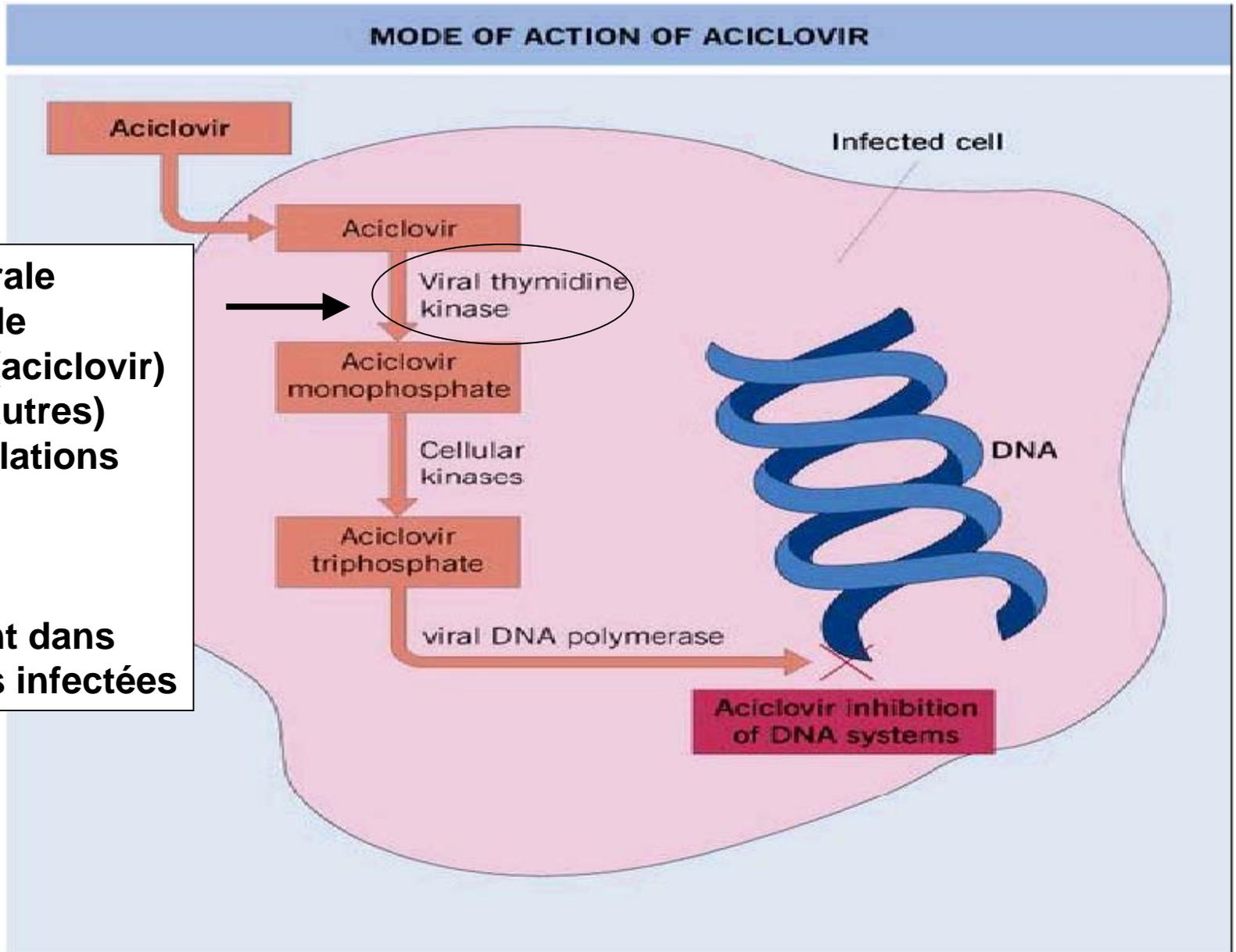
**ganciclovir, penciclovir  
triphosphorylés:**

- 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 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

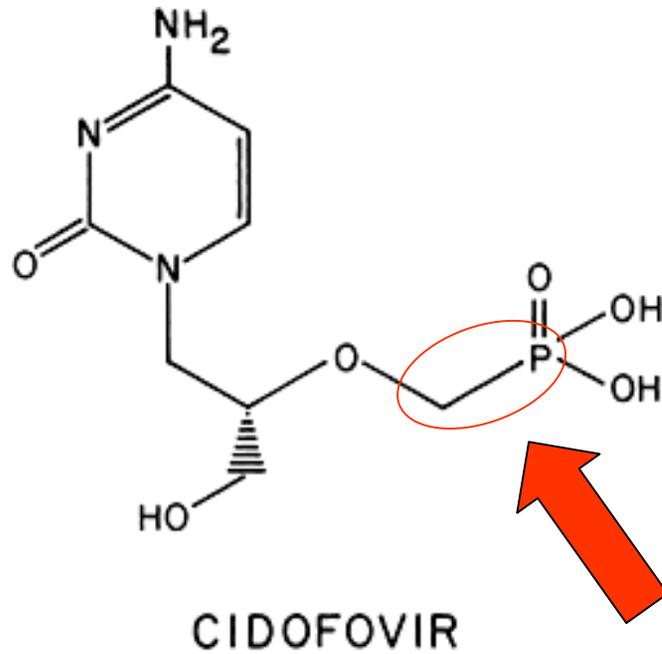
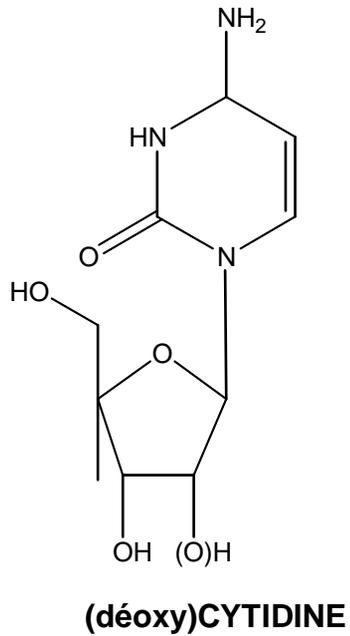
## Varicella zoster:

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

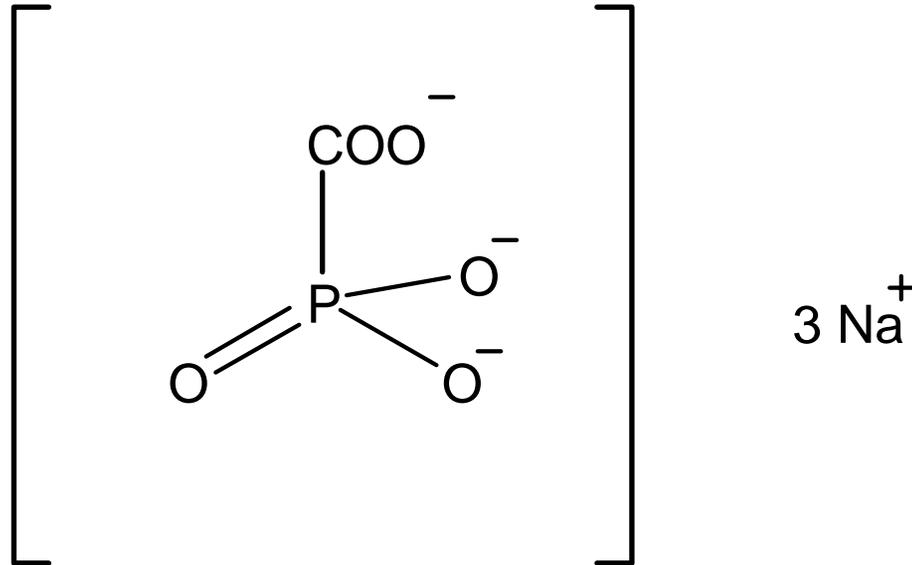
Indications (limitées car médicament très récent):

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

(en développement)

**aciclovir**  
**famciclovir**  
**valaciclovir**  
foscarnet

HSV2  
simplex

HSV3  
varicella zoster (VZV)

+

**aciclovir**  
**famciclovir**  
**valaciclovir**  
foscarnet

**HSV4**  
Ebstein Barr (EBV)

(en développement)

**aciclovir**  
**famciclovir**  
**valaciclovir**

HSV5  
cytomegalovirus (CMV)

(en développement)

**ganciclovir**  
foscarnet  
cidofovir