

LES ANTI HERPES VIRIDAE

Dr Adnene TOUMI
Sousse le 13.3.2009

INTRODUCTION

- Progrès de la biologie moléculaire :
identification de cibles virales spécifiques
- Agents antiviraux :
 - Atteindre les organes cibles
 - Inhiber spécifiquement la réplication virale
 - Sans perturber la fonction de l'hôte

INTRODUCTION

Limites

- Virostatiques
- Cytotoxicité
- Émergence de souches résistantes
- Incapacité d'éradiquer les infections latentes

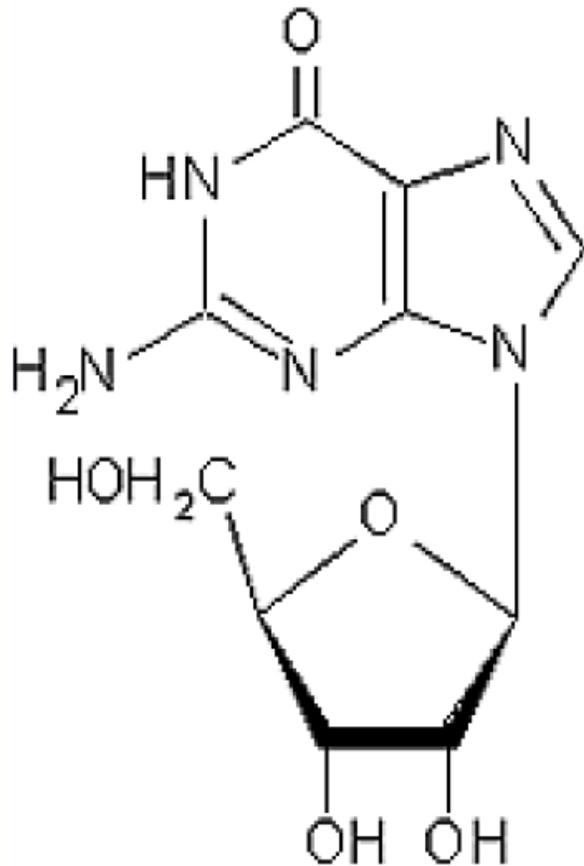
ACICLOVIR (ZOVIRAX®)

- Nucléoside acyclique analogue de la guanosine

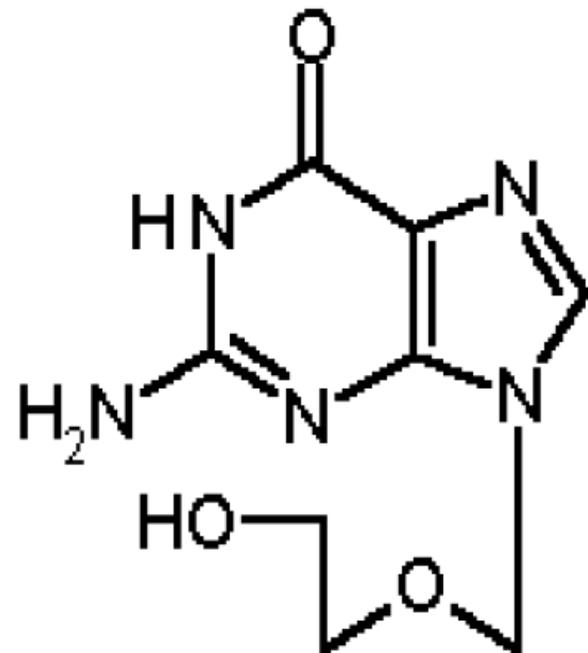
Pharmacocinétique

- Faible biodisponibilité : résorption digestive à 20% - diminue avec l'augmentation de la posologie
- $\frac{1}{2}$ vie sérique : 2,5 heures
- Bonne diffusion tissulaire
- LCR : 50% de la CC plasmatique
- Élimination urinaire : 70 à 99% sous forme métabolisée

ACICLOVIR (ZOVIRAX®)



guanosine



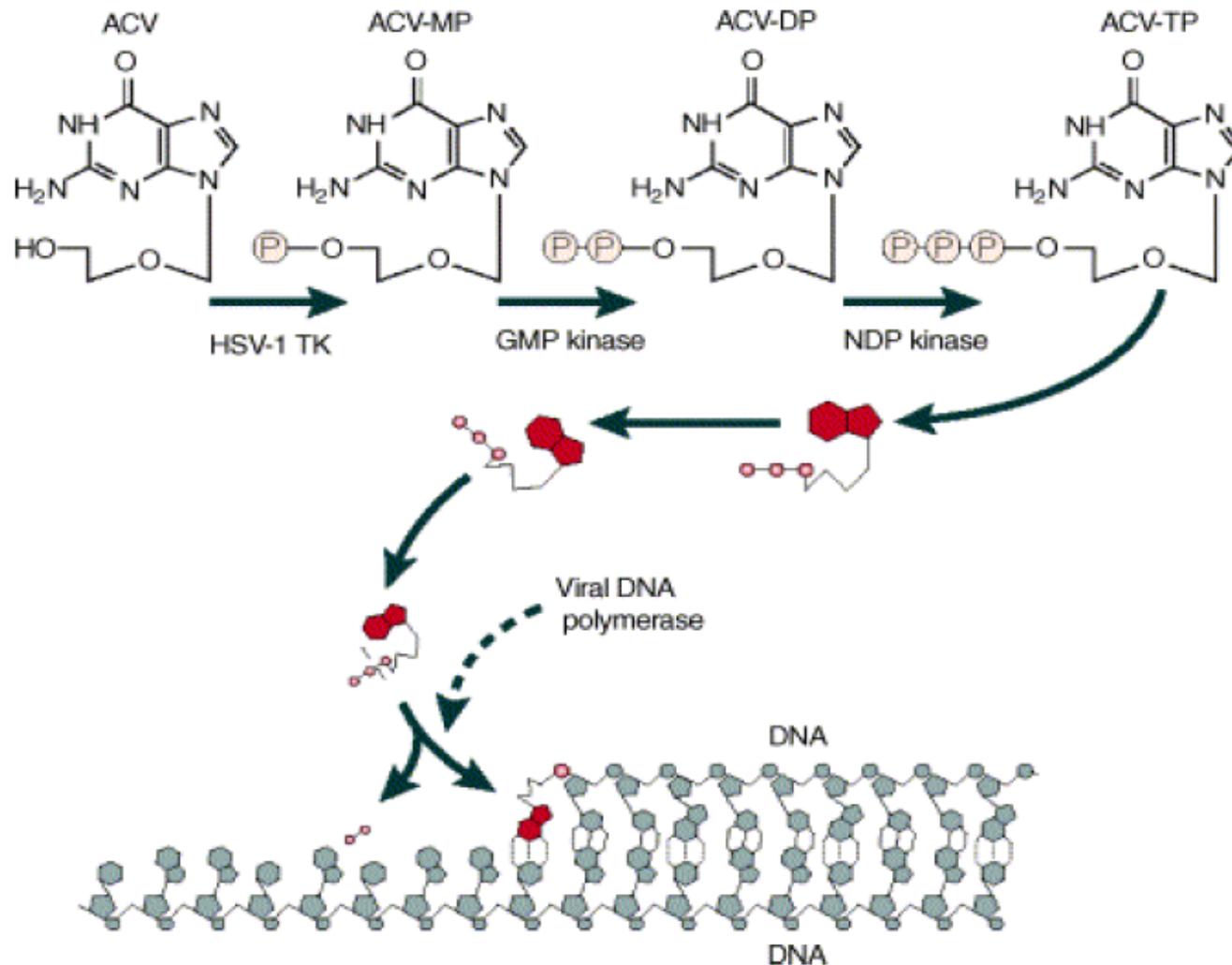
aciclovir :
acycloguanosine

ACICLOVIR (ZOVIRAX®)

Mode d'action

- Premier inhibiteur sélectif et spécifique de la réplication virale
- Se comporte comme un faux nucléoside : bloque la synthèse de l'ADN viral
- Analogue de l'acycloguanosine qui inhibe sélectivement l'ADN polymérase virale après phosphorylation par la thymidine kinase virale (transformation en ACV monophosphate)
- Actif que dans les cellules où le virus se réplique

ACICLOVIR (ZOVIRAX®)



ACICLOVIR (ZOVIRAX®)

Spectre

- **Actif sur HSV1, HSV2, VZV**
- L'inhibition du VZV nécessite des CC plasmatiques 10 fois supérieures par rapport à HSV : voie veineuse indispensable chez l'ID
- **Résistance naturelle : EBV, CMV**
- Résistance acquise :
 - 2% chez les immunocompétents
 - 5% chez les ID

ACICLOVIR (ZOVIRAX®)

Voies d'administrations

- Voie orale : cp₂₀₀, cp₈₀₀, suspension buvable
- Voie injectable : flacon de 250 mg, 500 mg
- Voie dermique

Posologies

- Per os : 400mg x2/j à 800mg x5/j
- IV : 5 – 15 mg/kg/j

ACICLOVIR (ZOVIRAX®)

Encéphalite herpétique – HSV

Indication	Posologies	Voie	Durée
Adulte	10-15 mg/kg/8h	IV	15 – 21 j
Nouveau né	20 mg/kg/8h	IV	10 j
Enfant > 3 mois	500 mg/m ² /8h	IV	10 j

ACICLOVIR (ZOVIRAX®)

Herpès génital et cutanéomuqueux de l'IC – HSV

Indication	Posologies	Voie	Durée
Primo-infection génitale sévère	5 mg/kg/8h	IV	5-10 j
Infection cutanée et muqueuse sévère	200 mg x 5/j	IV orale	5-10 j
Gingivo-stomatite herpétique	200 mg x 5/j 5 mg/kg/8h	Orale IV	5-10 j
Prévention récurrence (> 6/an)	500 mg/m ² /8h	IV	6-12 mois

ACICLOVIR (ZOVIRAX®)

Infections oculaires – HSV

Indication	Posologies	Voie	Durée
Kératite, kérato-uvéïte	400 mg x5/j	orale	15 – 21 j
Prévention des récurrences	400 mg x2/j	orale	6-18 mois
Prévention des récurrences en cas de chirurgie oculaire	400 mg x2/j	orale	10 j

ACICLOVIR (ZOVIRAX®)

Indication dans le zona

Indication	Posologies	Voie	Durée
Zona ohtalmique (IC)	800 mg x5/j	orale	8-10 j
Forme grave, ID	10-15 mg/kg/8h	IV	8-10 j
Grossesse	10-15 mg/kg/8h	IV	8-10 j

ACICLOVIR (ZOVIRAX®)

CI

- Hypersensibilité à l'aciclovir

Effets secondaires

- Augmentation réversible de la créatinine sanguine
- Réaction cutanées allergiques rares
- Troubles digestifs

ACICLOVIR (ZOVIRAX®)

Précautions d'emploi

- Surveiller la fonction rénale
- Adapter la dose en fonction de la clearance de la créatinine

VALACICLOVIR (ZELITREX®)

- Prodrogue de l'ACV

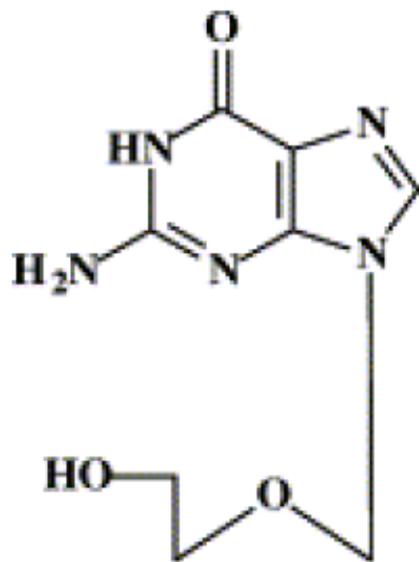
Mode d'action

- Totalement transformé après un 1er passage hépatique en ACV
- Même mode d'action : inhibe sélectivement l'ADN polymérase virale

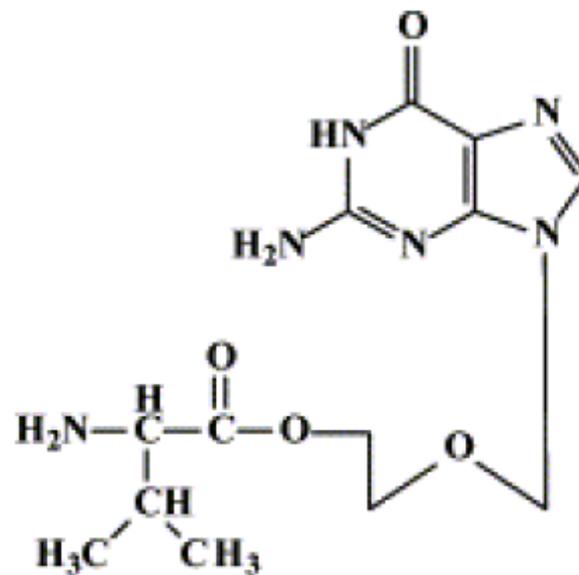
Spectre

- Superposable à ACV
- Meilleure biodisponibilité qu'ACV : traitement oral des infections à VZV

VALACICLOVIR (ZELITREX®)



Acyclovir



Valaciclovir

VALACICLOVIR (ZELITREX®)

Pharmacocinétique

- Biodisponibilité orale : 50%
- Elimination urinaire

Voies d'administrations

- Cp 500 mg

Posologies

- PO exclusivement : 500 mg/j à 1000 mg x3/j

VALACICLOVIR (ZELITREX®)

Indications

- Herpès génital
- Infection oculaire à HSV :
 - traitement des kératites et des kérato-uvéites
 - prévention des récurrences chez l'immunocompétent (3 récurrences par an ou facteur déclenchant connu)
- Zona :
 - prévention des douleurs associées (réduction de leur durée) chez l'IC de plus de 50 ans
 - prévention des complications oculaires du zona ophtalmique
- Infection à CMV

VALACICLOVIR (ZELITREX®)

Indication	Posologie	Durée
Zona de l'immunocompétent adulte		
Zona	500 mg x3/j	7 jours
Zona ophtalmique	1000 mg x3/j	7 jours
Herpès génital ou cutanéomuqueux de l'adulte IC		
Primo-infection	500 mg x2/j	10 jours
Récurrence	500 mg x2/j	5 jours
Prévention des récurrences	500 mg/j	6-12 mois

FAMCICLOVIR (ORAVIR®)

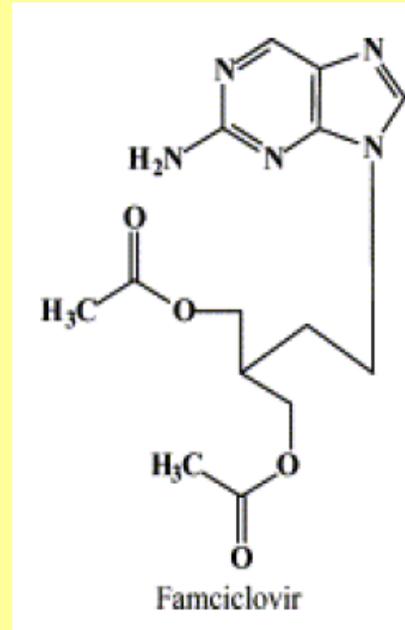
- Prodrogue du penciclovir (mauvaises propriétés pharmacocinétiques)

Mode d'action

- Transformé après 3 phosphorylations par les kinases cellulaires en penciclovir (forme active)

Spectre

- In vitro : HSV1 HSV2 VZV
- limitée sur CMV – EBV



FAMCICLOVIR (ORAVIR®)

Pharmacocinétique

- Biodisponibilité de 70%
- Absorption rapide au niveau intestinal puis métabolisé en PPCV au niveau hépatique

Voies d'administrations

- Cp 250mg – cp 500mg

Posologies : 500mg x3/j

FAMCICLOVIR (ORAVIR®)

Indication

- Zona :
 - prévention des douleurs associées (réduction de leur durée) chez l'IC de plus de 50 ans
 - prévention des complications oculaires du zona ophtalmique

FAMCICLOVIR (ORAVIR®)

Effets indésirables

- Nausées
- Céphalées
- Asthénie

Interactions

- digoxine
- allopurinol

Précautions

- en cas d'insuffisance rénale
- allergie

GANCICLOVIR (CYMEVAN®) VALGANCICLOVIR (ROVALCYTE®)

- Analogue cyclique nucléosidique

Mode d'action

- Pénétration intracellulaire
- Transformation en forme active
- Inhibe ADN polymérase
- Bloque la synthèse de l'ADN viral (s'incorpore à l'ADN)

GANCICLOVIR (CYMEVAN®) VALGANCICLOVIR (ROVALCYTE®)

Pharmacocinétique

- Diffusion méningée médiocre
- Elimination urinaire
- Forme orale disponible : biodisponibilité 10%
- Rovalcyte : meilleure biodisponibilité : 60% (900mg/j = 5 mg/kg de CYM)

GANCICLOVIR (CYMEVAN®) VALGANCICLOVIR (ROVALCYTE®)

Indications : infection à CMV chez le VIH Rétinites

- Traitement d'attaque : 5 mg/kg/12h en perfusion IV jusqu'à cicatrisation complète des lésions au FO (en moyenne 3 semaines).
 - Taux de réponse : 85%
- Rovalcyte : 900 mg x 2/j
- Traitement d'entretien : retarder les rechutes tant que dure le déficit immunitaire
- Ganciclovir IV 5 mg/kg/j
- Rovalcyte : 900 mg/j

GANCICLOVIR (CYMEVAN®) VALGANCICLOVIR (ROVALCYTE®)

Indications : infection à CMV chez le VIH Rétinite

- Prévention primaire : efficacité non démontrée
- Traitement local : intravitéen
 - Efficace localement mais ne traite pas la maladie à CMV
 - Persiste un risque de rétinite controlatérale ou de localisations extra-oculaires
- T. d'attaque : Injection intravitréenne de ganciclovir 400 µg 2 fois par semaines
- T. d'entretien : ganciclovir 400 µg 1 fois par semaines

GANCICLOVIR (CYMEVAN®) VALGANCICLOVIR (ROVALCYTE®)

Indications : infection à CMV chez le VIH

Localisation gastro-intestinale

- Traitement d'attaque : même posologie pendant 14 jours
- Traitement d'entretien :
 - non systématique après le premier épisode
 - indiqué en cas de rechutes

Autres localisations

- Mêmes modalités

GANCICLOVIR (CYMEVAN®) VALGANCICLOVIR (ROVALCYTE®)

Indications : Infection à CMV chez le transplanté

- Traitement préemptif : ganciclovir 5 mg/kg/12h en perfusion IV pendant 7 dès l'isolement du CMV sur les prélèvements
- Traitement d'entretien : ganciclovir IV 5 mg/kg/j jusqu'à J100 – J120 post-greffe
- Prévention primaire : (donneur CMV+)
 - Rovalcyte 900 mg/j dans les 10 jours suivant la greffe pdt 100 jours

GANCICLOVIR (CYMEVAN®) VALGANCICLOVIR (ROVALCYTE®)

Effets secondaires

- Hématologiques : neutropénie, thrombopénie, anémie
- EI indirects : voie d'abord veineuse prolongé, KT central

Interactions

- Neutropénie : association à d'autres médicaments hématotoxiques
- Synergie de l'association au foscarnet démontré in vitro

GANCICLOVIR (CYMEVAN®) VALGANCICLOVIR (ROVALCYTE®)

Précautions d'utilisation

- Perfusion IV lente exclusive
- Hydratation correcte des patients
- Adapter les doses si insuffisance rénale
- Surveillance NFS 2 fois par semaine en traitement d'attaque
- Contraception +
- Prudence : ATCD neuro-psychiatriques

FOSCARNET (FOSCAVIR®)

Mode d'action

- Inhibition spécifique du site pyrophosphate de la DNA polymérase virale

Spectre

- Spectre large : CMV, autres virus du groupe herpes

FOSCARNET (FOSCAVIR®)

Pharmacocinétique

- Se fixe sur l'os
- Chélate le calcium
- Elimination urinaire 80-90% sous forme inchangée
- IR : allongement de la demi-vie plasmatique

FOSCARNET (FOSCAVIR®)

Indications : infections à CMV chez le VIH Rétinite

- Traitement d'attaque : 90 mg/kg x2/j en perfusion de une heure minimum précédée par une hydratation IV
- Jusqu'à cicatrisation complète des lésions au FO
 - Taux de réponse : 85%
- Traitement d'entretien : 120 mg/kg/j en perfusion IV + hydratation IV

FOSCARNET (FOSCAVIR®)

Indications : infections à CMV chez le VIH
Localisation gastro-intestinale

- Traitement d'attaque : 14 jours
- Traitement d'entretien : non systématique

FOSCARNET (FOSCAVIR®)

Autres indications

- Infections cutanéomuqueuses à HSV : si résistance à l'ACV chez un ID :
 - 80-120 mg/kg /j en 2-3 perfusions de 1 heure pendant 14 – 21 jours
- Infections cutanéomuqueuses à VZV (ID)
 - 120-200 mg/kg/j en 2-3 perfusions jusqu'à cicatrisation complète

FOSCARNET (FOSCAVIR®)

Effets secondaires

- Insuffisance rénale par tubulopathie :
 - hydratation par sérum salé isotonique +++
- Hypokaliémie, hypercalcémie ou hypocalcémie
- Anémie, thrombopénie
- Syndrome oedémateux
- Ulcérations génitales de mécanisme caustique
hydratation et rinçage systématique après miction
- Troubles digestifs, paresthésies

FOSCARNET (FOSCAVIR®)

Interactions

- CI : médicaments néphrotoxiques et pancréatotoxiques

Précautions d'utilisation

- Insuffisance rénale : CI
- Ajuster la dose en fonction de la créatinine
- Surveillance : iono sg, crét sg, calcémie, phosphorémie

CIDOFOVIR (VISTIDE®)

Pharmacocinétique

- Demi-vie de 65 heures : administrations espacées

Indications

- Traitement d'attaque et d'entretien des rétinites à CMV chez les sujets VIH en cas de CI au ganciclovir et au foscarnet

CIDOFOVIR (VISTIDE®)

Effets secondaires

- Insuffisance rénale
 - utilisation systématique de probénécide 4g : h-3, h+2, h+8
- Protéinurie, glucosurie
- Atteinte oculaire : uvéite

Précautions d'utilisation

- Perfusion d'une heure
- Hydratation orale et parentérale
- Administration de probénécide
- Fonction rénale avant chaque perfusion

CIDOFOVIR (VISTIDE®)

Posologies

- 5 mg/kg à J1, J7 puis tous les 14 jours

CIDOFOVIR (VISTIDE®)