



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année : 2021

Thèse N : 404

# PLACE DES ANTIVIRAUX DANS LE TRAITEMENT DU ZONA DE L'ENFANT :

## Thèse

Présentée et soutenue publiquement le : /10 / 2021

PAR :

**Monsieur Mr ABOUYAHYA Mohamed**

*Né le 30/03/1991 à Tetouan*

Pour l'Obtention du Diplôme de  
**Docteur en Médecine**

**Mots Clés** : Antiviraux, Indications en dermatologie pédiatrique, Zona, complication.

### **Membres du Jury :**

**Mr Abdelali BENTAHILA**

Professeur de Pédiatrie

**Mme Fatima JABOURIK**

Professeur de Pédiatrie

**Mme Saida TELLAL**

Professeur de Biochimie

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGE**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إننا أنت العليم الحكيم

صَلَّى  
اللَّهُ  
عَلَيْهِ  
وَالْحَمْدُ

سورة البقرة: الآية: 32



**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013	: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

**Doyen**

Professeur Mohamed ADNAOUI

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**

Professeur Brahim LEKEHAL

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**

Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**

Professeur Younes RAHALI

**Secrétaire Général :**

Mr. Mohamed KARRA

\*Enseignant militaire

# 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

## Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <b>Clinique Royale</b>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

## Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <b>Doyen de la FMPR</b>
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

## Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

## Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <b>Méd.Chef Maternité des Orangers</b>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <b>Dir. du Centre National PV Rabat</b>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

## Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <b>Doyen de FMPT</b>
Pr. BENSOUA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

## Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
--------------------------	---------------

\*Enseignant militaire

Pr. BENRAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

#### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

#### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

#### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

#### **Novembre 1997**

Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
**Doyen de la FMPA**  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale – **Directeur du CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

Urologie **Inspecteur du SSM**  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie **Directeur HMI MohammedV**

\*Enseignant militaire

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie **Doyen de la FMP Abulcassis**  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie-**Directeur Hôp.Cheikh Zaid**  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*

Anesthésie-Réanimation

\*Enseignant militaire

Pr. BENABDELJLIL Maria  
 Pr. BENAMAR Loubna  
 Pr. BENAMOR Jouda  
 Pr. BENELBARHDADI Imane  
 Pr. BENNANI Rajae  
 Pr. BENOUACHANE Thami  
 Pr. BEZZA Ahmed\*  
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 Pr. CHAT Latifa  
 Pr. EL HIJRI Ahmed  
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 Pr. EL MADHI Tarik

Pr. EL OUNANI Mohamed  
 Pr. ETTAIR Said

Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 Pr. HRORA Abdelmalek  
 Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil  
 Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 Pr. MOHSINE Raouf  
 Pr. NOUINI Yassine  
 Pr. SABBAH Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

### Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed \*  
 Pr. AMRI Rachida  
 Pr. AOURARH Aziz\*  
 Pr. BAMOU Youssef \*  
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 Pr. BENZEKRI Laila  
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*

Neurologie  
 Néphrologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
**Directeur Hôp. Des Enfants Rabat**  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)**  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé**  
**Affaires Académiques et Estudiantines**  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie

Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Chirurgie Générale

\*Enseignant militaire

Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

### Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique

\*Enseignant militaire

Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

#### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire

#### **Directeur Hôpital Ibn Sina Marrakech**

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

#### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi \*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed \*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation

\*Enseignant militaire

Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio-vasculaire
Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie-chimie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie-orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

### Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. ARKHA Yassir	Neuro-chirurgie <b>Directeur Hôp.des Spécialités</b>
Pr. BELYAMANI Lahcen	Anesthésie Réanimation
Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie-chimie
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie-orthopédie

\*Enseignant militaire

Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. EL OUENNASS Mostapha*	Microbiologie
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-Phtisiologie

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine Interne <b>Directeur ERSSM</b>
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie
Pr. CHEMSI Mohamed*	Médecine Aéronautique
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie-Chimie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie Plastique et Réparatrice
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro-Entérologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie Pathologique
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie Générale
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie Pathologique

### **Décembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar	Anatomie Pathologique
-------------------	-----------------------

\*Enseignant militaire

## Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*  
Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

## Février 2013

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI NIZARE  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JAOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAIHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERREGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryem

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation Pr. ECH-  
Radiologie  
Neuro-chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologique  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie

\*Enseignant militaire

Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <b>Vice-Doyen à la Pharmacie</b>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
-------------------------------	---

### **MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir*	Toxicologie
-----------------------	-------------

### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*	Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed	Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss*	Néphrologie
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*	Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam	Histologie- Embryologie-Cytogénétique

\*Enseignant militaire

Pr. HASSANI Amale\*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JEAIDI Anass\*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. MAKRAM Sanaa\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Pédiatrie  
Pneumologie  
Hématologie Biologique  
Gynécologie-Obstétrique  
Pharmacologie  
CCV  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham\*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation Pr. EL MARJANY  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

#### **JUIN 2017**

\*Enseignant militaire

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

### MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

### NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

### NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT HICHAM*	Cardiologie

\*Enseignant militaire

Pr. BOUKHRIS JALAL*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI NAWFAL*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM*	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL*	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED*	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

## **2 -ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques

\*Enseignant militaire

Pr. DAKKA Taoufiq

Pr. FAOUZI Moulay El Abbas

Pr. IBRAHIMI Azeddine

Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med

Pr. RIDHA Ahlam

Pr. TOUATI Driss

Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie **Vice-Doyen chargé de la Recherche  
et de la Coopération**

Pharmacologie

Biologie moléculaire/Biotechnologie

Chimie Organique

Chimie

Pharmacognosie

Pharmacologie

**PROFESSEURS HABILITES :**

Pr. BENZEID Hanane

Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia

Pr. DOUKKALI Anass

Pr. EL JASTIMI Jamila

Pr. KHANFRI Jamal Eddine

Pr. LYAHYAI Jaber

Pr. OUADGHIRI Mouna

Pr. RAMLI Youssef

Pr. SERRAGUI Samira

Pr. TAZI Ahnini

Pr. YAGOUBI Maamar

Chimie

Biochimie-chimie

Chimie Analytique

Chimie

Histologie-Embryologie

Génétique

Microbiologie et Biologie

Chimie

Pharmacologie

Génétique

Eau, Environnement

**Mise à jour le 09/04/2021**

**KHALED Abdellah**

**Chef du Service des Ressources Humaines FMPR**

\*Enseignant militaire



*Je dédie cette thèse à...*

**À**

**Tous ceux ou celles qui me sont chers.**

**Tous mes enseignants tout au long de mes études.**

**Tous ceux qui ont participé à la réalisation de ce travail.**

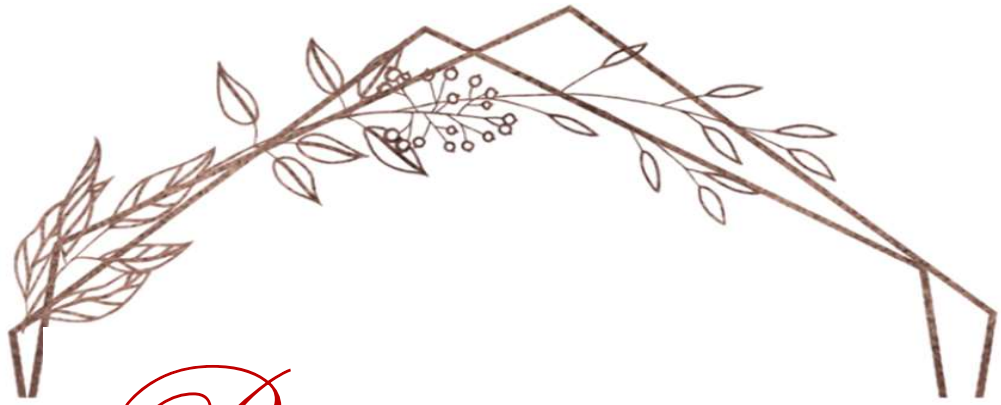
## *A mes très chers parents*

*Aucune expression, Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait exprimer à sa juste valeur, l'ampleur de mon amour, de mon estime, et l'infinie reconnaissance pour toutes vos sacrifices et votre soutien permanent dans ma vie et durant toutes mes longues années d'études.*

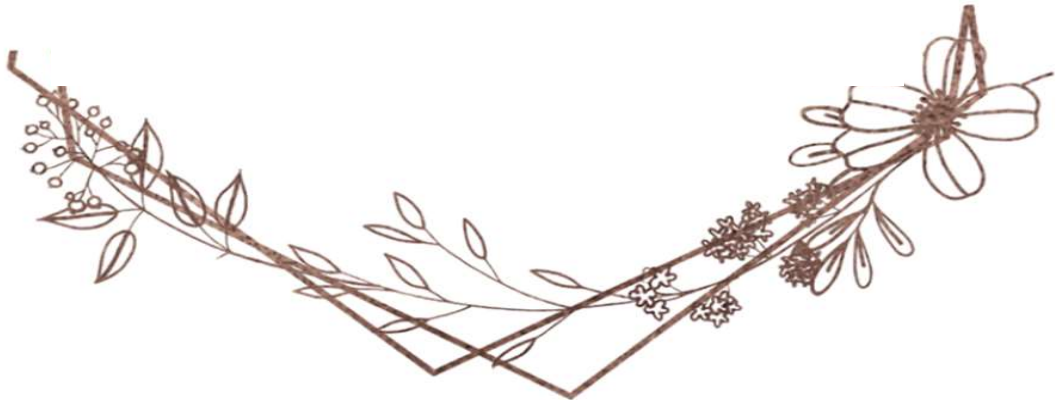
*Vos encouragements, votre tendresse, votre confiance en moi, vos prières et vos bénédictions m'ont toujours donné la force et le courage pour atteindre mes objectifs dans la vie et ne jamais baisser les bras*

*Qu'ALLAH, le tout puissant, vous protège, vous comble de bonheur, de santé et de prospérité et vous préserve une longue vie pour que je puisse vous combler à mon tour*

*Je vous remercie du fond du cœur*



*Remerciements*



*A notre Maître et Président de thèse  
Monsieur Abdelali BENTAHILIA  
Professeur de Pédiatrie*

*Cher Maître, Nous vous sommes infiniment reconnaissants d'avoir  
accepté de nous encadrer, sans aucune hésitation, pendant la réalisation  
de ce travail. Permettez-nous de vous adresser, à travers ce travail, nos  
sincères remerciements pour votre bienveillance, vos conseils, votre  
disponibilité, et votre gentillesse qui ont toujours suscité notre  
admiration.*

*À notre maître et rapporteur de thèse*

*Madame Fatima JABOURIK*

*Professeur de dermatologie pédiatrique RABAT*

*Cher Maître, Vous avez accepté de me soutenir et de m'accompagner  
tout au long de ce travail. Je vous remercie pour votre gentillesse.*

*Malgré vos obligations professionnelles, vous avez toujours eu temps  
pour moi et notre projet de recherche .vous restez un exemple*

*d'humanisme dans notre exercice de la médecine.*

*Votre expérience et vos valeurs cristallines m'ont beaucoup aidé et ont  
rendu mon travail facile. Cela a été un plaisir de travailler avec vous.*

*Recevez ma sincère gratitude et mes profonds respects.*

*A notre Maitre et Juge de thèse*

*Madame Saida TELLAL*

*Professeur de Biochimie*

*Merci Professeur pour l'honneur que vous nous avez fait de juger notre  
thèse.*

*Veillez trouver, cher maître, dans ce modeste travail l'expression, de  
notre gratitude et de notre respect*

## Table des matières

<b>I-INTRODUCTION :</b> .....	<b>1</b>
<b>II-HISTORIQUE :</b> .....	<b>2</b>
1-La découverte de médicaments antiviraux.....	2
2- le développement d'un médicament antiviral efficace .....	4
<b>III-LES ANTIVIRAUX A USAGE CLINIQUE :</b> .....	<b>8</b>
1-ACICLOVIR ,VALACICLOVIR :	8
1.a Activité antimicrobienne .....	10
1.b Mécanisme d'action : .....	11
1.c Pharmacocinétique et pharmacodynamique .....	15
2-Famciclovir et penciclovir : .....	30
2.a -Activité antimicrobienne .....	31
2.b - Mécanisme d'action des médicaments .....	33
2.c-Mode d'administration et posologie du médicament .....	34
2.d - Pharmacocinétique et pharmacodynamique.....	34
3- Ganciclovir et valganciclovir : .....	39
3.a-Activité antimicrobienne .....	39
3.b- Mécanisme d'action des médicaments .....	40
4 - Cidofovir and brincidofovir .....	40
4.a- Mode d'administration et posologie du médicament .....	41
5- BRIVUDIN .....	42
5.a-Biodisponibilité et distribution des médicaments .....	43
5.b-Zona et autres infections par le virus de l'herpès .....	44
6- FOSCARNET : .....	45
6.a- Développement de la résistance : .....	47
6.b- Activité antimicrobienne .....	50
6.c-Mécanisme d'action des médicaments.....	50

6.d-Mode d'administration et posologie du médicament .....	51
6.f- Pharmacocinétique et pharmacodynamique .....	51
7- LETERMOVIR :.....	55
7.a-Mécanisme d'action des médicaments .....	56
7.b-Mode d'administration et posologie du médicament .....	57
8- TRIFLURIDINE :.....	58
8.a-Mécanisme d'action des médicaments .....	59
8.b- Mode d'administration et posologie du médicament .....	60
8.c -Irus varicelle-zoster .....	60
9- IDOXURIDINE :.....	61
9.a-Virus varicelle-zoster.....	61
9.b-Mécanisme d'action des médicaments .....	62
10- MARIBAVIR :.....	62
11- FOMIVIRSEN : .....	64
<b>V-PRINCIPALES INDICATIONS .....</b>	<b>71</b>
a- zona .....	71
1- Ethiopathogenie : .....	72
2-Aspects cliniques : .....	73
3-Complications :.....	11
4-Diagnostic :.....	12
b-Kératites .....	17
<b>V-CONCLUSION .....</b>	<b>23</b>
<b>RÉSUMÉ.....</b>	<b>24</b>
<b>LES REFERENCES :.....</b>	<b>27</b>

## **I-INTRODUCTION :**

Un antiviral est une molécule perturbant le cycle de réplication d'un ou de plusieurs virus, permettant ainsi de ralentir mais rarement d'arrêter une infection virale. Avec les vaccins et la prévention, ils constituent le seul moyen connu pour lutter contre les infections d'origines virales.

De 1972 à ce jour, plus de 50 nouveaux virus ont été identifiés comme agents étiologiques de maladies humaines. Ces nouvelles maladies virales en particulier le zona, ont nécessité des agents thérapeutiques plus sophistiqués, mais le processus de développement de ces stratégies jusqu'à présent a été lent et semé d'obstacles.

La chimiothérapie antivirale a progressé lentement, contrairement aux antibiotiques qui, en 30 ans, ont atteint un stade thérapeutique avancé. 34 ans se sont écoulés depuis la description de la molécule antibactérienne le salvarsan, « la solution miracle », par Ehrlich en 1910, Cependant, il a fallu près de 60 ans pour que le développement d'un antiviral atteigne son statut actuel d'efficacité. L'évolution du traitement de l'hépatite C est un bon exemple de la complexité du développement antiviral et de la façon dont une thérapie antivirale ciblée combinée et spécifique s'est avérée être la meilleure approche à suivre pour le traitement des maladies virales.

Le zona, est l'une des infections cutanées virales les plus courantes, Si une personne est infectée par le virus varicelle-zona pour la première fois, elle contractera la varicelle. Après la guérison de cette maladie infantile, les [virus](#) restent dans le corps. Ils se retirent dans les soi-disant ganglions spinaux ou ils peuvent rester «dormants» à vie. Comme peuvent redevenir actif, même des années ou des décennies après la varicelle. Ensuite, les virus "réveillés" se

propagent le long des voies nerveuses et provoquent une inflammation du tissu nerveux affecté sur leur chemin. Le zona reste rare chez l'enfant. L'identification du zona avec ou sans déficit immunitaire est d'une importance primordiale du point de vue thérapeutique et pronostique et doit être considérée dans le diagnostic différentiel des éruptions vésiculaires. La thérapie antivirale dépend de l'âge et du statut immunitaire de l'enfant. Le virus varicelle-zona (VZV) a un niveau élevé d'infectiosité et a une prévalence mondiale. Le zona (zona) peut survenir à tout moment après une infection varicelle ou une vaccination contre la varicelle. Chez l'enfant il se manifeste souvent à côté de l'atteinte cutanée classique, par des signes généraux importants. Les formes de l'enfant immunodéprimé peuvent mettre en jeu le pronostic vital et imposent un traitement spécifique. La réactivation est favorisée par l'immunodépression.

Les objectifs du traitement sont de limiter la gravité et la durée de la douleur, de raccourcir la durée d'un épisode de zona et de réduire les complications. Un traitement symptomatique est souvent nécessaire pour la complication de la névralgie post-herpétique.

La première ligne de traitement dans le zona infantile est l'acyclovir oral, administré à une dose de 20 à 40 mg / kg de poids corporel, quatre fois par jour. Les patients infectés par le VIH risquent de développer une maladie grave due à la varicelle ou au zona.

## **II-HISTORIQUE :**

### **1-La découverte de médicaments antiviraux**

Un autre aspect qui a rendu la découverte de médicaments antiviraux difficile était l'absence d'une méthode structurée et systématique pour le développement de médicaments antiviraux. Il y a trois décennies, la plupart des premières

découvertes de composés antiviraux étaient fortuites, puisque des molécules développées à l'origine à d'autres fins ont été sélectionnées comme candidats antiviraux, sur la base de leur succès dans d'autres disciplines médicales.

Ces méthodes de découverte d'antiviraux étaient empiriques et, la plupart du temps, le mécanisme biologique à l'origine de l'effet antiviral observé restait incertain. Par exemple, l'utilisation de thio-semicarbazones contre le virus de la vaccinia, décrite en 1950 par Hamre et al., et utilisée plus tard comme médicament antibactérien contre la tuberculose.<sup>18</sup> En 1959, la 5-iodo-2-désoxyuridine (IDU), conçue à l'origine pour le traitement du cancer, s'est avérée présenter une activité antivirale contre le virus de l'herpès, mais en raison de sa cytotoxicité élevée, son utilisation était limitée à une application topique.

L'IDU a stimulé le développement des antiviraux et, à partir de sa découverte, de nombreuses molécules antivirales ont été proposées pour le traitement de diverses maladies virales.<sup>19</sup> Dans la [figure 1](#), une chronologie des jalons du développement d'agents antiviraux montre les premières années de cette discipline et comment elle a évolué pour devenir une science structurée et méthodique.<sup>20</sup> Au moment de la découverte du DIU, Un petit nombre de virus pathogènes étaient identifiés, les premiers antiviraux étaient destinés à traiter l'herpès, polio, variole et l'influenza, parmi ces médicaments : triflourothymidine (TFT), pour traiter l'herpès; adenine arabinoside (Ara-A) pour herpès simplex virus<sup>21</sup>; 2-( $\alpha$ -hydroxybenzyl) benzimidazole pour le traitement de la poliomyélite; Marboran pour le traitement de la variole et de l'amantadine et de la rimantadine pour traiter la grippe, qui ont été identifiés par des tests de dépistage biologique traditionnels au début des années 1960 et se sont avérés inhibiteurs des virus de la grippe A en culture cellulaire et dans des modèles animaux.

Au cours des deux dernières décennies, la chimie médicinale est devenue une discipline reconnue, dans laquelle un composé phare était généralement identifié en criblant une grande collection de molécules. Cette méthode a été améliorée avec l'introduction de la chimie combinatoire et du criblage à haut débit.

## **2- le développement d'un médicament antiviral efficace**

De nos jours, des logiques plus structurées sont mises en œuvre lors de la recherche de nouveaux médicaments antiviraux ; le criblage simple, le criblage aveugle et le criblage programmé sont devenus plus sophistiqués, à mesure que les outils d'analyse de la structure, de l'interaction protéique et du comportement viral. Depuis la découverte de l'IDU il y a 50 ans, seules quelques molécules se sont avérées efficaces et sûres lorsqu'elles sont utilisées pour une thérapie antivirale sélective. Une énorme percée qui est venue de la meilleure compréhension de l'interaction virus-hôte a été la création de la 9-(2-hydroxyéthoxyméthyl) guanine (Acyclovir). C'était le premier médicament antiviral hautement sélectif, étant un substrat pour la thymidine-kinase codée par le virus de l'herpès simplex. Il a montré un effet inhibiteur direct contre la réplication virale et pratiquement aucun effet indésirable sur l'hôte.

L'obtention d'une toxicité virale sélective par l'Acyclovir et d'autres molécules similaires a été considérée comme le début d'une nouvelle ère thérapeutique pour une thérapie antivirale bien établie, efficace et sûre. L'acyclovir est un pro-médicament, ce qui signifie qu'il doit être davantage métabolisé *in vivo* avant d'entrer dans la cellule infectée, un métabolisme supplémentaire pouvant ou non être requis pour produire l'inhibiteur actif. La clé de la spécificité de l'Acyclovir est la phosphorylation sélective du nucléoside guanosine acyclique par la pyrimidine désoxynucléoside kinase codée par le virus

de l'herpès, ce qui signifie qu'il ne serait actif que sur les cellules infectées par l'herpès. Après la découverte et l'étude de l'Acyclovir, plusieurs promédicaments analogues de nucléosides ont été développés, tous avec une spécificité relativement élevée ( Tableau 1 montre une liste des médicaments antiviraux les plus importants, y compris leur mode d'action). Malheureusement, de nouveaux défis sont apparus pour le traitement antiviral. Plusieurs mutants résistants ont été identifiés, ce qui rend plus difficile la réalisation d'une éradication virale complète et, par conséquent, les demandes pour une thérapie antivirale réussie sont devenues plus complexes, impliquant de nombreux aspects qui n'étaient pas pris en compte auparavant. Un fait indéniable est que la plupart de nos connaissances actuelles sur la science virale et antivirale proviennent de l'étude du VIH. Pour les infections virales, toute tentative d'attaque du métabolisme du virus pourrait avoir un effet sur les cellules hôtes. Il est donc évident que des modifications de ces deux aspects de la thérapie antivirale pourraient améliorer les résultats du traitement des patients chroniques.

Cet obstacle a été surmonté en partie grâce à l'utilisation de la thérapie combinatoire. En plus de cela, le concept d'une molécule antivirale à large spectre ou au moins « pangénotypique » qui pourrait être efficace sur un large éventail de pathogènes viraux est paradoxalement voué à l'échec si l'on pense que la spécificité est nécessaire pour éviter la toxicité cellulaire et l'inverse est nécessaire pour élargir le spectre d'une molécule antivirale donnée. Avec nos connaissances actuelles sur le métabolisme viral et l'interaction avec l'hôte, trois aspects de l'infection virale peuvent être ciblés pour un traitement antiviral : l'inhibition des gènes et des protéines viraux, blocage des gènes de l'hôte et des enzymes qui interagissent avec leurs homologues viraux et modulation des voies métaboliques de l'hôte impliquées dans le cycle de vie du virus.

Tableau 1 :Principaux composés antiviraux développés

Nom	Classer	Virus cible	Année de découverte
β-Thiosemicarbazone	DÉRIVÉ IMINE	LARGE SPECTRE	1949
INTERFÉRON	CYTOKINE (Immunomodulateur)	LARGE SPECTRE	1954, 1957
UDI	N / A	L'HERPÈS SIMPLEX	1959
HYDROXYBENZYL- BENZIMIDAZOLE	DU	LARGE SPECTRE	1961
MARBORAN	DU	VIRUS ADN	1963
TFT	N / A	L'HERPÈS SIMPLEX	1964
AMANTADINE, RIMANTADINE	DU	GRIPPE	1964
ARA-A	N / A	L'HERPÈS SIMPLEX	1964
ACICLOVIR	N / A	HERPÈS	1971
RIBAVIRINE	N / A	LARGE SPECTRE	1972
DHPA- dihydroxypropyladénine	N / A	LARGE SPECTRE	1978
Phosphonoformicacide (FOSCARNET)	Pennsylvanie	HERPÈS, CYTOMÉGALOVIRUS	1979
BVDU (Brivudin)	N / A	HERPÈS	1979
GANCICLOVIR	N / A	HERPÈS, CYTOMÉGALOVIRUS	1982
AZIDOTHIMIDINE (AZT, zidovudine)	NARTI	VIH	1985
DDC (HIVID, Zalcitabine)	NARTI	VIH	1986
DDL (VIDEX, didanosine)	NARTI	VIH	1987
D4T (SERIT, Stavudine)	NARTI	VIH	1987
CIDOFOVIR	N / A	VMC	1988
FAMCICLOVIR	N / A	L'HERPÈS SIMPLEX	1989
HEPT/TIBO	INNTI	VIH	1990
NÉVIRAPINE (Viramune)	INNTI	VIH	1990
3TC (Epivir, Lamivudine)	NARTI	VIH	1991
SAQUINAVIR	PI	VIH	1991
DOCONASOL	FI	HERPES, VIRUS SINCYTIAL	1991
ZANAMIVIR (RELENZA)	NI	GRIPPE	1993

Nom	Classer	Virus cible	Année de découverte
DELAVIRDINE (RECRIPTEUR)	INNTI	VIH	1993
INDINAVIR (CRIXIVAN)	PI	VIH	1994
TENOFOVIR	N / A	VIH	1995
EFIVARENZ	INNTI	VIH	1995
AMPRENAVIR (AGENERASE)	PI	VIH	1995
RITONAVIR (NORVIR)	PI	VIH	1995
ENFUVIRTIDE	FI	VIH	1996
OSELTAMIVIR (TAMIFLU)	NI	GRIPPE	1997
LOPINAVIR	PI	VIH	1998
ENTECAVIR	N / A	HÉPATITE B	2000
PÉRAMIVIR	NI	GRIPPE	2000
ADEFOVIR	NARTI	VHB	2000
ATAZANAVIR	PI	VIH	2000
DARUNAVIR	PI	VIH	2003
TARIBAVIRINE	N / A	LARGE SPECTRE	2003
TÉLAPREVIR	PI	VHC	2004
MARAVIROC	RA	VIH	2005
RALTÉGRAVIR	II	VIH	2005
BOCÉPREVIR	PI	VHC	2006
ELVITEGRAVIR	II	VIH	2006

NA : analogue nucléosidique ; NARTI : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse ; DU : indéterminé ; PA : analogue de pyrophosphate ; INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ; NARTI : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse ; IP : inhibiteur de protéase ; FI : inhibiteur de fusion ; NI : inhibiteur de la neuraminidase ; PR : antagoniste des récepteurs ; II : inhibiteur d'intégrase.

- **Agents antiviraux en usage clinique**

La réplication du VZV dans les cellules infectées peut être bloquée par l'administration d'agents antiviraux. Une administration précoce, en particulier chez le zona, peut réduire les lésions tissulaires et, par conséquent, la destruction des cellules ganglionnaires affectées peut être diminuée, voire empêchée. Principalement, les analogues nucléosidiques acycliques acyclovir, y

compris son promédicament valaciclovir, famciclovir (promédicament du penciclovir) et l'analogue nucléosidique cyclique brivudine [(E) -5- (2-bromovinyl) -2'-désoxyuridine, BVDU] sont disponibles pour le traitement antiviral des infections à VZV (Tableau 3). La spécificité de l'activité antivirale repose sur le fait que ces inhibiteurs sont phosphorylés par la thymidine kinase virale (TK) en mono- (acyclovir, penciclovir) ou diphosphates (brivudine), tandis que les étapes ultérieures de phosphorylation du triphosphate sont catalysées par des cellules enzymes. Ainsi, le spectre d'activité est défini par la présence de l'enzyme clé, la TK virale. Les triphosphates des analogues nucléosidiques inhibent et fixent les ADN polymérase virales (pol) et sont incorporés comme «faux» substrat dans la chaîne d'ADN en croissance.

Dans le cas de l'acyclovir / valaciclovir, cela entraîne une terminaison de chaîne en raison de l'absence du groupe hydroxy en position 3 'essentiel pour une liaison ultérieure. Dans d'autres composés analogues aux nucléosides, leur incorporation dans l'ADN est possible.

### **III-LES ANTIVIRAUX A USAGE CLINIQUE :**

#### **1-ACICLOVIR, VALACICLOVIR :**

L'aciclovir est un analogue nucléosidique acyclique de la guanine utilisé principalement pour le traitement des infections à herpèsvirus. La découverte de l'aciclovir a démontré pour la première fois qu'il était possible de fabriquer des composés bloquant la réplication des virus à ADN sans inhiber la synthèse de l'ADN cellulaire (Elion, 1993). Également connu sous le nom d'acyclovir ou d'acycloguanosine et de formule chimique 9-(2-hydroxyéthoxyméthyl) guanine, l'aciclovir a été commercialisé sous le nom commercial de Zovirax, initialement par Burroughs Wellcome et maintenant par son successeur par fusion,

GlaxoSmithKline. L'aciclovir est également disponible sous forme de médicament générique et fabriqué par de nombreuses entreprises dans le monde. L'aciclovir est un analogue de désoxynucléoside, similaire à l'idoxuridine (voir chapitre 222, Idoxuridine) et à la vidarabine ; Il a été choisi parmi un certain nombre d'analogues dans lesquels la fraction glucidique cyclique a été remplacée par une chaîne latérale acyclique. Dans l'aciclovir, le composant désoxyribose de la désoxyguanosine a été remplacé par un substituant hydroxyéthoxyméthyle sur le cycle purine. Les concentrations d'aciclovir sont indiquées à la fois en microgrammes par millilitre ( $\mu\text{g/ml}$ ) et en micromoles ( $\mu\text{M}$ ), mais ces dernières peuvent être approximativement converties en microgrammes par millilitre en divisant la concentration micromolaire par quatre.

L'aciclovir est l'agent thérapeutique standard pour le traitement antiviral des infections à VZV. Cependant, il faut considérer que la biodisponibilité orale n'est que de 15 à 30%. La varicelle chez les patients à risque et la maladie de zona chez les patients immunocompétents peuvent être traitées par voie orale. Dans les infections sévères à VZV, en particulier chez les patients immunodéprimés, l'aciclovir doit être administré par voie intraveineuse (iv). Après l'administration iv d'aciclovir, des effets secondaires sur le SNC ont été observés occasionnellement, alors que le médicament oral peut être associé à des effets secondaires gastro-intestinaux. Les substances ayant une toxicité rénale ne doivent pas être associées simultanément à l'aciclovir. Les paramètres de laboratoire rénaux et hépatiques doivent être surveillés. L'aciclovir est disponible sous forme de préparations intraveineuses, orales et topiques (pommade ophtalmique et crème hydrosoluble à usage cutanéomuqueux). Le promédicament le plus important de l'aciclovir qui a été développé et est maintenant utilisé en clinique est le valaciclovir. Le valaciclovir (également connu sous le nom de

BW256U87 ou valacyclovir, et commercialisé sous le nom commercial Valtrex par GlaxoSmithKline) est le chlorhydrate de l'ester l-valyle de l'aciclovir, qui a été développé à l'origine par Wellcome Research Laboratories. Il est administré par voie orale. Après absorption orale, le valacyclovir est converti en acyclovir par une enzyme hépatique, la valacyclovir hydrolase. Le valacyclovir a une biodisponibilité orale de 54%, ce qui entraîne des concentrations médicamenteuses trois à quatre fois plus élevées qu'après absorption orale d'aciclovir. Les conséquences sont des intervalles de dosage plus longs et une meilleure observance. L'administration de valacyclovir est approuvée pour le traitement antiviral du zona chez les adultes immunocompétents. Le valacyclovir n'est pas approuvé pour le traitement antiviral pendant l'enfance et l'adolescence. Les effets secondaires possibles sont similaires à ceux observés après la prise d'aciclovir.

Le schéma posologique oral du valacyclovir est plus favorable que celui de l'aciclovir. Le valacyclovir est disponible sous forme de caplets de 0,5 ou 1,0 g; le caplet de 1,0 g est marqué et peut être brisé en deux. Le nom chimique du valacyclovir est le chlorhydrate de 2-[(2-amino-1, 6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl)méthoxy]-éthyl l-valinate. L'aciclovir constitue 69,4 % du poids moléculaire du valacyclovir base (Weller et al., 1993a). Le poids moléculaire du valacyclovir est de 324,34; la structure chimique est illustrée à la figure 213.1. Le ganciclovir (voir chapitre 215, Ganciclovir et valganciclovir) est étroitement apparenté à l'aciclovir et en diffère par la présence d'un CH<sub>2</sub>OH supplémentaire sur la chaîne latérale.

### **1.a Activité antimicrobienne**

Les systèmes de tests de sensibilité aux médicaments pour les virus sont encore mal standardisés. Le test de réduction de plaque est la méthode la plus

largement acceptée, mais il est laborieux à réaliser et les résultats ne sont souvent pas disponibles à temps pour modifier la prise en charge clinique. Les résultats de la sensibilité aux antiviraux sont généralement rapportés sous la forme de la concentration efficace à 50 % (CE50) ou de la concentration efficace à 90 % (CE90); cette dernière est conceptuellement similaire à la concentration minimale inhibitrice bactériologique (CMI) acceptée et est largement considérée comme plus pertinente sur le plan clinique que la CE50 (Safrin et al., 1994c), en particulier chez les patients immunodéprimés (Dekker et al., 1983). Étant donné que les tests de sensibilité in vitro à l'aciclovir peuvent être influencés par un certain nombre de facteurs, les résultats de ces tests peuvent varier d'un laboratoire à l'autre. Des tests de dépistage rapide ont été développés pour évaluer la sensibilité à l'aciclovir dans les 3 jours (Safrin et al., 1994a; Tebas et al., 1995) mais ne sont pas largement validés. L'activité antivirale du valaciclovir est entièrement due à son produit in vivo, l'aciclovir, et donc son activité antivirale in vivo est identique à celle de l'acyclovir.

Varicella-zoster virus (VZV) is susceptible to aciclovir, with an EC50 ranging from 0.12 to 10.8 µg/ml for most clinical and laboratory strains. Aciclovir is also active against the Oka vaccine strain of VZV, with a mean EC50 of 1.35 µg/ml (Crumpacker et al., 1979; Biron and Elion, 1980; Mylan Pharmaceuticals, 2012; Preblud et al., 1984). The selectivity index of aciclovir for VZV clinical isolates is lower than that for sorivudine (BV-araU); but higher than that for cidofovir (HPMPC), ganciclovir, and adefovir (PMEA); and equivalent to that of penciclovir (Andrei et al., 1995; Machida et al., 1995).

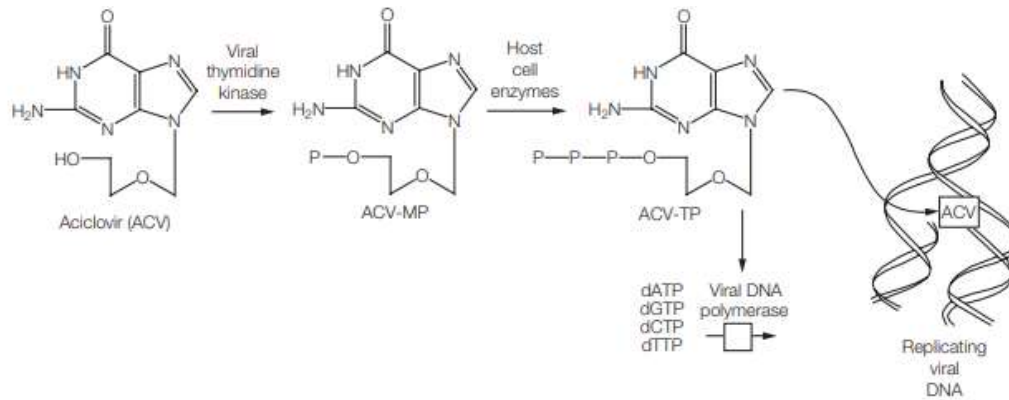
### **1.b Mécanisme d'action :**

L'aciclovir est un promédicament car il doit être triphosphorylé au niveau intracellulaire pour devenir actif, et l'aciclovir triphosphate est un inhibiteur

puissant et largement irréversible des ADN polymérase des HSV types 1 et 2 et du VZV, mais il a une toxicité relativement faible pour les cellules hôtes normales. Le valaciclovir étant converti en aciclovir *in vivo*, son mécanisme d'action antivirale est identique à celui de l'aciclovir. Un certain nombre de phénomènes expliquent la différence de 300 à 3000 fois entre la toxicité de l'aciclovir pour le HSV et le VZV et la cellule hôte. Le plus important d'entre eux est le fait que l'aciclovir est activé sélectivement dans les cellules infectées par le HSV ou le VZV mais reste pratiquement inactif dans les cellules non infectées. HSV et VZV codent tous deux pour une enzyme TK spécifique qui monophosphoryle le médicament ; l'aciclovir n'est pas un substrat pour les savoirs traditionnels cellulaires de l'hôte (bien que la phosphorylation se produise dans une faible mesure par d'autres enzymes, peut-être par l'action de la 5 nucléotidase) . L'aciclovir monophosphate est ensuite rapidement converti en aciclovir diphosphate et triphosphate par les enzymes cellulaires. La guanylate kinase est responsable de la conversion du monophosphate d'aciclovir en diphosphate, un processus efficace car la forme monophosphate ne s'accumule pas dans les cellules.

Un certain nombre d'enzymes cellulaires, notamment la phosphoglycérate kinase, la nucléoside diphosphate kinase et la phosphoénol pyruvate kinase, peuvent convertir l'aciclovir diphosphate en la forme triphosphate active. La quantité d'aciclovir triphosphate formée dans les cellules infectées par le HSV ou le VZV est 40 à 100 fois supérieure à la quantité formée dans les cellules non infectées, et cette différence est la principale raison de l'excellent rapport thérapeutique de l'aciclovir. De plus, l'inhibition des ADN polymérase cellulaires alpha, delta et epsilon par l'aciclovir triphosphate est significativement plus faible que l'inhibition de l'ADN polymérase virale par le médicament. L'aciclovir

triphosphate a tendance à persister dans les cellules car les membranes cellulaires sont très perméables à l'aciclovir non phosphorylé mais imperméables au triphosphate. Par conséquent, les taux sanguins d'aciclovir ne sont pas un indicateur précis de l'activité de l'aciclovir dans les cellules.



**Figure 213.2.** Mechanism of action of aciclovir against herpes simplex virus (HSV). Aciclovir is metabolized to the monophosphate (MP) in herpes simplex-infected cells by virus-specified thymidine kinase; the monophosphate is then converted to the diphosphate and triphosphate (TP) by cellular enzymes. Aciclovir triphosphate inhibits herpes simplex DNA polymerase and is incorporated into replicating DNA; because ACV lacks an open OH moiety, chain termination occurs. (Reproduced with permission from Balfour (1983b).)

L'activité antivirale de l'aciclovir est limitée aux virus qui spécifient une TK capable de reconnaître l'aciclovir comme substrat. Bien que le virus de la vaccine exprime une TK spécifiée par le virion pendant l'infection, l'enzyme de la vaccine ne phosphoryle pas l'aciclovir.

L'aciclovir est disponible sous plusieurs formulations, tandis que le valaciclovir n'est disponible que par voie orale. Les formulations d'aciclovir comprennent :

- Poudre d'aciclovir pour reconstitution sous forme de solution i.v.  
préparation : Les flacons contiennent de l'aciclovir sodique lyophilisé (équivalent à 500 ou 1000 mg d'aciclovir) pour une administration i.v.

Chaque flacon de 500 ou 1000 mg doit être reconstitué en ajoutant respectivement 10 ou 20 ml d'eau stérile pour préparations injectables. La concentration finale est de 25 mg d'aciclovir par ml, mais

il doit être encore dilué (à  $\leq 7$  mg/ml) avant d'être administré par voie intraveineuse.

- Aciclovir solution injectable : flacons sans conservateur contiennent de l'aciclovir sodique pour injection à une concentration de 25 mg/ml (flacon 20 ou 40 ml) ou 50 mg/ml (10 ou flacon de 20 ml).

- Préparations orales : Les gélules d'Aciclovir contiennent 200 mg.

Les comprimés d'aciclovir contiennent 200, 400 ou 800 mg. Aciclovir la suspension contient 200 mg/5 ml (flacons de 480 ml).

Comprimés de valaciclovir : contiennent 500 mg ou 1000 mg.

- Préparations topiques d'aciclovir :

Pommade : Chaque gramme contient 50 mg d'aciclovir (5 %). Il est disponible en doses de 5, 15 et 30 g.

Crème : Chaque gramme contient 50 mg d'aciclovir (5%) crème p/p dans une base miscible à l'eau contenant du propylène glycol. Il est disponible en dose de 5 g et combiné avec 1% d'hydrocortisone.

Pommade ophtalmique : chaque gramme contient 30 mg d'aciclovir (3 % d'aciclovir).

Comprimé buccal : 50 mg

## **Nouveau-nés et enfants**

### **ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE**

Chez les patients immunodéprimés atteints de zona sévère (zona), la posologie pour les enfants < 12 ans est de 20 mg/kg toutes les 8 heures pendant 7 jours. Sur la base d'une expérience clinique limitée, Gould et al. (1982) ont suggéré qu'une dose de 10 mg/kg toutes les 8 heures pour les nouveau-nés et une de 250 mg/m<sup>2</sup> toutes les 8 heures pour les enfants de plus d'un mois étaient

efficaces et sûres. Actuellement, une dose de 500 mg/m<sup>2</sup> (ou 10 mg/kg) i.v. administré toutes les 8 heures est recommandé pour les nourrissons et les enfants.

## ADMINISTRATION PAR VOIE ORALE

Bien qu'il ne soit pas encore universellement autorisé pour les indications suivantes, l'aciclovir oral pour le VZV est couramment utilisé dans ces circonstances : les enfants de plus de 12 mois atteints de varicelle primaire et une maladie chronique cutanée ou pulmonaire ). Le valaciclovir n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 2 ans. La suspension buvable de valaciclovir (25 ou 50 mg/ml) peut être préparée à partir de caplets de 500 mg de Valtrex en suivant les instructions du fabricant.

### **1.c Pharmacocinétique et pharmacodynamique**

#### **\* Biodisponibilité**

Par rapport à l'administration intraveineuse, la biodisponibilité orale de l'aciclovir est généralement assez faible (15 à 20 % avec 200 à 400 mg administrés toutes les 4 heures), est assez irrégulière et l'absorption a tendance à diminuer avec l'augmentation des doses. L'absorption de l'aciclovir par voie orale n'est pas affectée par les aliments ou les médicaments antiacides. L'administration topique ne produit pas de taux sériques d'aciclovir détectables à moins qu'elle ne soit appliquée sur de grandes surfaces de peau. L'application topique sur les lésions génitales externes n'entraîne pas de niveaux détectables dans les sécrétions cervico-vaginales. La liaison de l'aciclovir aux protéines plasmatiques est faible, 9 à 33 % (moyenne 15,4 %).

Pour améliorer la faible biodisponibilité orale de l'aciclovir, 18 esters d'acides aminés d'aciclovir ont été synthétisés et testés par GlaxoSmithKline. L'ester l-valyle, le chlorhydrate de valaciclovir, a entraîné la biodisponibilité orale

la plus élevée de l'aciclovir. Le valaciclovir est absorbé par les transporteurs intestinaux de dipeptides, y compris le transporteur de peptide intestinal humain 1 (hPEPT-1), suivi de l'hydrolyse du valaciclovir en aciclovir par des estérases dans la lumière intestinale, la paroi intestinale et le foie. Chez le singe, la biodisponibilité de l'aciclovir dérivé du valaciclovir administré par voie orale est de  $67 \% \pm 13 \%$ . Chez l'homme, la biodisponibilité de l'aciclovir après une dose orale de valaciclovir de 1,0 g variait de 51,3 à 54,2 %, soit trois à cinq fois plus que la biodisponibilité de l'aciclovir oral. Les aliments n'ont pas d'effet consécutif sur l'absorption du valaciclovir ou sa conversion en aciclovir plasmatique; un petit-déjeuner riche en graisses n'a augmenté l'ASC de l'aciclovir dérivé du valaciclovir que de 22 %.

Le valaciclovir est rapidement et pratiquement complètement converti en aciclovir après administration orale par métabolisme de premier passage dans le foie ou l'intestin. En conséquence, les niveaux de concentration plasmatique du valaciclovir non modifié sont extrêmement faibles ( $\leq 0,004 \mu\text{g/ml}$ ) à indétectables 3 heures après administration orale chez l'homme, et moins de 1 % du valaciclovir administré par voie orale est retrouvé sous forme inchangée dans les urines. L'aciclovir est détecté dans le plasma dans les 15 minutes suivant l'administration de valaciclovir par voie orale. Il est intéressant de noter que le valaciclovir est plus efficacement métabolisé en aciclovir lorsqu'il est administré par voie orale que par voie intraveineuse. Après le valaciclovir intraveineux, 95 % de la dose a été retrouvée dans les urines, dont 23 % étaient du valaciclovir inchangé, alors que seulement 1 % d'une dose orale de valaciclovir est apparue inchangée dans les urines.

Les données suivantes ont été compilées en rassemblant les résultats de 10 petites études pharmacocinétiques de l'aciclovir intraveineux. Après

administration de doses uniques de 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0 et 15,0 mg/kg i.v. aux adultes via une perfusion constante sur une période de 1 heure, le pic sérique a été atteint à la fin de la perfusion et était proportionnel à la dose ; les pics moyens pour ces doses étaient respectivement de 1,0, 2,1, 4,2, 8,8, 14,6 et 22,7 g/ml. La variation élevée entre les sujets à certaines de ces doses reflétait généralement une variabilité de la fonction rénale chez les patients. Quand les mêmes doses ont été administrés aux adultes toutes les 8 heures, pic sérique à l'état d'équilibre il en a résulté des concentrations similaires à celles observées après une dose unique, ce qui indique qu'il y a peu d'accumulation à ces doses.

Pour des doses de 2,5, 5,0, 10,0 et 15,0 mg/kg toutes les 8 heures, les concentrations sériques maximales à l'état d'équilibre (niveaux creux entre parenthèses) étaient de 5,1 (0,5), 9,8 (0,7), 20,7 (2,3) et 23,6 ( 2,0) g/ml, respectivement. Chez les enfants ayant reçu 250 mg/m<sup>2</sup> (environ 5 mg/kg) et 500 mg/m<sup>2</sup> (environ 10 mg/kg) toutes les 8 heures, les valeurs moyennes de C<sub>max</sub> à l'état d'équilibre de 10,3 et 20,7 µg/ ml, respectivement, étaient presque identiques. à ceux des adultes.

Comme indiqué, l'absorption orale de l'aciclovir est faible.

Par conséquent, les taux sériques après administration orale sont sensiblement inférieurs à ceux atteints après administration intraveineuse d'aciclovir. Lorsqu'une dose orale de 200 mg est administrée à des adultes, une C<sub>max</sub> de 0,35-1,0 g/ml (moyenne 0,6) est retrouvée 1,5 à 1,75 heures plus tard. Les taux sériques chutent ensuite de façon linéaire, avec une demi-vie d'environ 3 heures . Avec l'administration orale d'aciclovir, les taux sériques atteignent un état d'équilibre après 1 jour d'administrations multiples ; concentrations maximales moyennes de 0,5, 1,2 et 1,3 µg/ml et des concentrations minimales de 0,3, 0,6 et 0,8 g/ml se produisent au jour 6 après 200-, 400-600 et doses toutes les

4 heures, respectivement. Les pics moyens d'aciclovir après une dose étaient de 58 à 77 % du pic à l'état d'équilibre, et les niveaux creux à l'état d'équilibre étaient de 50 à 62 % des pics. Il semble que l'absorption nette du médicament soit presque proportionnelle à la dose dans la plage de doses de 200 à 600 mg .

Chez les patients insuffisants rénaux qui reçoivent une dose intraveineuse unique d'aciclovir, les taux sériques résultants diminuent de manière biphasique, suggérant que le médicament est distribué comme dans un modèle à deux compartiments. La demi-vie de son élimination terminale (phase bêta) est d'environ 3 heures, et cela augmente to about 18 hours in anuric patients. After an oral dose of 800 mg, administered to patients with endstage oliguric renal failure, peak plasma levels of  $12.54 \pm 1.76 \mu\text{M}$  (approx.  $2.82 \pm 0.40 \mu\text{g/ml}$ ) were achieved at 3 hours, with a half-life of 20.2 hours and a mean plasma level of  $6.29 \mu\text{M}$  after 18 hours . The mean half-life of aciclovir during hemodialysis has been variably reported to range from 5.7 to 10 hours and is also considerably prolonged in patients on CAPD ( $13.2 \pm 4.7$  hours). Intraperitoneal dosing has been found to provide approximately 60% bioavailability . In a small study, plasmapheresis did not significantly alter aciclovir pharmacokinetics ).

Table 213.7. Aciclovir pharmacokinetics resulting from various dosing regimens of valaciclovir and aciclovir

Oral dose		Intravenous aciclovir dose	Mean plasma aciclovir pharmacokinetic variables				Reference
Valaciclovir	Aciclovir		$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$t_{\max}$ (hours)	Daily projected AUC ( $\mu\text{g/ml/h}$ )	Plasma half-life (hours)	
	200 mg 5/day		0.8		12		
	800 mg 5/day		1.6		24		
1.0 g given once			5.5	1-2	19	2.8	Jacobson (1993)
250 mg 4/day for 10 days			2.1		23		
500 mg 4/day for 10 days			3.7		41		
1 g 4/day for 10 days			5.0		68		Weller et al. (1993a)
1.5 g 4/day for 10 days			6.4		92		
2.0 g 4/day for 10 days			8.4	2	112	3.3	Jacobson (1993); GlazoSmithKline (data on file)
		5 mg/kg every 8 hours	9.8		54		
		10 mg/kg every 8 hours	23		107		

### **\* Distribution de médicaments**

L'aciclovir semble être largement distribué dans les tissus et les fluides du corps. Wade et al. ont étudié les concentrations tissulaires d'aciclovir obtenues à l'autopsie chez cinq patients. Le niveau moyen dans le poumon était de 131 % du niveau sérique simultané, et chez un patient, le médicament était encore détectable dans le tissu pulmonaire 6 jours après l'arrêt du traitement. Les niveaux dans le cœur et le foie étaient similaires à ceux dans les poumons, mais les niveaux dans la médulla rénale et le cortex étaient 10 fois plus élevés que le niveau sérique.

Les concentrations d'aciclovir dans le cerveau et la moelle épinière étaient variable, étant de 25 à 70 % de la concentration sérique concomitante.

Dans des études limitées sur le LCR chez l'adulte et l'enfant, des concentrations d'aciclovir comprises entre 0,2 et 4 g/ml ont été détectées, soit 13 à 50 % du taux sérique simultané. Une pénétration plus élevée du LCR a été rapportée chez les patients recevant du probénécide avec aciclovir.

Après une dose orale de 200 mg d'aciclovir, une salivation moyenne un niveau de 0,1 µg/ml a été trouvé après 2,2–2,5 heures, environ 13% des taux sériques concomitants. Il y avait une mauvaise corrélation entre les taux d'aciclovir dans les sécrétions vaginales et les taux sériques concomitants, mais ils représentaient environ 76 % de ceux du sérum. Après une dose intraveineuse de 5 mg/kg toutes les 8 heures, l'aciclovir n'a pas pu être détecté dans les échantillons de lavage salivaire ou vaginal au cours des 24 premières heures de traitement ; par la suite, il a été trouvé dans pratiquement tous les échantillons. La concentration moyenne dans la salive était de 0,27 g/ml et celle dans le liquide cervico-vaginal de 0,43 g/ml. L'aciclovir était souvent présent dans la salive et les sécrétions vaginales jusqu'à 24 heures après l'arrêt du médicament.

Pendant la perfusion intraveineuse et l'administration orale d'aciclovir, les concentrations du médicament dans le liquide vésiculaire varicelle-zona sont approximativement égales aux taux sériques. L'administration topique de la pommade et de la crème d'aciclovir 5 % s'est avérée à des niveaux 48 fois plus élevés du médicament dans l'épiderme que ceux trouvés après administration orale. Cependant, au niveau de l'épiderme (le site cible de l'infection) le traitement oral fournit des concentrations 2 à 3 fois plus élevées que les topiques. La liaison de l'aciclovir aux protéines sériques est de 9 à 22 % (moyenne 15,4 %)

L'aciclovir administré aux femmes à la fin du troisième trimestre de la grossesse s'accumule dans le liquide amniotique. Les concentrations d'aciclovir dans la veine ombilicale étaient inférieures aux concentrations plasmatiques maternelles correspondantes, avec un rapport plasma maternel/veine ombilicale de 1,3 chez 10 femmes enceintes recevant 400 mg trois fois par jour). Le niveau d'aciclovir dans le lait maternel d'une mère allaitante recevant de l'aciclovir par voie orale a été rapporté 3,2 fois plus élevé que les niveaux sériques .

Lorsque de l'aciclovir oral à une dose de 400 mg (250 à 650 mg/m<sup>2</sup> ) cinq fois par jour a été administré à 10 enfants (âgés de 3 à 15 ans), les concentrations sériques maximales étaient de 0,79 à 3,4 g/ml, les concentrations minimales de 0,5 à 3,1 g/ml , et les concentrations ne différaient pas selon que le médicament était pris avec ou sans nourriture. Ces données sont étayées par une deuxième étude dans laquelle le pic sérique moyen chez les enfants recevant 600 mg/m<sup>2</sup> (âgés de 6 mois à 6,9 ans) ou 300 mg/m<sup>2</sup> (< 2 mois) d'une suspension orale d'aciclovir était de  $0,99 \pm 0,38$  ou  $1,88 \pm 1,11$  g/ml, respectivement, avec une ASC moyenne de  $5,56 \pm 2,17$  et  $6,54 \pm 4,32$  g/ml/h, respectivement.

Des concentrations d'aciclovir de 1,7 µg/ml ont été détectées dans l'humeur aqueuse des patients après administration topique à l'oeil. Le médicament atteint également l'humeur aqueuse après administration orale.

La distribution tissulaire de l'aciclovir dérivé du valaciclovir oral est la même que pour l'aciclovir. Chez le rat, le valaciclovir oral a entraîné les concentrations les plus élevées d'aciclovir dans l'estomac, l'intestin grêle, les reins, le foie, les ganglions lymphatiques et la peau.

L'aciclovir a été détecté dans tous ces tissus dans les 20 minutes suivant l'administration orale du promédicament.

### *1.3.c - Excrétion*

Après administration orale, 10 à 15 % de l'aciclovir sont excrétés sous forme inchangée dans les urines et 15 à 25 % sont excrétés sous forme inchangée dans les selles.

Après administration intraveineuse, la principale voie de clairance de l'aciclovir est par les reins, et la récupération urinaire moyenne du médicament inchangé était de 60 + 12 % a démontré que le pourcentage de récupération urinaire de l'aciclovir variait de 32,7 à 57,5 %, avec une moyenne de 44,7%. L'élimination urinaire de l'aciclovir récupéré se produit rapidement; environ 60 % du médicament est excrété en 6 heures et plus de 99 % en 24 heures. La clairance rénale de l'aciclovir, de 173 à 353 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, dépasse largement la clairance de la créatinine, ce qui indique qu'il y a une sécrétion tubulaire du médicament. Chez les patients anuriques, l'aciclovir est lentement éliminé de l'organisme par des voies non rénales. Des études chez l'homme recevant de l'aciclovir radiomarqué par voie intraveineuse ont montré que 71 à 99 % d'une dose administrée étaient excrétés dans l'urine, mais jusqu'à 14,1 % de la dose était excrétée dans l'urine sous forme de métabolite inactif, la 9

carboxyméthoxyméthylguanine (CMMG). Les proportions d'aciclovir urinaire inchangées allaient de 62 % à 91 % de la dose. Moins de 2 % d'une dose intraveineuse est excrétée dans les selles et seules des traces sont présentes dans l'air expiré, la neutropénie a été bien décrite en association avec un traitement à l'aciclovir (30 mg/kg/jour) chez un nourrisson. Une hémopoïèse mégaloblastique sans modifications détectables dans **I,3,d** )

Dans un essai ouvert précoce portant sur quatre enfants immunodéprimés atteints de zona après une greffe de moelle osseuse, le traitement par aciclovir (500 mg/m<sup>2</sup> toutes les 8 heures pendant 5 jours) a entraîné une amélioration rapide des lésions et un soulagement rapide de la douleur. Le même schéma a été utilisé dans un essai contrôlé contre placebo pour traiter le zona localisé et disséminé chez les patients immunodéprimés. La progression des lésions a été stoppée même chez les patients dont le traitement a été retardé de 3 jours après le début de l'éruption cutanée. Cependant, il y avait moins de complications si le médicament était administré dans les 3 premiers jours de développement des lésions, et dans ce cas, il y avait une élimination accélérée du virus des lésions. Il existe un rapport de cas décrivant l'efficacité du traitement à l'aciclovir par voie intraveineuse chez un adolescent immunodéprimé atteint de leucoencéphalite multifocale disséminée due au VZV.

### **INFECTION À VZV RÉSISTANTE À L'ACICLOVIR**

Chez les patients pédiatriques présentant une infection à VIH avancée, des papules hyperkératosiques chroniques dues au VZV résistant à l'aciclovir ont été rapportées. Une méningo-radiculonévrite due au VZV résistant à l'aciclovir a également été rapportée chez un patient présentant une infection par le VIH de dernière génération. Foscarnet est le médicament de choix pour le zona résistant à l'aciclovir. La trifluorothymidine topique seule ou en association avec

l'interféron alpha peut également être bénéfique en cas de résistance à l'aciclovir ; cependant, étant donné l'efficacité supérieure du foscarnet dans cette situation, il doit être utilisé de préférence.

- **Les enfants infectés par le VIH et atteints de zona devraient-ils être traités par l'aciclovir?**
- Un traitement oral par l'aciclovir pendant 7 à 10 jours est recommandé chez les enfants séropositifs pour le VIH, mais une durée de traitement plus longue doit être envisagée lorsque les lésions sont lentes à se résorber. L'administration IV initiale est recommandée pour les enfants infectés par le VIH présentant une immunosuppression sévère, un zona multidermatomique étendu, une infection disséminée, une atteinte viscérale ou un zona compliqué. L'aciclovir IV doit être poursuivi jusqu'à ce que les lésions cutanées et la maladie viscérale disparaissent clairement, après quoi l'administration orale peut être envisagée pour terminer le traitement. (**fort, modéré**)
- *Surveillance et événements indésirables :*

#### **Interactions médicamenteuses**

L'aciclovir et le valaciclovir n'interagissent qu'avec un nombre de médicaments. Lorsque l'aciclovir est perfusé après une dose orale de 1 g de probénécide, les concentrations sériques sont augmentées et la demi-vie sérique de l'aciclovir est légèrement prolongée, probablement parce que le probénécide inhibe la sécrétion tubulaire du médicament.

Il a été démontré que l'aciclovir diminue les concentrations plasmatiques de phénytoïne, de fosphénytoïne et d'acide valproïque, augmentant ainsi le potentiel d'activité épileptique. Un rapport de cas en Italie a démontré une diminution du creux de la phénytoïne et de l'acide valproïque

- **Neurotoxicité**

La neurotoxicité a été étroitement liée à des concentrations sériques élevées d'aciclovir, et son métabolite CMMG se développe généralement 24 à 48 heures après les concentrations sériques maximales. Il existe des preuves que le métabolite est causal. Une neurotoxicité a été décrite en association avec un traitement à l'aciclovir chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale. Tomson et al. (1985) ont décrit des effets secondaires psychiatriques, y compris des hallucinations et une dépression, chez des patients adultes atteints d'insuffisance rénale chronique après l'utilisation d'aciclovir à des doses supérieures à celles recommandées.

Résultats neurologiques associés à l'aciclovir intraveineux, le traitement comprend la léthargie, l'agitation, les tremblements, la désorientation, la dysarthrie, l'ataxie, la myoclonie, l'hyperesthésie, l'hyperacousie, l'hémi-parésie transitoire, les convulsions et le coma. L'amélioration ou la résolution des symptômes survient dans les 2 semaines suivant l'arrêt du traitement par l'aciclovir. Un électroencéphalogramme anormal est une caractéristique cohérente. Dans une analyse rétrospective, Das et al. ont rapporté que 15 % des 167 transplantés rénaux traités par valaciclovir oral ont développé des effets neuropsychiatriques, principalement des hallucinations et de la confusion, dans un délai moyen de 4 jours après le début de la prophylaxie par valaciclovir ; ces effets étaient rapidement réversibles à l'arrêt du traitement.

- **Toxicité gastro-intestinale**

Sur 23 patients ayant reçu de l'aciclovir par voie intraveineuse pour le zona, près de la moitié présentaient au moins deux des symptômes suivants : nausées, vomissements, douleurs abdominales et étourdissements. Ces symptômes semblaient être associés à des pics sériques d'aciclovir supérieurs à 25 µg/ml .

Dans une étude plus récente, des symptômes gastro-intestinaux indésirables sont apparus chez 8 % des patients atteints d'herpès génital qui ont été traités avec une dose élevée (4 g/jour) d'aciclovir par voie orale.

Il y a au moins un rapport de colite associée à l'aciclovir. Dans une étude de phase I de valaciclovir dosé à 1 ou 2 g quatre fois par jour pendant 30 jours, les principaux effets secondaires rapportés étaient gastro-intestinaux, avec nausées, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales chez jusqu'à un tiers des patients ; aucun effet secondaire rénal ou neurologique n'a été noté, mais 4 patients ont développé une neutropénie de grade 3 ou 4. Aucun des effets secondaires observés n'a semblé être lié au médicament.

- **Toxicité hématopoïétique**

L'aciclovir in vitro a peu d'effet sur la moelle osseuse humaine à des concentrations < 50 µg/ml . Bean et Fletcher (1985) ont décrit une neutropénie chez trois patients immunodéprimés qui avaient reçu un traitement à haute dose d'aciclovir et qui avaient également reçu des agents myélotoxiques au cours des 30 jours précédents. Plus récemment le sang périphérique peut survenir. Un enfant a développé une leucopénie et une érythroblastopénie transitoires au cours d'un traitement à l'aciclovir par voie intraveineuse qui ont répondu rapidement à l'arrêt du traitement.

- **Toxicité dermatologique**

Une dermatite de contact allergique attribuée à l'aciclovir ou au propylène glycol contenu dans la crème d'aciclovir a été rarement rapportée. De rares éruptions vésiculeuses cutanées peuvent survenir chez les patients recevant de l'aciclovir .

- **Embryotoxicité**

L'administration de doses très élevées (50 à 100 mg/kg) d'aciclovir à des rates gravides peut entraîner un taux élevé de résorptions fœtales et des malformations du crâne, de la colonne vertébrale et de la queue. Des doses plus faibles d'aciclovir ont été associées à un développement anormal du thymus fœtal. Le registre GlaxoSmithKline des issues de grossesse après exposition maternelle prénatale à l'aciclovir a été fermé en 1999 après avoir enrôlé 1246 cas, avec 756 expositions à l'aciclovir survenues au cours du premier trimestre. Les doses d'aciclovir allaient de 200 à 2800 mg p.o. par jour et jusqu'à 45 mg/kg i.v. du quotidien. Seuls 2 % des nourrissons présentaient une anomalie congénitale et aucun schéma spécifique n'a été noté. Bien que pratiquement tous les rapports sur l'utilisation de l'aciclovir pendant la grossesse ne suggèrent aucune toxicité, un cas de diastématomyélie fœtale, une maladie rare de la colonne vertébrale, a été diagnostiqué chez un fœtus exposé à l'aciclovir au moment de l'implantation.

- **Surdoses d'aciclovir**

Dans les cas rapportés de surdosage en aciclovir, y compris chez les nouveau-nés, aucune toxicité n'a été observée. La principale exception est lorsque les niveaux d'aciclovir s'accumulent en raison d'une mauvaise fonction rénale ; il y a eu un certain nombre de cas de neurotoxicité associés à des taux plasmatiques élevés d'aciclovir chez des patients atteints d'insuffisance rénale.

- Les principales toxicités de l'acyclovir sont la phlébite (lorsque l'acyclovir est administré par voie intraveineuse), la toxicité rénale, les nausées, les vomissements et les éruptions cutanées. Les toxicités sont similaires pour le valacyclovir et le famciclovir. Chez les nourrissons recevant de l'acyclovir à forte dose pour une maladie néonatale à HSV, le principal effet indésirable était la neutropénie (définie comme un

nombre absolu de neutrophiles  $<1\ 000 / \text{mm}^3$ ).<sup>67</sup> Parmi les enfants gravement malades sans le VIH recevant acyclovir IV à haute dose, d'une blessure ou d'insuffisance rénale a été observée chez  $> 10\%$  des patients.<sup>68</sup> La fonction rénale doit être évaluée lors de l'initiation du traitement par l'acyclovir et au moins une fois par semaine pendant le traitement, en particulier chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal sous-jacent qui reçoivent un traitement prolongé. Si possible, évitez l'administration concomitante d'autres médicaments néphrotoxiques. L'acyclovir IV doit être dilué de manière adéquate et administré lentement en 1 à 2 heures. L'acyclovir étant principalement excrété par les reins, un ajustement posologique basé sur la clairance de la créatinine est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une insuffisance rénale.

Le zona a été considéré comme un événement IRIS dans de nombreux rapports dans lesquels l'incidence du zona a augmenté de façon transitoire après l'instauration du TAR. Cependant, une analyse comparant l'incidence du zona chez les enfants dans les 3 mois précédant le début du TAR à celle dans les 3 mois suivant l'initiation du TAR n'a révélé aucune différence dans les taux d'incidence. Cela donne à penser que l'incidence élevée se produisant dans les 3 mois après ART est initié représente la persistance de l'incapacité à développer une solide réponse immunitaire à médiation cellulaire spécifique à VZV dans ce début de la période d'initiation post-ART. Au fur et à mesure que la reconstitution immunitaire se poursuit au-delà de ce délai, l'incidence du zona diminue. Cette relation a été démontrée avec de nombreuses infections opportunistes et confirmée pour le zona.

Les alternatives à l'acyclovir oral pour le zona chez les adolescents plus âgés et les adultes comprennent le valacyclovir et le famciclovir. Le valacyclovir est un promédicament de l'acyclovir avec une biodisponibilité améliorée, qui est rapidement converti en acyclovir après absorption. Il existe des informations suffisantes pour étayer l'utilisation du valacyclovir chez les enfants (en particulier compte tenu de sa biodisponibilité améliorée, qui est de deux à trois fois celle de l'acyclovir) à une dose de valacyclovir de 20 à 25 mg / kg de poids corporel administrée deux à trois fois par jour . Des doses inférieures à cela peuvent être insuffisantes pour les enfants pesant <20 kg. <sup>62</sup>-Aucune formulation pédiatrique n'est disponible et le valacyclovir ne peut généralement être utilisé que chez les enfants en âge d'avaler les gros comprimés, bien que des comprimés de valacyclovir écrasés puissent être utilisés pour fabriquer une suspension extemporanée avec une bonne biodisponibilité. Une formulation en poudre de famciclovir est disponible pour les enfants qui sont incapables d'avaler la formulation de pilule disponible ou qui sont trop petits pour les pilules disponibles. Un calendrier de dosage ajusté en fonction du poids est disponible pour informer le dosage des jeunes enfants.

- ***Gérer l'échec du traitement***

Les enfants chez qui les lésions continuent de se développer, ne guérissent pas ou progressent après 7 jours de traitement peuvent avoir un VZV résistant à l'acyclovir. Cela reflète le fait que l'acyclovir est un médicament virostatique et que, dans de tels cas, le patient a une immunité cellulaire spécifique au VZV inadéquate pour éliminer rapidement l'infection par le VZV. Si possible, l'isolement du virus doit être tenté afin que des tests de sensibilité puissent être effectués pour confirmer la résistance aux médicaments. Comme cela peut être difficile à organiser et impliquera un retard important, la décision de changer de

thérapie est souvent basée sur des observations cliniques. Toutes les souches de VZV résistantes à l'acyclovir sont résistantes au valacyclovir, au famciclovir et au ganciclovir. Le choix thérapeutique pour le VZV résistant à l'acyclovir est le foscarnet, 40 à 60 mg / kg de poids corporel par dose, qui doit être administré par voie intraveineuse 3 fois par jour pendant 7 jours ou jusqu'à ce qu'aucune nouvelle lésion n'apparaisse pendant au moins 48 heures. Foscarnet doit être administré lentement par voie intraveineuse pendant 2 heures (pas plus de 1 mg / kg / minute).

Foscarnet a un potentiel néphrotoxique important;  $\geq 30\%$  des patients présentent des augmentations de la créatinine sérique. Foscarnet provoque également de graves déséquilibres électrolytiques (y compris des anomalies des taux de calcium, de phosphore, de magnésium et de potassium) chez de nombreux patients, et des convulsions secondaires ou des dysrythmies cardiaques peuvent survenir. Des transaminases hépatiques anormales et des symptômes du système nerveux central peuvent survenir.

La perfusion de foscarnet avec une charge de solution saline peut minimiser la toxicité rénale, et la perfusion à travers un cathéter veineux central peut prévenir la thrombophlébite. Les doses doivent être modifiées chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir notice). Pour les patients recevant du foscarnet, les NFS, les électrolytes sériques et la fonction rénale doivent être surveillés au moins 2 à 3 fois par semaine pendant le traitement d'induction et une fois par semaine par la suite.

- ***Prévenir la récurrence***

Aucune mesure n'est disponible pour prévenir le zona chez les enfants et adolescents séropositifs. Cependant, la vaccination contre la varicelle réduit l'incidence (et peut-être la gravité) du zona de telle sorte que le risque de zona est plus faible chez les enfants vaccinés avec le VIH que chez les enfants en bonne

santé ou les enfants séropositifs qui ont naturellement contracté la varicelle. <sup>13,21,73</sup> La probabilité d'attaques initiales ou récurrentes de zona est réduite avec un traitement antirétroviral efficace. <sup>14</sup> Un vaccin vivant atténué (vaccin contre le zona vivant, ZVL) et un vaccin recombinant inactif (vaccin recombinant contre le zona, RZV) ont été approuvés pour une utilisation chez les adultes âgés de  $\geq 50$  ans. <sup>36,74</sup> Une vaste étude du vaccin recombinant chez des adultes vivant avec le VIH a indiqué qu'il était sûr et induit des anticorps spécifiques au VZV et une immunité à médiation cellulaire dans les vaccins sous TAR avec un pourcentage de CD4  $\geq 15$ . <sup>75</sup> Bien qu'il n'y ait pas de données d'efficacité pour ce vaccin chez les adultes séropositifs, il est fréquemment administré à des adultes séropositifs qui répondent à ces critères.

## **2-Famciclovir et penciclovir :**

Le famciclovir est très similaire à l'aciclovir structurellement ; cependant, ces deux médicaments diffèrent par leur pharmacocinétique et leurs effets antiviraux ; c'est le promédicament inactif ester diacétylique du penciclovir, résultant de la séparation de deux groupes esters dans l'intestin grêle et le foie. Le penciclovir est un analogue nucléosidique acyclique (échange de l'atome d'oxygène éther dans la chaîne latérale acyclique par un pont méthyle) dérivé du ganciclovir. L'absorption orale du penciclovir est très faible. C'est pourquoi ce médicament n'est utilisé que pour le thème du traitement antiviral des infections locales à HSV. Après administration orale, le famciclovir a une biodisponibilité de 77%. Il est utilisé pour le traitement antiviral du zona chez les adultes immunocompétents et les patients immunodéprimés à partir de 25 ans. À l'instar du valaciclovir, le famciclovir n'est pas approuvé pendant l'enfance et l'adolescence. Dans de rares cas, la prise de famciclovir peut entraîner des maux

de tête, une confusion mentale et des nausées. Lorsqu'il est administré par voie orale, le famciclovir est facilement absorbé puis rapidement métabolisé en penciclovir, ce qui entraîne des taux sanguins thérapeutiques de ce dernier. Le famciclovir est approuvé dans la plupart des pays pour le traitement des infections dues aux virus varicelle-zona. Le famciclovir (sous forme de Famvir) est disponible pour administration orale sous forme de comprimés de 125, 250 ou 500 mg. Une crème topique est commercialisée sous le nom de Denavir.

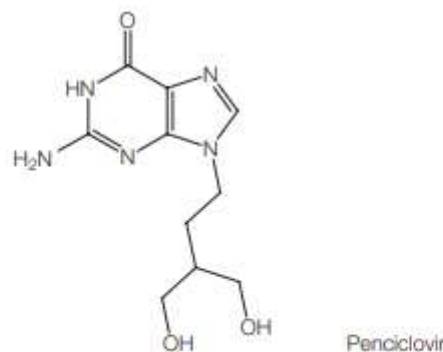


Figure 214.1. Chemical structure of famciclovir and penciclovir.

## 2.a -Activité antimicrobienne

Le penciclovir est actif in vitro contre le virus varicelle-zona. Sur la base des concentrations du médicament inhibant la réplication du virus de 50 % in vitro (CE50), le penciclovir est plus actif contre les HSV de types 1 et 2 que le virus

varicelle-zona (VZV). Des essais cliniques chez l'homme ont montré que le famciclovir et l'aciclovir étaient équivalents, bien que l'observance puisse être améliorée avec le famciclovir car il est administré trois fois par jour au lieu de cinq fois par jour, comme c'est le cas pour l'aciclovir), bien que comparable au valaciclovir, qui est administré deux fois par jour.

### **Résistance émergente et résistance croisée**

La résistance au penciclovir est rare, bien que la fréquence des cas augmente avec l'utilisation généralisée des médicaments antiviraux au cours des deux dernières décennies. La résistance aux médicaments antiviraux est le plus souvent observée dans le sous-groupe de patients immunodéprimés, et il semble que la fréquence des cas résistants au penciclovir est similaire au nombre de cas résistants à l'aciclovir signalés. La récupération clinique ne semble pas être influencée lorsque des souches virales résistantes sont isolées de patients immunocompétents .

Le VZV résistant à la fois au penciclovir et à l'aciclovir a généralement des mutations dans la thymidine kinase virale (TK) et beaucoup moins fréquemment dans les gènes de l'ADN polymérase. Les souches virales résistantes à l'aciclovir peuvent ou non être également résistantes au penciclovir. De même, les souches de VZV résistantes à l'aciclovir peuvent présenter une résistance croisée au penciclovir, bien que certaines souches résistantes à l'aciclovir puissent rester sensibles au penciclovir. La résistance croisée entre l'aciclovir et le penciclovir, bien qu'elle ne soit pas toujours présente, est un réel danger à considérer lors du traitement de patients avec des souches de VZV résistantes à l'aciclovir ; par conséquent, les médicaments ne dépendant pas des savoirs traditionnels pour la monophosphorylation intracellulaire (par exemple le cidofovir et le ténofovir) ou

les médicaments ne dépendant d'aucune modification qui agissent directement sur l'ADN polymérase virale (par exemple le foscarnet) doivent être utilisés jusqu'à ce que des données complètes de sensibilité antivirale soient disponibles.

## **2.b - Mécanisme d'action des médicaments**

Le famciclovir est un promédicament oral de l'agent antiviral penciclovir (analogue diacétyl 6-désoxy du penciclovir). Il est efficacement métabolisé dans le foie et les parois intestinales, où deux groupes acétyle sont éliminés pour donner le 6-désoxy-penciclovir, qui est ensuite oxydé à la position 6 du cycle purine pour former le penciclovir.

Le penciclovir exerce ses effets antiviraux en inhibant l'ADN polymérase, d'une manière similaire à celle de l'aciclovir. De plus, les deux médicaments partagent une affinité relative plus élevée pour l'ADN polymérase virale que pour les ADN polymérases hôtes. Dans les cellules infectées par l'herpèsvirus, le penciclovir est phosphorylé pour former initialement un composé monophosphate, un processus dépendant entièrement des enzymes TK spécifiques du HSV et du VZV. Par la suite, le penciclovir monophosphate est converti en un diphosphate puis finalement en un triphosphate, transformations médiées par les enzymes de la cellule hôte.

Le penciclovir triphosphate est structurellement similaire au nucléotide désoxyguanosine triphosphate (dGTP) et inhibe donc de manière compétitive les effets de l'ADN polymérase virale. Alors que l'aciclovir, qui manque de groupes hydroxyle dans la chaîne acyclique requise pour les extensions virales, génère une terminaison de chaîne d'ADN, le penciclovir possède deux groupes hydroxyle sur la chaîne latérale acyclique et peut donc être incorporé dans l'ADN viral, offrant potentiellement un allongement limité.

## 2.c-Mode d'administration et posologie du médicament

### -Nouveau-nés et enfants

L'efficacité et l'innocuité du famciclovir n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques. Les résultats d'une étude sur le profil pharmacocinétique et l'innocuité du famciclovir étaient insuffisants. La première étude portait sur des enfants âgés de 1 à moins de 12 ans présentant une suspicion clinique d'infection par le virus varicelle-zona (VZV). Bien que l'étude n'ait pas établi l'efficacité ou l'innocuité du famciclovir, elle a dérivé des schémas posologiques pour les patients pédiatriques. Malgré cela, au moins certaines autorités recommandent le famciclovir comme thérapie alternative pour le traitement des infections à VZV chez les enfants de  $\geq 12$  ans.

	Zoster
Treatment of primary episode	500 mg three times a day for 7 days
Treatment of recurrences	500 mg three times a day for 7 days
Suppression	N/A
Immunocompromised patient	N/A

\*Not FDA approved.

## 2.d - Pharmacocinétique et pharmacodynamique

### • Biodisponibilité

Le famciclovir a une biodisponibilité orale beaucoup plus élevée (77 %) que son métabolite actif, le penciclovir (5 %). Après administration orale de famciclovir, une absorption rapide, importante et constante se produit dans la paroi de l'intestin supérieur. L'absorption constante est en partie due à la stabilité prolongée du médicament dans le contenu duodénal. Le famciclovir est efficacement métabolisé dans le foie et les parois intestinales, où deux groupes acétyle sont éliminés pour donner le 6-désoxy-penciclovir, qui est ensuite oxydé

en position 6 du cycle purique pour former le penciclovir. D'autres métabolites inactifs sont formés, notamment le 6-désoxy-penciclovir, le penciclovir monoacétylé et le 6-désoxy-penciclovir monoacétylé.

- **Distribution de médicaments**

La pharmacocinétique du penciclovir est linéaire et proportionnelle à la dose. L'administration orale de doses uniques de famciclovir de 125 à 750 mg a entraîné une augmentation proportionnelle de la concentration plasmatique et de l'ASC du penciclovir, tandis que le  $t_{max}$  et la demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ) sont restés constants. Des résultats similaires ont été observés lorsque le famciclovir oral a été administré en une dose unique allant de 125 à 1000 mg . L'accumulation du médicament après des doses multiples ne se produit pas, comme en témoignent les valeurs d'ASC similaires après des doses uniques et des doses multiples. une distribution étendue dans les tissus est mise en évidence par un volume de distribution de 1,08 à 1,5 l/kg .

Comme pour de nombreux antiviraux, il existe peu de données corrélant l'activité clinique du famciclovir avec ses paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK-PD), autres que son activité clinique nécessitant des concentrations sériques de penciclovir pouvant être atteintes.

- **Excrétion**

La désacétylation et l'oxydation du famciclovir produisent des actifs penciclovir et d'autres métabolites inactifs, y compris le 6-désoxypenciclovir, le penciclovir monoacétylé et le 6-désoxy penciclovir monoacétylé. Ces métabolites inactifs se trouvent dans l'urine à 5 %, 0,5 % et 0,5 % de la dose orale de famciclovir. Parce que ces transformations sont si complètes, pratiquement aucun famciclovir n'est détecté dans l'urine ou le plasma. Le penciclovir et son précurseur inactif, le 6-désoxy-penciclovir, sont principalement excrétés par les

reins via la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire. La clairance rénale représentait  $74,5 \% \pm 8,8 \%$  de la clairance plasmatique totale chez 48 volontaires masculins en bonne santé qui avait reçu du penciclovir par voie intraveineuse. Dans cette étude, la clairance plasmatique moyenne du penciclovir était de 36,6 l/heure. Une étude à plus grande échelle chez des volontaires masculins sains (n = 109) a montré une excrétion rénale de 27,7 l/heure après l'administration orale d'une dose unique de 500 mg de famciclovir. Une dose orale unique radiomarquée de 500 mg de famciclovir a été administrée à des sujets sains ; 60 % de la dose ont été récupérés dans l'urine dans les 6 heures et 73 % de la dose ont été récupérés dans les 72 heures. Les 27 % restants ont été récupérés dans les selles. Le penciclovir était le principal métabolite (60 %) trouvé dans le sang ou l'urine après des doses multiples de 500 ou 1000 mg de famciclovir ont été administrés à des sujets sains tous les 8 heures pendant 5 jours.

- **Interactions médicamenteuses**

Parce que le penciclovir est principalement excrété par les reins et que l'excrétion dépend de la sécrétion tubulaire, de l'utilisation concomitante de médicaments qui sont significativement éliminés par la sécrétion tubulaire rénale active, comme le probénécide, peut entraîner une augmentation du penciclovir plasmatique concentration, bien que des interactions cliniquement significatives aient pas été observé.

Aucune altération cliniquement significative de la pharmacocinétique d'une dose unique de 500 mg de famciclovir n'a été observée après un prétraitement avec des doses multiples d'allopurinol, de cimétidine, de théophylline ou de zidovudine. De même, la pharmacocinétique de doses orales multiples de famciclovir n'a pas été modifiée de manière significative par l'administration de doses multiples de digoxine ; à son tour, la pharmacodynamique à l'état d'équilibre

de la digoxine n'a pas été affectée par l'administration concomitante de famciclovir. Après une dose orale unique de 500 mg de famciclovir, la pharmacocinétique de la zidovudine n'a pas été significativement modifiée).

- **Effets indésirables et toxicité**

Patients traités par famciclovir pour le zona (famciclovir, 250 à 750 mg trois fois par jour), dans tous les groupes de traitement, les maux de tête et les symptômes gastro-intestinaux étaient les effets secondaires les plus courants. L'analyse des données d'innocuité de 13 essais cliniques a montré que les maux de tête, les nausées et la diarrhée étaient les effets indésirables les plus courants, mais avec une fréquence similaire à celle observée chez les sujets traités par placebo.

- **Réactions d'hypersensibilité**

Bien que les réactions allergiques au famciclovir soient très inhabituelles, il ne doit pas être administré aux personnes présentant une hypersensibilité connue au produit ou à ses composants ou au Denavir (crème de penciclovir).

- **Fécondité, grossesse et allaitement.**

Comme mentionné précédemment, le famciclovir est un médicament de grossesse de catégorie B. Aucun effet indésirable n'a été observé dans les études menées pour évaluer les effets du famciclovir oral sur le développement embryonnaire et fœtal chez le rat et le lapin et les effets du penciclovir intraveineux chez le rat seul. Cependant, aucune étude adéquate n'a été menée chez les femmes enceintes.

En ce qui concerne l'allaitement, le penciclovir est excrété dans le lait maternel des rates à des concentrations plus élevées que dans le plasma après administration orale de famciclovir. Cependant, il n'a pas été déterminé s'il est excrété dans le lait maternel humain. Étant donné que les études animales ne

permettent pas toujours de prédire la réponse humaine, le famciclovir ne doit être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement que lorsqu'il est considéré que les avantages l'emportent clairement sur les risques potentiels pour le fœtus ou le nourrisson.

- **Cancérogénicité et mutagenèse**

Des études animales sur des rats et des souris d'une souche ayant une propension connue à développer un adénocarcinome mammaire ont révélé une incidence accrue d'adénocarcinome mammaire chez les rats femelles ayant reçu une dose élevée de famciclovir (600 mg/kg/jour) équivalant à 1,1 à 4,5 fois l'exposition systémique humaine à la dose orale recommandée. Aucune augmentation de l'incidence des tumeurs n'a été observée chez les rats mâles ou femelles traités avec des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour .

- **Virus varicelle-zona**

Le famciclovir est indiqué dans le traitement du zona chez les adultes immunocompétents qui commencent le traitement dans les 72 heures suivant l'apparition de l'éruption cutanée, la dose recommandée étant de 500 mg trois fois par jour pendant 7 jours. Pour cette indication, le famciclovir a une efficacité similaire à celle de l'aciclovir, avec un schéma posologique plus favorable (trois fois par jour contre cinq fois par jour). Son efficacité est également équivalente à celle du valaciclovir. Le famciclovir s'est également avéré efficace et sûr pour le traitement du zona chez les patients infectés par le VIH .

Le traitement rapide du zona par le famciclovir raccourcit considérablement les périodes de douleur aiguë et d'excrétion virale ainsi que la durée des éruptions cutanées. Il a également été démontré que le médicament diminue l'incidence et la gravité de la névralgie post-zostérienne (NPH)

### 3- Ganciclovir et valganciclovir :

Le ganciclovir (GCV) (9-[[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)-éthoxy]méthyl]guanine) est un analogue nucléosidique acyclique synthétique de la guanine. Le GCV sodium est commercialisé par les Laboratoires Roche sous les noms commerciaux Cytovene et Cymevene. Le valganciclovir (VGCV), commercialisé sous le nom commercial Valcyte, est un promédicament du GCV qui facilite son absorption orale. VGCV est le sel chlorhydrate de l'ester l-valyle de GCV, et il existe sous forme de deux diastéréomères ; il est également disponible rapidement désestérifié et complètement converti en GCV après administration orale. Valcyte est disponible sous forme de comprimé de 450 mg pour administration orale. Une solution buvable aromatisée à 50 mg/ml pour enfants est également disponible. Le GCV et le VGCV sont actuellement les médicaments de choix pour la gestion de la maladie à cytomégalovirus (CMV).

#### 3.a-Activité antimicrobienne

Le GCV a une activité contre la plupart des virus de l'herpès et certains autres virus à ADN. Dans les études cliniques, le GCV s'est révélé actif contre les infections à CMV et au virus de l'herpès simplex (HSV). Le GCV est un promédicament et nécessite une triphosphorylation à l'intérieur des cellules infectées pour avoir une activité antivirale. Les effets antiviraux du GCV ne durent que le temps que les triphosphates du GCV restent dans les cellules infectées. Ainsi, comme tous les médicaments antiviraux, le GCV inhibe la réplication des virus et est donc virostatique

- **VIRUS VARICELLE-ZOSTER**

Le GCV a inhibé la réplication du virus varicelle-zona (VZV), avec des valeurs moyennes de CE50 allant de 0,6 à 8  $\mu$ M. Matthews et Boehme ont rapporté que le GCV avait une efficacité similaire à celle de l'aciclovir pour

inhiber la réplication du VZV. Le GCV a amélioré l'issue de l'infection simienne par le VZV des singes verts africains lorsqu'il a été administré à une dose de 10 mg/kg deux fois par jour pendant 10 jours.

### **3.b- Mécanisme d'action des médicaments**

La structure et le mécanisme d'action du GCV sont similaires à ceux de l'aciclovir. L'activité antivirale du GCV dépend de sa triphosphorylation intracellulaire. La phosphorylation initiale en GCV monophosphate est limitante et est médiée par le produit du gène CMV UL97, une protéine kinase (phosphorylation des résidus sérine et thréonine) qui monophosphoryle efficacement le GCV mais pas l'aciclovir. Dans le cas de cellules infectées par HSV ou VZV, la TK virale est responsable de la phosphorylation initiale du GCV.

## **4 - Cidofovir and brincidofovir**

### **• Cidofovir**

Les propriétés antivirales de la (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylméthoxypropyl) cytosine (HPMPC ; cidofovir [CDV]) ont été signalées pour la première fois en 1986 . Neuf ans après sa première description en tant qu'agent antiviral actif contre le cytomégalo virus (CMV) et d'autres virus à ADN, la forme intraveineuse du CDV a été approuvée (en 1996) pour le traitement systémique de la rétinite à CMV chez les patients infectés par le VIH. Il a été commercialisé par Gilead Sciences sous le nom commercial de Vistide, et en juin 2010, le brevet a expiré. En mars 2013, InnoPharma (qui a été racheté par Pfizer en juillet 2014) a lancé l'équivalent générique de Vistide).

### **• Brincidofovir**

Pour surmonter la néphrotoxicité du CDV, le groupe de Hostetler a synthétisé des esters alcoxy-alkyliques de CDV et de sa forme cyclique, le cyclique-CDV (c-CDV). Dans ces promédicaments, une molécule d'acide gras

naturel (lysophosphatidylcholine) est utilisée comme support pour faciliter l'adsorption du médicament dans le tractus gastro-intestinal. Ces esters alcoxy-alkyliques du CDV et du c-CDV sont beaucoup plus actifs in vitro que les composés parents contre plusieurs herpèsvirus, dont HSV, VZV, CMV, le virus Epstein-Barr (EBV), les herpesvirus humains (HHV) types 6-8, et les poxvirus. Une augmentation de 2,5 à 4 log de l'activité antivirale contre la réplication du CMV humain in vitro a été observée.

Le CDV est actif in vitro contre le VZV, et les virus mutants de type sauvage et déficients en thymidine kinase ont des valeurs CDV EC50 d'environ 0,2 g/ml dans les cellules pulmonaires embryonnaires humaines. Le CDV était également actif contre les isolats cliniques de VZV de type sauvage et déficients en TK et est plus efficace que l'acyclovir et le foscarnet mais moins puissant que la brivudine (BVDU) ou la sorivudine (BVaraU) .

L'activité puissante et sélective du CDV contre le VZV a été démontrée dans des cultures de radeaux épithéliaux organotypiques de kératinocytes humains. L'efficacité du CDV pour le traitement des infections à VZV a été démontrée chez des singes verts africains infectés par le virus de la varicelle simienne (SVV) ). L'activité anti-VZV de BrinCDV était de 4 log<sub>10</sub> supérieure à celle du CDV dans les fibroblastes du prépuce humain (BrinCDV EC50 de 0,0004 µM contre CDV EC50 de 0,5 µM).

#### **4.a- Mode d'administration et posologie du médicament**

##### **Nouveau-nés et enfants**

L'innocuité et l'efficacité du cidofovir chez les enfants n'ont pas été étudié. L'utilisation du cidofovir chez les enfants infectés par le VIH justifie une extrême prudence en raison du risque de cancérogénicité à long terme et de toxicité pour la reproduction de ce médicament. Par conséquent, le traitement des enfants par

le cidofovir ne doit être entrepris qu'après une évaluation minutieuse des risques et des bénéfices.

## **5- BRIVUDIN**

La brivudine, a été synthétisé à l'origine en 1976 au département de chimie de l'Université de Birmingham (Royaume-Uni) par Barr, Jones et Walker, en tant qu'agent potentiel de sensibilisation aux radiations, en supposant qu'il serait incorporé dans l'ADN. L'activité puissante et sélective de la brivudine contre le virus de l'herpès simplex de type 1 (HSV-1) a été mentionnée pour la première fois lors du symposium de la Fédération des sociétés biochimiques européennes « Antimétabolites en biochimie, biologie et médecine », qui s'est tenu à Prague en 1978). Le développement ultérieur du médicament a été décrit par De Clercq. En tant qu'analogue nucléosidique, il inhibe la synthèse de l'ADN, inhibant la réplication des génomes à ADN des virus à ADN à des concentrations beaucoup plus faibles que les concentrations affectant les ADN polymérase humaines. C'est l'analogue de nucléoside cyclique, est convertie en son mono- et diphosphate par le TK viral. Brivudin est administré par voie orale et a une biodisponibilité d'environ 40%. Il est utilisé pour le traitement antiviral du zona chez les adultes immunocompétents. Le profil de sécurité étant inconnu en raison du manque d'études, la brivudine n'est pas approuvée pour le traitement antiviral chez les enfants et les adolescents.

Par conséquent, le rapport bénéfice / risque doit être soigneusement examiné avant que l'agent ne soit utilisé chez les enfants et les adolescents, et les parents doivent être informés (utilisation hors AMM). En principe, la brivudine est bien tolérée. Néanmoins, des troubles gastro-intestinaux, une altération de la fonction rénale, une augmentation des enzymes hépatiques et des modifications réversibles de la formule sanguine peuvent survenir.

Bien que le BVDU ait une excellente activité contre le virus varicellazoster (VZV), cette puissance peut être remplacée par l'analogue nucléosidique bicyclique BCNA, un composé synthétisé à l'origine par McGuigan et al. (2000). Ce composé n'est actif que contre le VZV et il est complètement inactif contre le HSV et tous les autres virus. Le mécanisme d'action de ce médicament n'a jamais été complètement résolu, si ce n'est pour sa dépendance à la thymidine kinase codée par le VZV. Le promédicament BCNA Cf1743 5'-valine ester (FV-100) (Figure 217.3) a été reconnu comme l'agent anti-VZV le plus puissant et le plus sélectif rapporté à ce jour. Le FV-100 est passé aux études cliniques de phase II. Il remplit toutes les conditions pour succéder au BVDU et ne présente aucun risque d'augmenter la toxicité du 5-fluorouracile.

### **5.a-Biodisponibilité et distribution des médicaments**

La pharmacocinétique du BVDU a été récemment établie par Peng et ses collègues, en utilisant un système LC-MS-MS pour quantifier le BVDU dans le plasma avec une plage de 5,5 à 2836 µg/l. Le BVDU a été rapidement absorbé après administration orale (la C<sub>max</sub> est d'environ 1 heure) et presque complètement absorbé par l'intestin ; il subit un métabolisme de premier passage dans le foie, où l'enzyme pyrimidine phosphorylase se sépare rapidement du composant sucre, conduisant à une biodisponibilité de 30 %. Le métabolite résultant est le bromovinyluracile (BVU), qui n'a pas d'activité antivirale. Le BVU est également le seul métabolite pouvant être détecté dans le plasma sanguin. Le BVDU est presque complètement (> 95 %) lié aux protéines plasmatiques. La demi-vie terminale (t<sub>1/2</sub>) du BVDU est de 16 heures.

#### **• Excrétion**

En termes d'excrétion, 65 % des BVDU sont retrouvés dans les urines et 20 % dans les fèces, principalement sous forme de dérivé de l'acide acétique (qui

n'est pas détectable dans le plasma) mais aussi dans d'autres métabolites hydrosolubles (qui sont des dérivés de l'urée ). Moins de 1% est excrété sous la forme du composé d'origine.

- **Interactions médicamenteuses**

Des effets indésirables graves et potentiellement mortels sont survenus lorsque la brivudine est co-administrée avec le 5-fluorouracile ou ses dérivés

### **5.b-Zona et autres infections par le virus de l'herpès**

Le BVDU a été étudié principalement en relation avec le traitement du zona, bien qu'il existe des rapports de cas d'autres infections dues à d'autres virus pleinement sensibles (HSV-1, EBV). L'efficacité du BVDU pour le zona semble être supérieure à celle de l'aciclovir ou du famciclovir-penciclovir, sur la base d'essais cliniques prospectifs randomisés. Le premier essai randomisé et multicentrique en double aveugle comparant le BVDU à l'aciclovir a été mené chez 48 patients atteints de cancer atteints de zona depuis moins de 72 heures. L'auteur a participé à cet essai. Le BVDU a été administré par voie orale à environ 7,5 mg/kg/jour (un comprimé de 125 mg administré quatre fois par jour pendant 5 jours), avec de l'aciclovir administré par voie intraveineuse à 30 mg/kg/jour pendant 5 jours ; chaque groupe comptait 24 sujets. Le masquage a été effectué en donnant aux patients BVDU une solution saline intraveineuse et les comprimés placebo du groupe aciclovir identiques à BVDU.

Les deux groupes de traitement étaient comparables en termes d'âge, de sexe, de malignité sous-jacente (10 patients dans chaque groupe avaient une maladie de Hodgkin), d'étendue de la chimiothérapie ou de la radiothérapie, de l'étendue de l'éruption cutanée avant le traitement et des scores de gravité générale. Les deux schémas thérapeutiques ont eu des résultats similaires et statistiquement significatifs à l'exception du score de douleur, qui s'est amélioré plus rapidement

avec le BVDU ( $p = 0,02$ ). Les résultats ont été analysés en termes de progression du zona, de formation de nouvelles lésions cutanées aux jours 3 et 6, de dissémination cutanée et d'atteinte des muqueuses ; toutes ces variables étaient équivalentes dans les deux groupes ( $p > 0,35$  dans toutes les variables). En termes d'effets secondaires, la seule différence majeure était les nausées passagères, qui étaient plus fréquentes dans le groupe BVDU (5 sujets contre 1 sujet) ; il y a eu un cas de nausées prolongées, un de vomissements et un de diarrhée dans le groupe BVDU, sans aucun dans le groupe aciclovir.

Dans des études ultérieures, le BVDU (traitement oral à une dose quotidienne de 125 mg) a été comparé à l'aciclovir à raison de 800 mg administré 5 fois par jour ; le point final était l'incidence de la névralgie post-zostérienne (NPH). Le risque relatif pour les patients atteints de zona de présenter une PHN était 25 % plus faible avec le BVDU qu'avec l'aciclovir). Lorsque le BVDU (125 mg une fois par jour pendant 7 jours) a été comparé au famciclovir (250 mg trois fois par jour pendant 7 jours), le groupe traité par brivudine a montré une réduction plus importante de la PHN (20 %, globalement ; 31,5 % chez les patients âgés)

## **6- FOSCARNET :**

Le foscarnet, également connu sous le nom de phosphonoformate, généralement abrégé en FOS et parfois abrégé en PFA, est un analogue organique du pyrophosphate inorganique. Le foscarnet est un large inhibiteur des ADN polymérase virales, comprenant à la fois des enzymes dépendantes de l'ADN et dépendantes de l'ARN (ces dernières étant généralement appelées transcriptases inverses). Par conséquent, il est actif contre les virus à ADN, y compris les virus herpès simplex de types 1 et 2 (HSV-1 et HSV-2), le cytomegalovirus (CMV), le virus varicelle-zona (VZV). Étant donné que le foscarnet ne doit pas

nécessairement être métabolisé pour son activité antivirale, il a également une efficacité contre les souches de VZV TK négatives qui sont résistantes aux analogues nucléosidiques. Pour cette raison, le foscarnet est recommandé comme traitement antiviral alternatif en cas de suspicion de résistance clinique à l'acyclovir, en particulier dans de rares cas de patients immunodéprimés présentant une évolution sévère du zona. Les troubles de la fonction rénale et les ulcères toxiques de la muqueuse urogénitale doivent être considérés comme des effets secondaires importants du foscarnet.

Cliniquement, il est utilisé pour traiter les infections à herpèsvirus, en particulier celles résistantes aux médicaments antiviraux habituels et, presque jamais, pour le traitement de l'infection à VIH multirésistante. Le nom chimique du foscarnet est phosphonoformate trisodique hexahydraté, et il est commercialisé en solution par Clinigen Healthcare Ltd. sous le nom de marque Foscavir (solution de foscarnet). Le poids moléculaire du foscarnet est de 300,1 ( $1 \mu\text{M} = 0,3 \mu\text{g/ml}$ ) et la structure chimique est illustrée à la figure 219.1. Foscarnet est disponible pour injection intraveineuse dans l'eau, pH 7,4, avec 24 mg de phosphonoformiate trisodique hexahydraté par millilitre (injection de Foscavir) ; il est distribué dans des flacons en verre de 500 ml (chaque millilitre de solution pH 7,4 contient 24 mg ou  $80 \mu\text{M}$  de foscarnet). Des promédicaments du foscarnet ont été synthétisés dans le but d'augmenter l'absorption et la tolérance orales, mais ils n'ont pas été étudiés cliniquement, et une préparation liposomale à usage intraoculaire a été développée, mais elle n'a pas non plus fait l'objet d'essais cliniques. Russo et ses collègues ont développé des nanoparticules de foscarnet-chitosane qui ont libéré du foscarnet en culture cellulaire, inhibant la réplication du CMV et ne provoquant aucune cytotoxicité, mais cette préparation de foscarnet n'a pas non plus fait l'objet d'essais cliniques. Un bouchon scléral a été développé pour le traitement

de la rétinite à CMV avec du foscarnet et du ganciclovir, mais celui-ci n'a pas non plus fait l'objet d'essais cliniques.

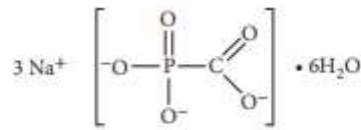


Figure 219.1. Chemical structure of foscarnet.

### 6.a- Développement de la résistance :

La résistance de VZV contre des médicaments antiviraux tels que l'acyclovir ou foscarnet se produit rarement et a été décrite dans la littérature chez les patients immunodéprimés souffrant de zoster, par exemple, dans le syndrome d'immunodéficience acquise ou sous immunosuppression en raison de maladies cancéreuses ou la transplantation [ 31 - 33 ]. Pour le développement de la résistance, la réponse immunitaire altérée et l'administration à long terme de médicaments dans le cadre d'un traitement antiviral ou d'une chimioprophylaxie sont d'une importance cruciale.

La réponse immunitaire affaiblie conduit à une réplication virale plus longue, et des mutants viraux résistants peuvent se produire plus souvent par un nombre accru de mutations spontanées naturelles. Les virus résistants sont sélectionnés sous traitement antiviral et ne peuvent pas être éliminés par une réponse immunitaire altérée [34 ]. Généralement, les résistances sont associées à des mutations non synonymes localisées au sein du gène de la molécule cible respective ou au sein du gène des protéines responsables de la métabolisation ou de l'efficacité des agents antiviraux.

Pour l'acyclovir et les analogues nucléosidiques apparentés, la résistance est basée presque exclusivement sur des mutations non synonymes du gène TK ( *UL36* ) et rarement, principalement en relation avec la résistance au foscarnet,

sur des changements d'acides aminés (aa) dans le gène ADN pol ( *UL28* ) [ 35]. Contrairement au TK, qui n'est pas nécessaire pour la réplication du VZV, l'ADN pol est une enzyme essentielle dans le cycle de réplication virale. Selon les résultats précédents, les souches de VZV résistantes à l'acyclovir en raison de mutations du gène TK sont toujours résistantes à la brivudine [ 33 ]. À ce jour, il n'y a que quelques études dans la littérature dans lesquelles la signification des mutations des savoirs traditionnels et de l'ADN pol a été vérifiée par des résultats phénotypiques. La raison principale en est que le VZV ne peut être isolé que rarement en culture cellulaire à partir d'échantillons de patients, au mieux, à partir du contenu des vésicules.

### *Phénotypage*

Le phénotypage a été considéré comme l'étalon-or pour les tests de résistance du VZV, mais il n'est généralement pas faisable car l'isolement du VZV en culture cellulaire a une faible sensibilité. Le test de réduction de plaque a été établi comme la méthode de choix [ 33 ]. Après avoir ajouté le composé antiviral à tester en série de dilutions décroissantes, la concentration efficace à 50% (EC 50) est estimée, induisant une inhibition de 50% de la réplication virale. Pour évaluer la résistance possible, une souche de référence VZV sensible doit être testée dans chaque expérience en tant que témoin. C'est un avantage crucial que le phénotypage permet une interprétation sans ambiguïté des résultats. Cependant, les procédures utilisées sont chronophages et matérielles, ainsi que non standardisées. En pratique, les tests de résistance phénotypique ne peuvent être réalisés que si des écouvillons peuvent être obtenus à partir de fluides vésiculaires à partir desquels le virus peut être isolé en culture cellulaire. Pour l'interprétation des résultats, la procédure la plus courante et la plus fiable pour les analogues de nucléosides consiste à classer les souches de VZV comme résistantes si la

CE 50 moyenne mesurée est trois à cinq fois supérieure à la valeur correspondante de la souche témoin sensible [38]. Pour la résistance au foscarnet, les valeurs CE 50 > 300 µM se sont avérées saines [39].

### *Génotypage*

Par analogie avec le HSV, le test de résistance au génotypage du VZV est réalisé au moyen de l'amplification et du séquençage des gènes TK et ADN pol [36, 40].

Pour l'identification des mutations non synonymes, les données de séquence doivent être comparées aux séquences publiées d'une souche de référence sensible disponible dans la GenBank (par exemple, souche VZV Dumas, numéro d'accèsion X04370.1). L'avantage du génotypage est un délai considérablement plus court (environ 2 jours) par rapport au phénotypage et au test direct des échantillons de patients. La quantité restreinte d'ADN viral peut avoir un effet limitant. Un inconvénient majeur est le fait qu'il n'y a que peu d'informations disponibles sur les substitutions d'aa associées à une résistance assurée. C'est pourquoi seuls les codons stop ou les mutations de décalage de cadre peuvent être interprétés sans aucun doute par rapport à la résistance.

De plus, l'analyse de la résistance génotypique peut être difficile lorsqu'un mélange de souches virales de différents génotypes est présent. Par conséquent, c'est un problème dans la pratique clinique de définir une résistance discutable des souches de VZV sur la base des seuls résultats du génotypage. Récemment, il est devenu évident que les tests phénotypiques d'isolats de VZV recombinants sont la meilleure méthode pour valider la signification des mutations pour toute résistance [41].

## **6.b- Activité antimicrobienne**

Comme indiqué, le foscarnet inhibe presque toutes les classes d'herpès virus humains, y compris HSV-1 et -2, VZV, CMV, EBV, HHV-6 et éventuellement HHV-8. Il inhibe également les virus de l'immunodéficience des primates (VIH-1 et -2), le virus de l'immunodéficience simienne (VIS) et les virus de l'hépatite humaine et du canard.

- **VIRUS VARICELLE-ZOSTER**

L'IC50 du foscarnet nécessaire pour inhiber l'ADN polymérase de VZV est de 0,4 µM. Foscarnet était actif contre pratiquement toutes les souches de VZV testées. Les isolats de VZV résistants à l'aciclovir qui sont déficients en thymidine kinase ou qui ont une spécificité de substrat altérée sont également sensibles au foscarnet in vitro . Piret et Boivin ont résumé les mutations à l'origine de la résistance du VZV au foscarnet et celles présentant une résistance croisée à d'autres médicaments antiviraux. Ces données in vitro ont été étayées par de petites séries de cas montrant la guérison des lésions et la résolution de l'excrétion virale chez les patients atteints d'infections à VZV résistantes à l'aciclovir et modifiées par la thymidine kinase. Les variants du VZV résistants au Foscarnet qui ont été développés par passage in vitro ou récupérés chez des patients présentent des mutations dans l'ADN polymérase du virion. Sur sept souches résistantes générées par passage in vitro, les mutations étaient dans le domaine II ou le domaine III (R806S, L809S) de la polymérase. La résistance aux médicaments des souches de VZV acquises cliniquement a été développée par passage in vitro à des concentrations croissantes d'aciclovir ou de foscarnet.

## **6.c-Mécanisme d'action des médicaments**

Foscarnet inhibe les ADN polymérases (à la fois dépendantes de l'ADN et dépendantes de l'ARN, ces dernières étant généralement appelées transcriptases

inverses) de plusieurs familles de virus. Contrairement aux médicaments antiviraux nucléosidiques et nucléotidiques, le foscarnet ne nécessite pas d'altération intracellulaire pour son activité.

Foscarnet inhibe l'ADN polymérase des virus de l'herpès en se liant à un site où le pyrophosphate est éliminé à mesure que la chaîne d'ADN se développe par addition de nucléosides triphosphates. L'ajout d'un désoxynucléoside triphosphate à la chaîne d'ADN en croissance libère un pyrophosphate au cours de ce processus. Foscarnet inhibe sélectivement l'ADN polymérase virale, sans inhiber significativement d'autres enzymes cellulaires.

#### **6.d-Mode d'administration et posologie du médicament**

##### **- Nourrissons et enfants**

L'innocuité et l'efficacité du traitement au foscarnet pour les enfants n'ont pas encore été établies dans des essais cliniques rigoureux. Cependant, de nombreux rapports de cas ou séries de cas de nourrissons et d'enfants traités au foscarnet ont montré une efficacité raisonnable et aucune toxicité inhabituelle pour le médicament.

#### **6.f- Pharmacocinétique et pharmacodynamique**

##### **Biodisponibilité**

Le foscarnet est très mal absorbé par voie orale, et les doses nécessaires pour pallier la mauvaise absorption orale sont également mal tolérées. La biodisponibilité moyenne par voie orale chez six sujets asymptomatiques infectés par le VIH était comprise entre 7 % et 10 % ; la réduction de l'acidité gastrique (qui provoque la décomposition du foscarnet) avec la ranitidine a augmenté l'absorption à seulement 10 à 17 %. Les taux sanguins atteints dans ces études d'administration orale étaient pour la plupart inférieurs à la limite de détection du système de dosage (33  $\mu$ M) ; même après avoir bloqué l'acidité gastrique avec la

ranitidine, seuls 8 des 30 échantillons de plasma testés ont montré du foscarnet détectable.

La pharmacocinétique du foscarnet après administration intraveineuse s'est avérée très variable d'un patient à l'autre. La variation des taux plasmatiques de foscarnet peut être en partie attribuée aux interactions entre le phosphate plasmatique et le médicament, entraînant des variations de leur séquestration dans les os. Après une seule perfusion de foscarnet à la dose de 90 mg/kg, les concentrations plasmatiques variaient de 297 à 1775 µg/ml (990 à 5920 µM) avec une moyenne ( $\pm$  ET) de  $766 \pm 400$  µg/ml . Lors de l'administration continue de 230 mg/kg par jour pendant 10 à 21 jours, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de foscarnet variaient entre 75 et 529 µM . Les concentrations à l'état d'équilibre de foscarnet lors d'une administration intraveineuse continue sont similaires à celles obtenues avec des perfusions intermittentes.

- **Distribution de médicaments**

Bien que le schéma de dépôt du foscarnet chez l'enfant n'ait pas été étudié, il ressort clairement d'études chez la souris et d'études pharmacocinétiques humaines qu'une proportion significative de la dose de foscarnet s'accumule dans les os et le cartilage. Chez la souris, environ 30 % du foscarnet est retenu dans ces tissus . En extrapolant à partir des valeurs d'élimination et de clairance chez l'homme, il semblerait que jusqu'à 22 % d'une dose soit absorbée dans les os . Le volume de distribution à l'état d'équilibre chez les patients recevant 90 mg/kg deux fois par jour ou 60 mg/kg trois fois par jour était de 0,34 à 2 l/kg, avec une moyenne de 0,74 l/kg ; les chiffres étaient similaires dans une autre étude, bien que les poids corporels des patients n'aient pas été indiqués.

## **-NOURRISSONS ET ENFANTS**

Il n'y a pas de données sur la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique du foscarnet chez les nouveau-nés, les nourrissons ou les enfants, bien que le médicament ait été utilisé chez un nombre modéré d'enfants. Deux rapports de cas publiés fournissent des données sur la posologie du traitement au foscarnet chez les nourrissons. Nigro et ses collègues ont traité avec succès un nourrisson atteint d'une infection congénitale à CMV et d'une fibrose hépatique résultante avec du foscarnet, 60 mg/kg administrés trois fois par jour pendant 3 semaines, suivis de 100 mg/kg trois fois par semaine pendant 3 mois. À 2 mois après l'arrêt du traitement, le foie de l'enfant était exempt d'ADN du CMV par PCR, et 10 ans plus tard, l'enfant avait une fonction hépatique et neurologique normale. Knorr et ses collègues ont rapporté un bébé prématuré de 24 semaines qui a présenté une lymphohistiocytose hémato-phagocytaire liée au CMV au 8<sup>e</sup> jour de vie. Le traitement avec le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et le ganciclovir pendant 3 semaines a échoué et l'enfant est passé au foscarnet, 100 mg/kg/jour avec de la méthylprednisone. En une semaine, le nombre de neutrophiles et de plaquettes a commencé à augmenter et ils se sont normalisés après 3 semaines de traitement au foscarnet, sans aucun effet secondaire. A 18 mois, l'enfant a été revu et était normal.

- **Excrétion**

Le foscarnet n'est pas métabolisé de manière significative et est principalement excrété sous forme inchangée dans les urines, probablement uniquement par filtration glomérulaire. Une étude de Noormohamed et al. ont montré que le foscarnet n'était pas sécrété par les cellules épithéliales tubulaires rénales, comme on le pensait auparavant car sa clairance n'était pas retardée par le probénécide ; les auteurs concluent que le foscarnet n'est éliminé que par

filtration glomérulaire. La clairance plasmatique du foscarnet après administration intraveineuse était de 130 à 160 ml/minute, alors que la clairance rénale était d'environ 90 ml/minute. Dans une autre étude, la clairance plasmatique du foscarnet était similaire, avec une moyenne de 1,7 à 1,9 ml/min/kg (intervalle : 0,9 à 3,6). Le foscarnet a une longue demi-vie d'élimination en phase terminale, qui peut être attribuée à une libération lente de l'os.

- **Interactions médicamenteuses**

Les reins étant la principale cible de la toxicité du foscarnet, l'administration de foscarnet avec d'autres médicaments connus pour être néphrotoxiques (par exemple, antimicrobiens aminosides, amphotéricine, pentamidine parentérale) augmente considérablement le risque de diminution de la fonction rénale (et donc d'augmentation des concentrations sériques de foscarnet). Une surveillance étroite de la fonction rénale est généralement requise chez les patients recevant du foscarnet, et la co-administration avec des doses efficaces d'autres médicaments néphrotoxiques nécessite généralement des tests quotidiens de la fonction rénale. Aucun médicament ne doit être perfusé en même temps que le foscarnet. La co-thérapie au ganciclovir et au foscarnet ne modifie pas la clairance plasmatique ou le volume de distribution de l'un ou l'autre des médicaments. Cependant, ces médicaments ne sont pas compatibles et ne peuvent pas être perfusés ensemble

- **Le foscarnet est-il le meilleur choix pour le traitement anti-virus varicelle-zona (VZV) pour les enfants séropositifs chez qui le traitement échoue en raison d'un VZV résistant à l'acyclovir?**
- Lorsque la résistance à l'acyclovir est envisagée, si possible, l'isolement du virus doit être tenté pour les tests de sensibilité. Toutes les souches de VZV résistantes à l'acyclovir sont résistantes au valacyclovir, au famciclovir et au ganciclovir. Les infections à VZV causées par des souches de VZV

résistantes à l'acyclovir doivent être traitées avec du foscarnet parentéral. **(fort, très faible)**

### 7- LETERMOVIR :

Le letermovir est le premier représentant de la classe non nucléoside 3,4 dihydro-quinazoline des inhibiteurs du complexe de terminase virale du cytomégalo virus humain (HCMV). Développé à l'origine par Bayer AG, avec un développement préclinique et clinique jusqu'à la phase II par AiCuris GmbH & Co. KG (Wuppertal, Allemagne), le letermovir est maintenant en cours de développement par Merck & Co. Letermovir est maintenant en phase III de développement pour la prévention du HCMV infection chez les receveurs de greffes allogéniques de cellules hématopoïétiques (HCT). En raison de son histoire de développement, le letermovir est connu sous les noms de BAY 73-6327, AIC246 et MK-8228. Le nom chimique du létermovir est 2-((4S)-8-fluoro-2-(4-(3-méthoxyphényl)pipérazin-1-yl)-3-(2-méthoxy-5-trifluorométhyl)phényl)-4H- acide quinazoline4-yl)acétique (PubChem Open Chemistry Database, 2016).

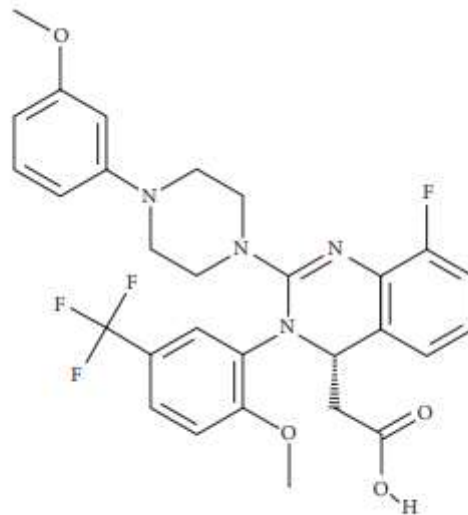


Figure 220.1. Chemical structure of letermovir.

## 7.a-Mécanisme d'action des médicaments

Les premières études sur le mécanisme d'action du letermovir ont montré qu'il agit tardivement dans le cycle de réplication virale. D'une manière générale, le letermovir empêche le clivage de longs concatémères viraux en unités génomiques, ce qui entraîne l'accumulation de ces concatémères d'ADN viral immatures, et interrompant ainsi la réplication virale.

Le letermovir est un inhibiteur de la sous-unité pUL56 du complexe de terminase virale hétérodimère du HCMV. La multiplication du HCMV implique la réplication du génome en concatémères répétitifs d'ADN viral, qui sont ensuite résolus en génomes de longueur unitaire par un processus impliquant le complexe de terminase. Ce processus complexe n'est pas entièrement compris, mais implique de couper l'ADN viral à des signaux d'encapsidation spécifiques et aboutit finalement au transfert du génome viral de longueur unitaire via des procapsides préformées. La petite sous-unité de terminase, pUL89, est responsable de la coupure du brin d'ADN. La grande sous-unité de terminase, pUL56, permet la liaison au motif pac et sert d'ATPase pour fournir de l'énergie pour la translocation de l'ADN dans la procapside. De plus, l'interaction entre pUL56 et pUL104 permet l'association du complexe terminase avec la procapside virale. L'ajout de letermovir à la culture virale du HCMV entraîne une altération de la réplication virale, réduit la formation des génomes viraux correctement formés et empêche la migration des la procapside du noyau. Notamment, le letermovir n'a aucun effet sur la synthèse des protéines virales ou de l'ADN. En raison de ce mécanisme d'action unique qui n'empêche pas la synthèse d'ADN viral, l'ADN du HCMV peut rester détectable pendant de longues périodes chez les patients recevant du letermovir à des fins thérapeutiques (par exemple dans le plasma) et peut nécessiter des techniques de surveillance basées sur un substitut

pour l'efficacité . Étant donné que la terminase du HCMV n'a pas d'équivalent chez les mammifères, une activité hors cible est considérée comme peu probable, une conclusion étayée par un indice de sélectivité in vitro > 15 000.

### **7.b-Mode d'administration et posologie du médicament**

#### **Nouveau-nés et nourrissons**

Aucune donnée n'est disponible sur l'administration du létermovir à nourrissons ou enfants.

#### **Biodisponibilité**

L'absorption orale absolue du létermovir (obtenue en comparant l'administration orale et intraveineuse) n'est pas disponible. Les données sur des volontaires sains indiquent que le letermovir administré par voie orale a été rapidement absorbé, atteignant la C<sub>max</sub> à une médiane de 1,5 heures (t<sub>max</sub>). Après une dose orale unique, la demi-vie d'élimination terminale moyenne était de 10 heures; cette valeur n'a pas significativement varié dans les études à doses multiples ou avec la posologie choisie. La co-administration avec de la nourriture a diminué le taux et l'étendue de l'absorption du letermovir : la C<sub>max</sub> a diminué de 24 % et le t<sub>max</sub> a été retardé de 4 heures ; cependant, l'exposition globale (ASC<sub>0-4</sub>) n'a pas été affectée. Des augmentations proportionnelles légèrement plus importantes de l'exposition ont été observées lorsque les doses uniques ont été augmentées de 5 à 240 mg, bien qu'aucune exposition supplémentaire n'ait été observée lorsque les doses ont été augmentées au-delà de 240 à 320 mg (Kropeit et al., 2010). Une comparaison entre l'administration une fois par jour et l'administration biquotidienne a suggéré qu'il y avait un facteur d'accumulation d'environ 1,2. L'exposition était plus élevée chez les femelles que chez les mâles aux doses de 180 et 240 mg. Ces données suggèrent qu'un mécanisme d'absorption saturable peut jouer un rôle dans la biodisponibilité du letermovir. Le letermovir

est fortement lié aux protéines et les valeurs EC50 et EC90 doivent tenir compte de la liaison plasmatique.

- **Distribution de médicaments**

Aucune information spécifique n'est disponible sur la distribution du létermovir dans des tissus spécifiques. Le volume apparent de distribution diminue de 252 à 116 l lorsque les doses intraveineuses uniques sont augmentées de 30 à 480 mg, indiquant qu'un compartiment tissulaire saturable peut être présent.

- **Excrétion**

Une étude de bilan de masse a démontré que le letermovir est peu métabolisé et qu'il est excrété principalement sous forme de médicament parent inchangé qui est excrété des voies biliaires dans les fèces.

## **8- TRIFLURIDINE :**

La trifluridine, également connue sous le nom de trifluorothymidine, est un analogue de nucléoside pyrimidique fluoré de la thymidine et apparenté à l'idoxuridine. Il diffère de la thymidine en ayant trois atomes de fluor à la place de trois atomes d'hydrogène dans le groupe méthyle. Il est distribué par Monarch Pharmaceuticals sous le nom de marque Viroptic et par d'autres sociétés pharmaceutiques génériques. Il est disponible sous forme de solution ophtalmique stérile contenant 1 % de trifluridine dans une solution aqueuse avec de l'acide acétique et de l'acétate de sodium, du chlorure de sodium et du thimérosal à 0,001 % (ajouté comme conservateur). La plage de pH est spécifiée entre 5,5 et 6,0 et l'osmolalité est d'environ 283 mOsm. Le nom chimique est 1-[4-hydroxy-5-(hydroxyméthyl)oxolan-2-yl]-5-(trifluorométhyl) pyrimidine-2,4-dione.

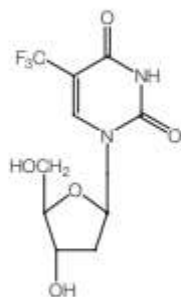


Figure 221.1. Chemical structure of trifluridine.

### 8.a-Mécanisme d'action des médicaments

La trifluridine, comme d'autres analogues nucléosidiques, est un promédicament qui doit être phosphorylé de manière intracellulaire en la forme triphosphate avant qu'il ne devienne actif. La trifluridine est monophosphorylée par une thymidine kinase cellulaire, puis convertie en triphosphate, également par des enzymes cellulaires. À cet égard, la trifluridine diffère significativement de l'idoxuridine, de l'aciclovir et du penciclovir–famciclovir, qui sont tous monophosphorylés efficacement uniquement dans les cellules infectées par l'herpèsvirus par la thymidine kinase spécifiée par le virus. Cette différence est potentiellement positive - par exemple, la trifluridine inhibe la réplication du CMV, qui manque d'une thymidine kinase traditionnelle, confirmant ainsi que la phosphorylation de la trifluridine dépend entièrement des kinases de la cellule hôte. Cependant, il s'agit également d'un effet négatif car le médicament est actif à la fois dans les cellules normales et infectées par le virus, entraînant potentiellement plus de toxicité que des médicaments comme l'aciclovir. Le monophosphate de trifluridine est un inhibiteur de la thymidylate synthétase, entraînant une déplétion des nucléotides thymidine intracellulaires. Cela ralentit

les synthèses d'ADN viral et de la cellule hôte. De plus, la trifluridine inhibe spécifiquement la réplication virale en inhibant les ADN polymérases virales.

### **8.b- Mode d'administration et posologie du médicament**

La trifluridine seule n'est utilisée que par voie topique et parce que l'absorption est négligeable, il peut être utilisé chez les adultes et les enfants. L'utilisation pendant la grossesse est déconseillée.

#### ADMINISTRATION OPHTALMIQUE

La dose recommandée de trifluridine est d'une ou deux gouttes toutes les 2 heures (jusqu'à neuf gouttes par jour) pendant la période d'éveil (bien que le sac conjonctival ne puisse généralement contenir qu'une seule goutte). Cela devrait continuer jusqu'à ce que la réépithélialisation soit terminée. À ce moment-là, la dose doit être réduite à une goutte toutes les 4 heures pendant que vous êtes éveillé pendant 7 jours supplémentaires.

#### ADMINISTRATION MUCOCUTANÉE

La trifluridine a été utilisée avec succès pour traiter les infections cutanéomuqueuses à HSV (à la fois génitales et ailleurs sur la peau) et les infections à virus varicelle-zona résistantes à l'aciclovir et au foscarnet, bien qu'elle ne soit pas approuvée pour cette indication et qu'il n'existe que des rapports de cas soutenant son efficacité. dans cette situation.

### **8.c -Irus varicelle-zoster**

La trifluridine a été l'un des premiers médicaments antiviraux à être actifs contre le virus varicelle-zona. La bromovinyl-désoxyuridine (brivudine) avait une activité antivirale additive avec la trifluridine contre plusieurs souches de varicelle-zoster lors de l'évaluation par la réduction de la plaque ou des tests de centre infectieux.

- **Infections à virus varicelle-zona résistantes à l'aciclovir et au foscarnet**

Il a également été rapporté que les patients atteints d'infections par le virus varicelle-zona résistant à l'aciclovir s'amélioraient cliniquement avec un traitement topique à la trifluridine utilisé en association avec l'interféron-alpha-2b intralésionnel (administré deux fois par semaine à une dose totale de 10 millions d'U/semaine). Ce régime a été utilisé parce que le patient était intolérant au foscarnet. Les lésions hyperkératosiques se sont aplaties après 5 semaines de traitement et ont complètement disparu après 3 mois de traitement, sans récurrence plus de 6 mois après le traitement. Encore une fois, ces lésions sont susceptibles de mieux répondre au traitement systémique.

### **9- IDOXURIDINE :**

Idoxuridine (C<sub>9</sub> H<sub>11</sub> N<sub>2</sub> O<sub>5</sub> ; 5-iodo-2'-désoxyuridine ; IUdR ; IDU) est un analogue du nucléoside pyrimidine thymidine. C'était synthétisé en 1959 par William Prusoff comme agent antitumoral possible et s'est avéré plus tard inhiber la réplication des virus de l'herpès simplex et de la vaccine en culture cellulaire. Par la suite, les essais cliniques de Kaufman ont documenté les effets bénéfiques de l'idoxuridine chez les patients atteints de kératite à virus herpès simplex (HSV), et cela reste la seule indication clinique de l'idoxuridine. Même pour cette indication limitée, l'utilisation de l'idoxuridine diminue, car d'autres médicaments (par exemple l'aciclovir), également administrés par voie topique, sont plus efficaces et potentiellement moins toxiques.

#### **9.a-Virus varicelle-zoster**

L'idoxuridine était active contre le virus varicelle-zona dans la culture. Des souches du virus varicelle-zona résistantes à l'idoxuridine ont été

identifiées et, comme l'aciclovir, ces souches possèdent une thymidine kinase mutante qui ne répond pas à l'idoxuridine monophosphorylée.

### **9.b-Mécanisme d'action des médicaments**

La structure chimique de l'idoxuridine, un analogue nucléosidique, se rapproche étroitement de celle de la thymidine, l'un des quatre nucléosides qui composent l'ADN . Comme d'autres analogues nucléosidiques, l'idoxuridine est un promédicament qui doit être triphosphorylé avant d'être actif.

### **10- MARIBAVIR :**

Le maribavir est un médicament antiviral benzimidazole l-riboside biodisponible par voie orale, avec un spectre d'activité essentiellement limité au cytomégalovirus humain (CMV) et au virus d'Epstein-Barr (EBV). C'est un inhibiteur puissant et spécifique de la kinase CMV UL97. Maribavir est le nom générique du 5,6-dichloro-2-(isopropylamino)-1-beta-l-ribofuranosyl benzimidazole, avec la structure chimique indiquée. Le poids moléculaire est de 376,24. Les noms de code des médicaments expérimentaux incluent (BW)1263W94, GW257406X, VP41263 et SHP620 reflétant des changements séquentiels dans la propriété de l'entreprise. Au cours des 20 dernières années, le maribavir a fait l'objet de divers essais cliniques en tant que médicament antiviral expérimental contre le CMV. Des essais antérieurs de phase I et II ont montré une activité anti-CMV avec un profil d'effets indésirables acceptable. Les essais de phase III infructueux du maribavir à faible dose pour la prévention de l'infection à CMV dans les populations de patients transplantés ont pris fin en 2009, suivis quelques années plus tard par des essais de traitement de phase II du CMV à des doses plus élevées, qui ont été annoncés comme réussis en 2015. L'intérêt clinique se poursuit. dans ce composé en raison de sa cible antivirale distincte, de sa biodisponibilité orale et de son profil de toxicité favorable, bien que son rôle

thérapeutique optimal reste à déterminer. L'idoxuridine, comme l'aciclovir et le famciclovir, est significativement monophosphorylée uniquement dans les cellules infectées par l'herpèsvirus par une thymidine kinase spécifique du virus. C'est également le cas du virus de la vaccine. Le médicament est ensuite di- et triphosphorylé par des enzymes cellulaires. L'idoxuridine triphosphate inhibe la synthèse d'ADN dans les cellules tissulaires humaines normales et dans les virus à ADN. L'idoxuridine triphosphate entre en compétition avec la thymidine, un constituant essentiel de l'ADN, et il inhibe la thymidylque phosphorylase et les ADN polymérase codées par le virus nécessaires à l'incorporation de la thymidine dans l'ADN viral. Substitution L'activité antivirale de l'idoxuridine et d'autres nucléosides de 0,1 à 1 % des résidus thymidine dans l'ADN du virus varicellazoster par l'idoxuridine inhibe la réplication du virus. L'idoxuridine est incorporée dans l'ADN viral et mammifère. L'activité antivirale de l'idoxuridine peut être inversée par la thymidine exogène.

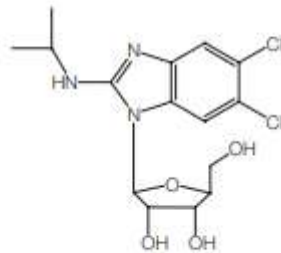


Figure 223.1. Chemical structure of maribavir.

Le maribavir a été testé en culture cellulaire contre une variété d'herpèsvirus animaux et humains et aucune activité antivirale n'a été détectée contre l'herpès simplex, la varicelle-zona, l'herpèsvirus humain 6, l'herpèsvirus humain 8 et plusieurs cytomégalovirus animaux. La kinase U69 de l'herpèsvirus humain 6

semble être inhibée par le maribavir, mais la réplication virale n'a pas été inhibée de manière significative dans les cellules en prolifération.

- **Nouveau-nés et enfants**

Il n'y a pas de données disponibles sur l'administration du maribavir chez les nourrissons et les enfants.

## **11- FOMIVIRSEN :**

Le fomivirsén sodique (Vitravene, IONIS Pharmaceuticals, Carlsbad, CA, et Novartis Pharmaceuticals, Suisse) est un oligonucléotide antisens phosphorothioate de 21 bases développé pour l'injection intravitréenne dans le traitement de la rétinite à CMV. L'oligonucléotide est conçu pour être complémentaire d'un ARN messager (ARNm) du cytomégalo virus (CMV) qui code pour les principales protéines de la région précoce immédiate (IE2) de ce virus. Il a été le premier à être développé dans sa classe d'un groupe de thérapies hautement spécifiques et nouvelles, les oligonucléotides antisens et par conséquent n'a pas de structure médicamenteuse typique. La séquence de l'oligonucléotide du fomivirsén est 5'GCG TTT GCT CTT CTT CTT GCG3'. Fomivirsén sodique injectable intravitréen (fomivirsén) est une poudre hygroscopique, amorphe, blanche à blanc cassé, de formule moléculaire C<sub>204</sub>H<sub>243</sub>N<sub>63</sub>O<sub>114</sub>P<sub>20</sub>S<sub>20</sub>Na<sub>20</sub> et d'un poids moléculaire de 7122. Fomivirsén est disponible sous forme de solution stérile, aqueuse, sans conservateur et tamponnée au bicarbonate. Chaque millilitre de fomivirsén contient 6,6 mg de l'ingrédient actif. Les ingrédients inactifs dans chaque millilitre de fomivirsén sont le bicarbonate de sodium, le chlorure de sodium, le carbonate de sodium et l'eau (pour injection). De l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide chlorhydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH. Fomivirsén est formulé pour avoir une osmolalité de 290 mOsm/kg et un pH de 8,7. Fomivirsén est formulé pour l'injection

intravitréenne uniquement et est approuvé uniquement pour le traitement local de la rétinite à CMV chez les patients atteints d'une infection à VIH avancée (c'est-à-dire le SIDA) qui sont intolérants ou contre-indiqués à d'autres traitements de la rétinite à CMV ou qui ne répondent pas suffisamment à autres traitements de la rétinite à CMV .

- **Nouveau-nés et enfants :**

Il n'y a pas d'expérience avec le fomivirsen chez les enfants ; on peut supposer qu'il pourrait être utilisé chez les enfants, au moins, si l'injection intravitréenne pouvait être effectuée en toute sécurité chez le patient et que d'autres médicaments antiviraux contre le CMV ne contrôlaient pas la rétinite.

## Recommandations posologiques pour prévenir et traiter le virus varicelle-zona

<b>Prophylaxie pré-exposition</b>	Vaccin contre la varicelle	N / A	Voir la figure 1 pour des recommandations détaillées sur les vaccins.
<b>Prophylaxie primaire (post-exposition)</b>	VariZIG 125 UI / 10 kg de poids corporel (maximum 625 UI) IM, idéalement administré dans les 96 heures (potentiellement bénéfique jusqu'à 10 jours) après l'exposition	Si VariZIG n'est pas disponible, IVIG 400 mg / kg de poids corporel, administré une fois, doit être envisagé. L'IGIV devrait idéalement être administré dans les 96 heures suivant l'exposition. Lorsque la vaccination passive n'est pas possible, certains experts recommandent une prophylaxie par l'acyclovir 20 mg / kg de poids corporel / dose (dose maximale d'acyclovir 800 mg) par voie orale, administré	<u>Prophylaxie post-exposition primaire indiquée pour :</u> Patients ayant une exposition importante à la varicelle ou au zona qui n'ont pas d'antécédents vérifiés de varicelle ou de zona, <i>ou</i> qui sont séronégatifs pour le VZV sur un test d'anticorps sensible et spécifique, <i>ou</i> qui n'ont pas de preuves de vaccination. nombreux experts limitent la recommandation d'immunisation passive aux enfants exposés à la varicelle zona avec le VIH considérés comme sévèrement immunodéprimés en particulier s'ils sont sévèrement symptomatiques et présentent un taux élevé d'ARN du VIH. charge virale. Certains experts commencent l'acyclovir dès l'apparition d'une éruption cutanée chez les enfants séropositifs, plutôt que de fournir de l'acyclovir à titre prophylactique

		quatre fois par jour pendant 7 jours, en commençant 7 à 10 jours après l'exposition.	
<b>Prophylaxie secondaire</b>	N / A	N / A	Il n'y a aucune indication pour une prophylaxie secondaire.
<b>Traitement</b>	<p><u>Varicelle</u>  <i>Enfants avec suppression immunitaire nulle ou modérée (catégories immunologiques CDC 1 et 2) et varicelle légère:</i>  Acyclovir 20 mg / kg de poids corporel / dose par voie orale (maximum 800 mg / dose) quatre fois par jour pendant 7 à 10 jours et jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de nouvelles lésions pendant 48 heures</p> <p><i>Enfants atteints de suppression immunitaire sévère ou de varicelle sévère (voir texte):</i>  Acyclovir 10 mg / kg de poids corporel ou 500 mg / m<sup>2</sup> / dose IV</p>	<p><u>Patients ne répondant pas à l'acyclovir :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Foscarnet (40 à 60 mg / kg de poids corporel / dose IV toutes les 8 heures) pendant 7 à 10 jours ou jusqu'à ce qu'aucune nouvelle lésion n'apparaisse pendant 48 heures</li> </ul>	<p>Chez les enfants âgés de <math>\geq 1</math> an, certains experts basent la dose IV d'acyclovir sur la surface corporelle (500 mg / m<sup>2</sup> de surface corporelle / dose IV toutes les 8 heures) au lieu du poids corporel.</p> <p>Le valacyclovir est approuvé pour une utilisation chez les adultes et les adolescents atteints de zona à raison de 1 g / dose par voie orale trois fois par jour pendant 7 jours; la même dose a été utilisée pour les infections à varicelle. Le valacyclovir peut être utilisé chez les enfants à une dose de 20 à 25 mg / kg de poids corporel administrée 2 à 3 fois par jour. Des doses inférieures à cela peuvent être insuffisantes pour les enfants pesant &lt;20 kg. Il n'y a pas de préparation pédiatrique, bien que des gélules de 500 mg puissent être préparées extemporanément pour former une suspension pour administrer du valacyclovir 20 mg / kg de poids</p>

toutes les 8 heures pendant 7 à 10 jours et jusqu'à aucune nouvelle lésion pendant 48 heures

Zoster

*enfants avec Uncomplicated zoster et Non ou modérée immunosuppression:*

Acyclovir 20 mg / kg de poids corporel / dose (maximum 800 mg / dose) par voie orale quatre fois par jour pendant 7 à 10 jours

*Enfants présentant une immunosuppression sévère (catégorie immunologique 3 des CDC), une atteinte du nerf trijumeau ou sacré, une infection multidermatomique étendue ou un zona disséminé:*

Acyclovir 10 mg / kg de poids corporel / dose ou 500 mg / m<sup>2</sup> IV toutes les 8 heures jusqu'à ce que les lésions cutanées et la maladie viscérale disparaissent clairement, le patient peut alors

corporel / dose (dose maximale 1 g) administrée trois fois par jour (voir les informations posologiques).

Famciclovir est approuvé pour une utilisation chez les adultes et les adolescents atteints de zona à raison de 500 mg / dose par voie orale trois fois par jour pendant 7 jours; la même dose a été utilisée pour les infections à varicelle. Une formulation en poudre de famciclovir est disponible pour les enfants qui sont incapables d'avaler la formulation de pilule disponible. Un calendrier de dosage ajusté en fonction du poids est disponible pour informer le dosage des jeunes enfants.

La participation d'un ophtalmologiste expérimenté dans la prise en charge du zona ophtalmique et de ses complications chez l'enfant **est fortement recommandée** lorsque l'atteinte oculaire est évidente.

La prise en charge optimale de la nécrose rétinienne externe progressive n'a pas été définie.

passer à l'acyclovir oral pour suivre une cure de 10 à 14 jours

*Enfants atteints de nécrose rétinienne externe progressive:*

Acyclovir (10 mg / kg ou 500 mg / m<sup>2</sup> toutes les 8 heures) ou ganciclovir 5 mg / kg de poids corporel W/W/ dose IV toutes les 12 heures, **plus**

Foscarnet 90 mg / kg de poids corporel / dose IV toutes les 12 heures, **plus**

Ganciclovir 2 mg / 0,05 mL injection intravitréenne deux fois par semaine et / ou foscarnet 1,2 mg / 0,05 mL injection intravitréenne deux fois par semaine

*Enfants atteints de nécrose rétinienne aiguë:*

Acyclovir 10–15 mg / kg de poids corporel / dose IV toutes les 8 heures par jour pendant 10–14 jours, **suivi par le** valacyclovir oral 1 g / dose trois fois par jour

	<p>pendant 4–6 semaines (pour les enfants assez âgés pour recevoir une dose adulte). Une alternative au valacyclovir oral est l'acyclovir oral 20 mg / kg de poids corporel / dose quatre fois par jour pendant 4 à 6 semaines</p>		
--	--	--	--

**Légende:** CDC = Centers for Disease Control and Prevention; HZ = herpès zoster; IM = intramusculaire; UI = unités internationales; IV = intraveineux; IVIG = immunoglobuline intraveineuse; VariZIG = immunoglobuline varicelle-zona; VZV = virus varicelle-zona

## V-PRINCIPALES INDICATIONS

### a- zona

Une étude observationnelle rétrospective a été menée dans un hôpital pour enfants de soins tertiaires au Japon. Les enfants ayant reçu un diagnostic de zona entre janvier 2010 et octobre 2016 ont été identifiés à partir des dossiers médicaux électroniques. Dans cette étude, les maladies suivantes ont été reconnues comme des complications du zona: infection cutanée bactérienne, paralysie faciale, méningite, uvéite et kératite, névralgie post-herpétique, nécrose rétinienne aiguë, pneumonie et otite interne. Les détails concernant les informations cliniques des patients atteints de zona présentant des complications ont été décrits.

- Nous avons trouvé 138 cas avec HZ. Parmi ceux-ci, 58 (42%) sont survenus chez des enfants immunocompétents et 80 cas (58%) chez des enfants immunodéprimés. Des complications ont été observées dans 10 cas d'enfants immunodéprimés et dans huit cas d'enfants immunocompétents. Bien que l'infection cutanée bactérienne secondaire ait été la complication la plus fréquente (n = 6, 33,3%), des complications graves telles que la paralysie faciale (n = 3, 16,7%), la méningite (n = 2, 11,1%), l'uvéite et la kératite (n = 2, 11,1%), une nécrose rétinienne aiguë (n = 1, 5,6%), une pneumonie (n = 1, 5,6%) et une otite interne (n = 1, 5,6%) ont été observées. Les patients présentant des complications avaient tendance à avoir une éruption cutanée sur la tête ou le cou, par rapport à ceux sans complications (n = 9, 50% vs n = 18, 15%; P = 0,001).

Des complications graves du zona peuvent survenir chez les enfants immunocompétents. Le développement d'une éruption cutanée sur la tête ou le cou peut être un facteur de risque de complications

## 1- Ethiopathogenie :

### **réservoir**

Les humains sont le seul réservoir connu du VZV.

### **Voie d'infection**

La transmission a lieu par voie aérogène à travers des noyaux de gouttelettes contenant le virus, qui sont excrétés lors de la respiration ou de la toux et peuvent entraîner une infection dans un rayon de plusieurs mètres. En outre, la transmission par le contenu des vésicules contenant un virus sous forme d'infection par frottis est possible. En plus du contenu de la salive et des vésicules, le liquide conjonctival est également infectieux.

**La varicelle** est extrêmement contagieuse; Après exposition, plus de 90 personnes sensibles sur 100 tombent malades (indice de contagion proche de 1,0).

Dans l'herpès **zoster** , cependant, il est peu contagieux car seul le liquide vésiculaire contenant le virus est infectieux. En couvrant les lésions cutanées dans le cas de l'herpès zoster, l'infectiosité peut être considérablement réduite.

Une **transmission placentaire** du VZV est rare, mais peut conduire au syndrome de varicelle fœtale dans environ 1 à 2% des maladies varicelleuses chez la femme enceinte si la maladie est survenue entre la 5e et la 24e semaine de grossesse. Une maladie maternelle de 5 jours avant à 2 jours après la naissance représente également une menace importante pour la santé du nouveau-né .L'herpès zoster chez la mère ne présente aucun danger pour l'enfant à naître.

## 2-Aspects cliniques :

### Symptômes cliniques :

#### Zona

L'herpès zoster n'est pas une nouvelle infection exogène, mais une rechute endogène et ne peut se développer que chez les personnes ayant déjà été infectées par le VZV. L'agent pathogène persistant dans les ganglions des nerfs spinaux ou crâniens de l'organisme conduit alors à l'herpès zoster lorsqu'il est réactivé. Elle survient principalement chez les personnes immunodéprimées ou âgées, mais est également observée spontanément chez les adultes immunocompétents et plus jeunes ainsi que chez les enfants et les adolescents. L'herpès zoster peut également survenir chez les personnes qui ont été vaccinées contre la varicelle avec un vaccin vivant. Cependant, les enfants vaccinés sont 3 à 12 fois moins susceptibles de développer le zona. La maladie chez les personnes vaccinées a tendance à être cliniquement plus bénigne. De plus, l'éruption cutanée se trouve souvent à proximité anatomique du site d'injection de vaccination précédent.

L'herpès zoster est caractérisé par des éruptions vésiculaires unilatérales au sein d'un dermatome, parfois accompagnées de douleurs intenses. Les dermatomes de T3 à L3 sont les plus fréquemment touchés. Si le nerf trijumeau est **affecté, un zona ophtalmique** peut survenir. Les autres manifestations du zona peuvent être le **zona** otique et le **zona maxillaire** ainsi que le **zona génital** lorsque les nerfs de la région génitale sont touchés.

Chez les enfants, la maladie est généralement bénigne; chez les adultes, une douleur intense due à une névrite aiguë peut survenir. Une fois le zona guéri, la névralgie post-thérapeutique peut causer des douleurs considérables pendant longtemps, dans des cas individuels même à vie.

En cas d'immunodéficience, un zona disséminé peut survenir, qui n'est plus limité par segment, se produit à plusieurs endroits et peut être secondaire à une généralisation hématogène. De tels cours peuvent mettre la vie en danger.

Comme pour la varicelle, le SNC peut également être affecté dans la maladie de l'herpès zoster sous forme d'irritation méningée ou de méningo-encéphalite. Les manifestations rares du SNC sont une angiite granulomateuse avec hémiparésie controlatérale et myélite ascendante, éventuellement avec des paralysies motrices.

### **Durée de la contagion**

Les patients atteints d'herpès zoster sont contagieux depuis le début de l'éruption cutanée jusqu'à l'incrustation complète des vésicules, généralement 5 à 7 jours après le début de l'éruption cutanée.

En termes d'infection neurocutanée, le zona est précédé d'une phase prodromique d'une durée de deux à cinq jours chez environ 80% des patients. Cela se caractérise par une légère douleur, des picotements, des paresthésies, des démangeaisons ou des brûlures dans les dermatomes affectés. Des symptômes généraux de maladie tels qu'une augmentation de la température et une sensation de malaise sont possibles, mais rares et précèdent de un à trois jours l'éruption cutanée typique du zona.

Manifestations cutanées : L'éruption cutanée de zona est unilatérale et traverse rarement la ligne médiane du corps. Au départ, des plaques érythémateuses discrètes apparaissent dans le segment nerveux affecté, qui se transforment en des érythèmes unilatéraux douloureux ; Dans les 12 à 24 heures, des vésicules groupées peuvent être vues comme confluentes, qui se développent progressivement en des stades pustuleux, érosifs et ulcératifs (Fig. 1). Habituellement, les lésions sèchent après environ sept à douze jours avec la formation de croûtes. Après environ 14 jours à quatre semaines, les personnes

immunocompétentes guérissent sans cicatrices. Une Hypo- et hyperpigmentation de la peau sont possibles. Un retard de cicatrisation avec cicatrisation est principalement observé chez les personnes âgées et chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli. La maladie dure plus longtemps et évolue en des épisodes de rémission et rechutes .

**Observation 1:** Nourrisson de 6 mois ayant comme antécédent une varicelle chez la maman à 7 mois de grossesse qui présentait depuis 03 jours des lésions cutanées asymptomatiques. L'examen dermatologique trouvait des vésicules groupées en bouquet avec une disposition métamérique le long du métamère L1 ( [Figure 1](#)). Le reste de l'examen somatique était sans anomalies. Le diagnostic de Zona a été retenu devant l'aspect clinique typique. Devant le terrain immunocompétent, le nourrisson a été mis sous soins locaux et crème cicatrisante. L'évolution était favorable avec cicatrisation au bout d'une semaine.



### **Le zona est-il contagieux?**

Oui, les patients atteints de zona peuvent également transmettre le virus via une infection par frottis, même s'ils ne sont pas aussi contagieux que, par exemple, un enfant atteint de varicelle.

### **Facteurs de risque de réactivation**

Le virus ne se réactivera que dans certaines circonstances. C'est notamment le cas avec Les traumatismes, le stress, les rayons UV et les médicaments qui affaiblissent le système immunitaire peuvent également favoriser l'apparition du zona. Parfois, le zona survient spontanément chez des personnes jeunes et en bonne santé.



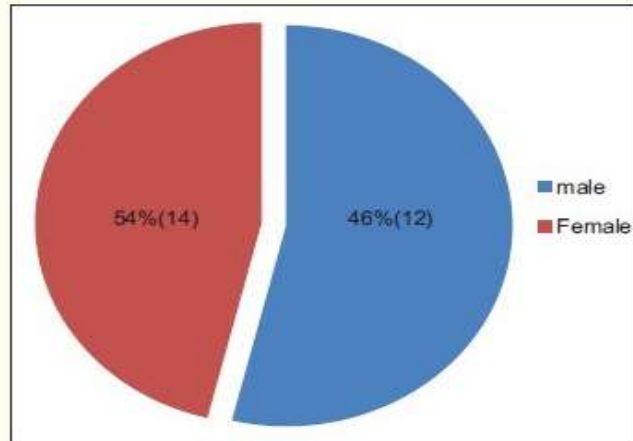
### **Éruption de zona**

Une étude observationnelle prospective a été menée de janvier 2013 à décembre 2014 dans la ville d'Hyderabad. Les cas consécutifs diagnostiqués cliniquement comme zona, dans le groupe d'âge pédiatrique, fréquentant DVL OPD ont été repris. Critères d'inclusion: Tous les cas cliniquement diagnostiqués

de zona chez les enfants ont été pris en compte pour l'étude. Critères d'exclusion : Tous les plus de 18 ans ont été exclus de l'étude. Objectifs: Notre étude consiste à examiner les données clinico-épidémiologiques du zona pour un diagnostic et un traitement précoces afin de minimiser les complications.

Un nombre total de 26 cas de zona présentés à notre OPD sur une période de 2 ans. Il n'y avait aucun symptôme ni signe de troubles de l'immunodéficience primaire tels que des infections microbiennes récurrentes ou atypiques dans tous les cas. Il n'y avait aucun antécédent de prise de médicaments immunosuppresseurs comme des stéroïdes systémiques ou des médicaments anticancéreux. Sur 26 cas, 54% (14) étaient des femmes et 46% (12) étaient des enfants de sexe masculin [[Graphique 1](#)]. 69% (18 enfants) avaient entre 2 et 12 ans et 31% (8) avaient plus de 12 ans. L'âge le plus bas était de 3 ans [[Figure 1](#)] et le plus élevé était de 17 ans [[Graphique 2](#)]. Sur 26, 30% (8) enfants ont été vaccinés, 54% (14) n'ont pas été vaccinés et chez 16% (4) enfants, les antécédents de vaccination n'étaient pas connus [[Graphique 3](#)]. Chez 54% (14) des enfants, il y avait des antécédents d'infection à la varicelle et chez 46% (12), il n'y avait aucun antécédent d'infection à un âge précoce [[Graphique 4](#)]. Il n'y avait aucun antécédent de symptômes prodromiques ou de symptômes prodromiques légers tels que fièvre et lassitude entre le groupe d'âge de 2 à 12 ans (18 cas), alors que des symptômes prodromiques importants ont été observés chez les personnes de plus de 12 ans (8 cas) [[Graphique 5](#)]. Les lésions étaient des vésicules multiples et groupées sur une base érythémateuse impliquant un seul dermatome unilatéral. Une légère douleur et une sensation de brûlure ont été observées dans le groupe d'âge de 2 à 12 ans, tandis qu'une douleur modérée et une sensation de brûlure ont été observées chez les personnes de plus de 12 ans [[Graphique 6](#)]. Atteinte dermatomique thoracique [[figure 3](#)] a été observée dans 54% (14) des

cas [Graphique 7]. Dans les 12 cas restants, il y a atteinte de la tête 15,3% (4), des membres supérieurs [Figure 2] 15,3% (4) et membres inférieurs [Figure 4] 15,3% (4). Chez un enfant de 14 ans, il y avait atteinte de l'oreille externe gauche et du visage, mais il n'y avait aucun symptôme ni signe d'atteinte des 7<sup>e</sup> et 8<sup>e</sup> nerfs crâniens [Figure 5]. Dans un autre cas, un enfant de 17 ans présentait des lésions vésiculaires au nez et au côté gauche du visage mais il n'était pas associé à des complications ophtalmiques [Graphique 6]. La maladie était de courte durée et s'est résolue en moins de deux à trois semaines. Le test de Tzanck a révélé des cellules géantes multinucléées [Graphique 7]. La sérologie du HSV1 pour les IgM était négative dans tous les cas. Le VIH 1 était réactif dans quatre cas et le VIH 1 et 2 étaient non réactifs dans les 22 autres cas. Le taux de CD 4 était supérieur à 350 / cumm dans les cas réactifs au VIH. Tous les cas ont été diagnostiqués comme zona sur la base des antécédents détaillés et de l'examen clinique. Ils ont été traités de manière symptomatique avec des antipyrétiques et une lotion à la calamine. Au-dessus de 12 ans, de l'acyclovir 20 mg / kg / qid pendant 7 jours a été administré à 8 enfants qui ont déclaré dans les 72 heures [Graphique 8]. Il y avait une résolution complète des lésions sans séquelles en 2 à 3 semaines chez tous les enfants. La névralgie post herpétique n'a été observée chez aucun enfant au cours du suivi.



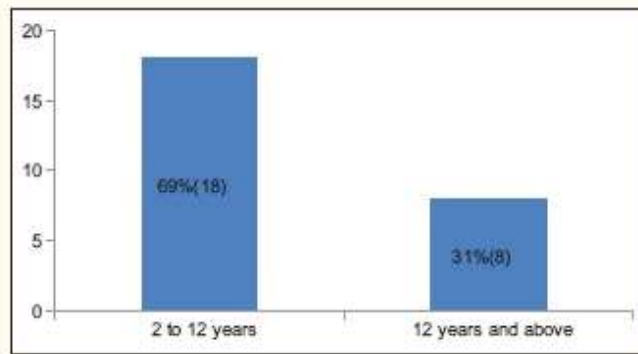
Graphique 1

Sur 26 cas, 14 étaient des femmes, 12 étaient des hommes



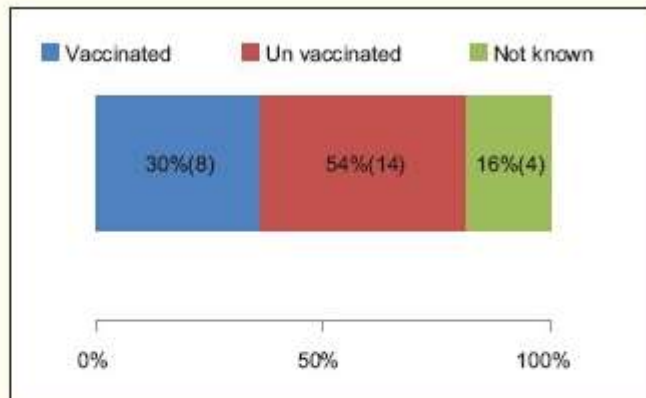
Figure 1

Vésicules multiples et groupées sur base érythémateuse impliquant un seul dermatome unilatéral chez un enfant de 3 ans



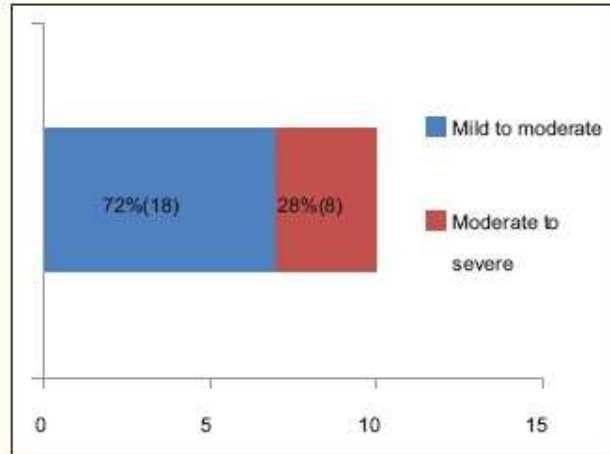
Graphique 2

Répartition par âge - le patient le plus jeune avait 3 ans et le plus âgé 17 ans. Au-dessus de 12 ans, il y avait 8 enfants



Graphique 3

État de la vaccination



Graphique 6

Sévérité des symptômes en fonction de l'âge - légère à modérée entre le groupe d'âge de 2 à 12 ans et modérée à sévère au-dessus de 12 ans



Figure 2

HZ sur le membre supérieur chez une fillette de 5 ans



Figure 4

HZ sur la cuisse gauche chez un garçon de 11 ans



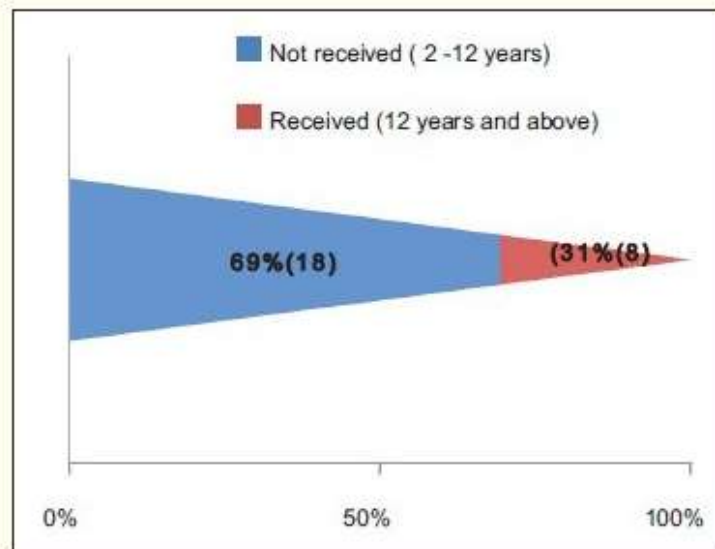
Figure 5

(a) HZ sur le visage avec atteinte de l'oreille externe chez un garçon de 14 ans. (b) Après 2 mois de traitement seule une hyperpigmentation post-inflammatoire a été observée



Graphique 6

HZ sur le visage avec atteinte du nez chez un garçon de 17 ans



Graphique 8

Thérapie antivirale: traitement de soutien et symptomatique - chez tous les enfants. Enfants de 2 à 12 ans - N'avaient pas administré de thérapie antivirale. Enfants de plus de 12 ans - Acyclovir 20 mg / kg / qid pendant 7 jours



figure 3

HZ sur le tronc d'un garçon de 10 ans

La varicelle primaire est généralement une maladie de l'enfance, alors que sa réactivation (HZ) survient chez l'adulte. L'incidence du zona n'est que de 0,45 pour 1000 chez les enfants de moins de 14 ans. Historiquement, le zona infantile était considéré comme un indicateur d'une malignité sous-jacente, en particulier la leucémie lymphatique aiguë, alors que des études récentes n'ont montré aucune augmentation de l'incidence de la malignité chez les enfants atteints de zona comme indiqué dans notre étude. Environ 3% des cas de zona surviennent chez des enfants atteints de tumeurs malignes. [ 5 ].

L'augmentation de l'incidence du zona chez les enfants en bonne santé peut être due à une primo-infection à la varicelle *in utero* ou au cours de la petite enfance, où l'immunité n'est pas complètement développée, comme le montre notre étude où 54% n'étaient pas vaccinés et chez 16% des enfants, les antécédents

de vaccination n'étaient pas connus. La vaccination avec un virus vivant atténué peut également contribuer au développement du zona. Tereda *et coll.* a déclaré que l'état immunologique au moment de l'acquisition de la primo-infection est le facteur le plus important du zona infantile. Un faible taux de lymphocytes, de cellules tueuses naturelles (NK) et de cytokines est observé chez les nourrissons ainsi que des immunoglobulines spécifiques du virus qui peuvent entraîner une incapacité à maintenir la latence du VZV, conduisant à l'apparition précoce du zona chez les enfants. [ 6 ]

La symptomatologie est généralement comparable à celle chez l'adulte, mais l'éruption est limitée, tandis que la douleur neuropathique est modeste ou absente. Au contraire des adultes d'ailleurs, les enfants ne présentent pas de douleur postherpétique. En cas d'atteinte des paires crâniennes, on peut observer des complications telles que conjonctivite, kératite dendritique, uvéite antérieure, iridocyclite, rétinite ou paralysie faciale.<sup>84,85</sup> Un zona lombosacré peut se compliquer de dysfonction vésicale neurogène, ou d'iléus.<sup>84,86</sup> Un traitement antiviral n'est pas nécessaire chez un enfant présentant un zona sans complication, à l'exception des atteintes faciales (C).



### 3-Complications :

Bien que le virus varicelle-zona affecte principalement les nerfs de la colonne thoracique et lombaire et, chez les personnes âgées, souvent aussi les nerfs du visage, les régions autres que les bras, les jambes, la poitrine, l'estomac, le dos et la tête peuvent également être affectées par le zona. Dans de rares cas, des formes graves de la maladie surviennent. Cela se produit surtout lorsque les nerfs crâniens sont impliqués et, par exemple, le zona de l'œil (zoster ophtalmique avec atteinte oculaire) ou de l'oreille (zoster oticus) se développe. Si la cornée ou l'iris de l'œil ou en particulier le nerf optique est affecté, [des troubles visuels](#) permanents pouvant aller jusqu'à la cécité peuvent survenir. Le zona autour de l'oreille entraîne souvent [une paralysie faciale](#) (Paralysie faciale). Une telle paralysie des muscles faciaux se développe parfois également dans le cas d'une infection à herpès zoster dans la région du cou.

Avec un déficit immunitaire prononcé, le zona peut se propager à toute la peau et aux organes internes (zona disséminé) et entraîner des complications potentiellement mortelles. Dans de très rares cas, une inflammation des méninges et du cerveau se développe ( [méningite](#) et [encéphalite](#) )

#### **4-Diagnostic :**

Dans la grande majorité des cas, les symptômes cliniques sont suffisants pour diagnostiquer l'herpès zoster. Un diagnostic peut être nécessaire pour les infections à VZV pendant la grossesse, chez les nouveau-nés et si une infection à VZV avec atteinte du système nerveux central est suspectée. Dans les diagnostics de laboratoire, le VZV-ADN est généralement détecté dans les fluides corporels et dans les tissus à l'aide de la réaction en chaîne par polymérase; la détection de virus par culture est plus rarement utilisée. Dans les cliniques spécialement équipées, un test d'immunofluorescence directe avec des anticorps spécifiques au VZV est disponible sous forme de test au lit comme aide à la décision rapide.

La sérologie VZV est utile rétrospectivement. Les anticorps IgM, IgA et IgGVZV élevés indiquent s'il y a eu réactivation du VZV - quelle que soit l'ampleur des symptômes cliniques.

Les diagnostics différentiels de l'herpès zoster sont principalement des formes bulleuses et hémorragiques de l'érysipèle, des dermatites de contact, des folliculites, des piqûres d'insectes, plus rarement des dermatoses auto-immunes avec vésicules et artefacts

#### **Arguments cliniques du diagnostic :**

Lésions vésiculeuses Des placards érythémateux précèdent les vésicules, à liquide clair, groupées en bouquets sur fond érythémateux, confluant parfois en

bulles polycycliques. Après 2 ou 3 jours les vésicules se flétrissent puis se dessèchent et deviennent croûteuses ou érosives, parfois nécrotiques. Les croûtes tombent une dizaine de jours plus tard. Il peut persister des cicatrices atrophiques et hypochromiques.

Unilatéralité et caractère métamérique des lésions La topographie radiculaire, unilatérale, est très évocatrice. Elle peut apporter un argument décisif au diagnostic lorsque les lésions vésiculeuses sont discrètes, absentes ou éphémères, dans les formes érythémateuses pures, ou dans celles qui ne sont observées qu'au stade croûteux.

Douleurs radiculaires Unilatérales, à type de brûlure, parfois plus vives en « coup de poignard ». Elles peuvent précéder de 3 ou 4 jours l'éruption et sont alors particulièrement trompeuses. Elles accompagnent l'éruption et disparaissent à sa guérison. Certaines peuvent persister bien au-delà ou apparaître plus tardivement: algies postzostériennes. Elles sont souvent intenses, voire lancinantes et surtout très prolongées. Elles sont principalement observées chez le sujet âgé.

Topographie Le zona peut survenir dans n'importe quel territoire.

## DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le diagnostic biologique n'est habituellement pas nécessaire car le diagnostic clinique est facile. En cas de doute, on peut réaliser un prélèvement du liquide de vésicule pour rechercher le VZV par immunofluorescence ou par culture. La PCR est une méthode rapide, spécifique et très sensible permettant de détecter de très faibles quantités d'ADN viral dans le liquide de vésicule et dans les cellules mononuclées du sang périphérique en période de virémie. Toutes ces techniques sont réservées à des laboratoires spécialisés, en général hospitaliers. Ces examens sont essentiellement réservés aux formes atypiques et lorsque le

terrain nécessite un diagnostic de certitude (immunodéprimés, femme enceinte). Les autres examens (cytodiagnostic, biopsie, sérologie) n'ont pas d'intérêt pratique

Les autres méthodes sont des tests d'anticorps fluorescents directs, la présence de titres élevés ou croissants de VZV, ou par des études de culture. [ 7] Le test d'anticorps monoclonal fluorescent direct ou la détection d'IgM spécifiques du sérum par la méthode des anticorps fluorescents indirects est également utilisé pour confirmer le zona. Idéalement, dans le zona infantile, la numération lymphocytaire, le rapport CD4 / CD8 et les taux sériques d'immunoglobulines doivent également être estimés pour exclure une immunosuppression concomitante non détectée. La sévérité des manifestations cliniques du zona dépend principalement de l'âge de l'enfant et du nombre de CD 4, même si la sérologie du VIH est positive comme on le voit dans notre étude où le compte de CD 4 (statut immunitaire) était supérieur à 350 / cumm. L'infection par le VIH peut ne pas conduire au sida en prenant soin de son système immunitaire dès le début en modifiant son mode de vie, comme l'air frais, l'eau protégée, une alimentation équilibrée, un sommeil profond et une attitude positive. La malnutrition est l'une des complications les plus précoces et les plus importantes de l'infection à VIH et un facteur important de la maladie à un stade avancé. Si nous prévenons le NAIDS (syndrome d'immunodéficience acquise sur le plan nutritionnel), nous pouvons reporter le SIDA bien qu'il soit réactif au VIH.

### **Soumission d'échantillons :**

Les échantillons positifs au virus varicelle-zona doivent être expédié avec un emballage extérieur contenant du matériau adsorbant dans une boîte de transport (boîte en carton). L'expédition est possible à température ambiante et le

refroidissement n'est recommandé que si les échantillons sont destinés à l'isolement du virus en culture cellulaire

### **Détection de virus :**

L'infection aiguë par le VZV est diagnostiquée par détection du virus. La méthode de choix est la réaction en chaîne par polymérase (PCR) pour détecter les génomes viraux dans les fluides vésiculaires, les fluides céphalo-rachidiens, les tissus, les lavages bronchoalvéolaires, le sang EDTA ou les fluides amniotiques [ 23 ]. La réaction en chaîne par polymérase a une importance particulière pour tester les fluides céphalo-rachidiens en cas de suspicion d'infections aiguës du système nerveux central (SNC) [ 24 ], ainsi que pour tester les fluides amniotiques dans le cadre du diagnostic prénatal après la varicelle pendant la grossesse [ 22]. Pour l'interprétation des résultats, il faut se rappeler que les méthodes de détection directe du VZV, y compris les acides nucléiques ou les antigènes, ne permettent aucune différenciation entre l'infection primaire et récurrente. La discrimination entre les souches de VZV de type sauvage et de vaccin peut être effectuée par analyse de polymorphisme de longueur des fragments de restriction et séquençage (génotypage), respectivement [25 , 26 ].

### **Détection des anticorps**

Le diagnostic sérologique du VZV (tableau 2 ) est particulièrement indiqué si des personnes sensibles doivent être identifiées pour initialiser une immunoprophylaxie active ou passive. En raison des taux élevés de séroconversion, la détermination du statut en anticorps n'est pas nécessaire après la vaccination contre la varicelle chez les enfants, adolescents et adultes en bonne santé. En revanche, le contrôle de l'état immunitaire est recommandé pour les vaccinés immunodéprimés et les agents de santé [ 27]. Dans la pratique quotidienne de laboratoire, les tests de ligands ou les tests d'immunofluorescence

partielle sont courants pour la détermination des anticorps IgG spécifiques du VZV. Quel que soit le test utilisé, chaque résultat interprété comme IgG anti-VZV positif par le laboratoire concerné peut être utilisé comme critère d'immunité contre la varicelle. Les personnes dont les résultats sont à la limite doivent être classées comme «non immunisées». Les kits de test disponibles dans le commerce diffèrent en ce qui concerne la sensibilité, de sorte que de très faibles titres d'anticorps ne sont pas reconnus. Par conséquent, des tests très sensibles tels que les tests spéciaux d'immunosorbant lié aux enzymes glycoprotéiques (ELISA) ou le test de fluorescence anticorps-antigène membranaire (FAMA) doivent être utilisés pour contrôler le statut immunitaire après la vaccination contre la varicelle et pour les études vaccinales [ 28 , 29]. Le diagnostic de laboratoire de l'infection primaire par le VZV (varicelle) peut être réalisé par la détermination de la séroconversion IgG du VZV. A cet effet, il est nécessaire d'obtenir des échantillons sanguins séquentiels, dont l'échantillon initial doit être anti-VZV IgG négatif.

Les IgM anti-VZV seront détectables, généralement en association avec les IgG anti-VZV, au plus tôt à partir du quatrième jour après le début de la maladie. Même si les IgM anti-VZV sont couramment utilisées dans la pratique pour confirmer une infection active à VZV, il faut garder à l'esprit que les anticorps IgM seront détectables avec un délai significatif après l'apparition de l'exanthème varicelleux et seulement chez 50 à 60% des patients atteints de varicelle. zona [ 23].

De plus, de nombreux dosages immunologiques VZV IgM commerciaux ont une sensibilité réduite et peuvent montrer des résultats faussement positifs dus à des réactions croisées avec d'autres herpèsvirus, en particulier avec le HSV [ 15 ]. En particulier en cas d'IgM anti-VZV positives sans détection de virus chez la femme enceinte, les résultats de test faussement positifs doivent être exclus en

répétant le test et en utilisant des kits de test alternatifs [ 22 ]. Les IgA anti-VZV peuvent être fréquemment déterminées chez les personnes infectées de manière latente par le VZV, mais des valeurs de titre élevées sont exclusivement en corrélation avec la maladie de zona. Les anticorps IgG intrathécaux spécifiques au VZV peuvent être importants pour le diagnostic rétrospectif des infections du SNC associées au VZV [ 24]. La détermination de l'avidité des IgG VZV permet de différencier les infections primaires (varicelle) et récurrentes (zona), mais l'expérience en ce sens est limitée [ 30 ].

La plupart des patients soupçonnés d'avoir un zona s'adressent à leur **médecin généraliste** ou à leur **dermatologue**. Si la zone des yeux ou des oreilles est affectée, un ophtalmologiste ou un **oto-rhino-laryngologiste** doit être consulté.

### **b-Kératites**

Si les premières manifestations d'herpès cornéens ont le plus souvent lieu après l'âge de 20 ans, il n'est pas exceptionnel d'être confronté à une kératite herpétique

Chez l'enfant. Les tableaux cliniques et évolutifs ont certaines caractéristiques qu'il est bien utile de connaître. Tous les types de kératites (épithéliales dendritiques ou géographiques, stromales, endothéliales, neurotrophiques) sont possibles chez l'enfant, mais les kératites stromales sont les plus fréquentes. En effet, elles représentent environ 60 % des cas (contre 20 % chez l'adulte) (fig. 1). Les formes bilatérales sont également plus fréquentes : exceptionnelles chez l'adulte, elles représentent 20 à 25 % des cas chez l'enfant.

Enfin, les kératites herpétiques récidivent plus souvent chez l'enfant. En effet, dans les 15 mois suivant la première atteinte, quasiment la moitié des enfants récidiveront. Le terrain pédiatrique influence également la prise en charge. Avant

l'âge de 6 ans, peut se poser le problème de l'amblyopie. Celle-ci peut être secondaire à l'opacité cornéenne dont le retentissement visuel n'est pas toujours exprimé par l'enfant, mais aussi à un astigmatisme irrégulier (parfois satellite d'une opacité minime) que seule une topographie permettra de déceler. Par ailleurs, les formes galéniques doivent être choisies judicieusement : les comprimés et les topiques ne sont pas toujours possibles et/ou autorisés chez l'enfant. Au total, les formes pédiatriques de kératites herpétiques sont souvent sévères, et nous incitent à préconiser un traitement agressif et une surveillance très rapprochée.

Concernant les antiviraux, le choix repose entre l'aciclovir et le valaciclovir. L'aciclovir est disponible en comprimés, en sirop dosé à 400 et 800 mg/10 mL et en pommade ophtalmique (réservée aux kératites épithéliales). Selon l'AMM, on peut prescrire l'aciclovir à partir de l'âge de 2 ans. En traitement d'attaque, pour un enfant pesant plus de 30 kg, il est habituel d'utiliser des doses "adultes", c'est-à-dire 800 mg 5 fois/jour. Pour les poids inférieurs, il s'agit d'adapter la posologie de manière empirique. Le valaciclovir n'est pas indiqué avant l'âge de 12 ans; mais si ce médicament – qui présente une bien meilleure biodisponibilité que l'aciclovir – est jugé nécessaire, il peut être prescrit moyennant l'accord d'un pédiatre. Dans tous les cas, il n'est jamais utile d'associer les traitements systémiques et topiques : les toxicités des traitements s'additionnent, mais malheureusement pas leur efficacité. Pour les formes stromales, une corticothérapie topique adaptée à la sévérité est démarrée après 24-48 h d'antiviraux, et progressivement diminuée. Le sevrage devra toujours avoir lieu sous couverture antivirale. En raison de la grande fréquence des récurrences, le traitement antiviral préventif au long cours est facilement mis en place après un épisode de kératite herpétique en contexte pédiatrique. L'aciclovir est alors

prescrit à la dose de 400 mg matin et soir pour les enfants de plus de 30 kg et le valaciclovir à la dose habituelle d'un comprimé à 500 mg/jour. La durée minimale du traitement préventif est de 12 mois, ajustée en fonction de la sévérité de l'atteinte et du risque visuel. En raison des effets secondaires possibles des antiviraux au long cours, une surveillance biologique doit être organisée (fonction rénale, hépatique et numération tous les 3 à 6 mois).

Particularités des atteintes oculaires à varicelle zona virus (VZV) chez l'enfant  
Chez l'enfant, les atteintes oculaires du VZV peuvent survenir dans le contexte d'une varicelle. En dehors des vésicules palpébrales, qui peuvent poser des problèmes d'irritation cornéenne mécanique ou de surinfection bactérienne, les manifestations oculaires sont le plus souvent de nature immunitaire et surviennent au décours de l'éruption cutanée. Des kératites stromales ou des uvéites sont donc possibles. Les rétinites à VZV sont possibles mais restent exceptionnelles. Le zona de l'enfant est moins connu. Pourtant 5 à 10% des zonas surviennent avant 25 ans. Le risque de zona est corrélée à l'âge de la varicelle: plus la varicelle a eu lieu tôt, plus grand est le risque de développement d'un zona dans l'enfance. Dans la population pédiatrique, la localisation ophtalmique du zona est moins fréquente que chez l'adulte (5 % contre 13 %).

Toutefois, en cas de zona ophtalmique, les complications oculaires sont plus fréquentes chez l'enfant, ou elles surviennent dans la moitié des cas. L'hypoesthésie cornéenne séquellaire est très fréquente dans ces cas. Les modalités de traitement des manifestations oculaires du VZV sont similaires à celles mise en œuvre dans les atteintes à HSV1. Le traitement antiviral est souvent poursuivi plusieurs semaines, mais il n'y a pas d'authentique stratégie préventive médicamenteuse comme dans les manifestations herpétiques. En revanche, des vaccins antivaricelleux et antizostériens sont disponibles. Les vaccins

antivaricelleux sont des vaccins vivants atténués indiqués chez les sujets immunocompétents âgés de plus de 12 mois. Leur prescription n'est pas très répandue en France, même si des études ont prouvé qu'ils diminuaient le nombre d'hospitalisation varicelle pour varicelles graves et le coût de cette maladie. En contrepartie, dans une population où le vaccin est généralisé, l'immunité n'est pas stimulée au cours de la vie, et pour cette raison, les zozas surviennent plus tôt dans la vie. La parade mise au point face à ce constat a été le développement d'un vaccin antizostérien (vaccin vivant atténué également) indiqué chez l'adulte immunocompétent après 50 ans, qui permet de diminuer l'incidence des zozas et leur sévérité. Ce vaccin, disponible dans d'autres pays depuis 2006, a tout juste obtenu son AMM en France, où sa place reste à définir.

Le matériel d'étude de 59 patients a été inclus dans le présent travail. Il a été archivé à l'Institut de virologie et de thérapie antivirale de 2000 à 2010. Le diagnostic clinique était la varicelle chez 28 patients et le zozas chez 31 patients. Parmi les patients atteints de zozas, dix présentaient une suspicion clinique de résistance à l'ACV. Chaque matériau d'essai s'est vu attribuer un numéro de laboratoire avec lequel il a été désigné tout au long du reste des travaux.

**Âge et sexe des patients** Les deux tableaux suivants montrent l'âge et le sexe des patients. Le tableau 2 résume les personnes atteintes de varicelle âgées de un à 37 ans. Le tableau 3 montre la répartition des patients atteints de zozas âgés de 3 à 86 ans. L'âge moyen des patients atteints de varicelle était de 7,6 ans et celui des patients atteints d'herpès zoster était de 38,5 ans. Il y avait un total de 25 sujets de sexe féminin, dont 11 étaient atteints de varicelle et 14 étaient des patients atteints de zozas. Parmi les 33 patients masculins, 16 personnes étaient avec La varicelle et les 17 autres ont reçu un diagnostic d'herpès zoster. Le sexe d'un patient était inconnu.

Prévention du zona par la vaccination :

L'augmentation de l'incidence du zona en fonction de l'âge est corrélée à la diminution de l'immunité spécifique des lymphocytes T [ 70 ]. Par conséquent, des tentatives ont été faites pour stimuler l'immunité cellulaire spécifique chez les personnes âgées et, ainsi, pour permettre la prévention du zona. Inspiré par le succès du vaccin contre la varicelle, un vaccin contre le zona contenant une concentration au moins 14 fois plus élevée du virus vaccinal a été développé. Il a pu être démontré dans une vaste étude que la vaccination des adultes peut entraîner une réduction de l'incidence et de la gravité du zona d'environ 50%, ainsi que la fréquence des névralgies postzostériques de 67% [ 71].

Selon les informations actuelles, l'immunité protectrice persiste pendant au moins 7 ans. Le vaccin est bien toléré. Les effets secondaires doivent être attendus uniquement sous forme de réactions locales au site d'injection, telles que rougeur, gonflement, douleur et sensibilité au toucher. Sous la marque Zostavax®, le premier vaccin pour la prévention du zona et de la névralgie postzostérique a été approuvé en 2006 en Europe pour les personnes à partir de 50 ans. Sanofi Pasteur MSD (Lyon, France) est titulaire de l'AMM européenne. Le vaccin est administré par voie sous-cutanée en une seule dose [ 72].

Comme pour tous les vaccins vivants, le vaccin contre le zona est contre-indiqué chez les patients immunodéprimés et les femmes enceintes. Le vaccin peut être administré simultanément avec le vaccin antigrippal inactivé, alors qu'il ne doit pas être administré simultanément avec le vaccin *antipneumococcique*. Zostavax® est disponible en Allemagne depuis septembre 2013. Même si la vaccination contre le zona fait partie des recommandations de vaccination publiques dans les états allemands de Saxe, de Thuringe et de Mecklembourg-Poméranie occidentale, la recommandation du

STIKO est toujours en suspens. En conséquence, la vaccination contre le zona n'est pas un service abordable de l'assurance maladie. Récemment, un deuxième vaccin contre le zona a été développé sur la base de la glycoprotéine E du VZV [ 73], étant d'une importance fondamentale pour le développement de l'immunité spécifique au VZV. Un adjuvant à base de liposomes sert d'amplificateur d'immunité. Les premiers résultats des essais cliniques font état d'une excellente efficacité chez les personnes âgées de 50 ans et plus.

## V-CONCLUSION

Les antiviraux sont des médicaments permettant de lutter contre les infections virales humaines. Leur action repose sur leur propriété virostatique. Le but actuel dans la lutte antivirale est de rechercher une thérapeutique active avec un rapport efficacité antivirale/toxicité cellulaire le plus élevé possible. Les dermatoses virales touchent principalement les enfants jusqu'à 14 ans . Elles se caractérisent par des symptômes généraux associés à une éruption dont le type et le siège permettent le diagnostic. La varicelle de la petite enfance est un facteur de risque de zona chez les enfants immunodéprimés ou immunocompétents. C'est une éruption vésiculeuse d'origine virale due à la réactivation du virus varicelle zona resté latent dans les ganglions sensitifs dorsaux après la primo-infection varicelleuse. Le traitement de cette virose cutanée repose sur l'utilisation de la chimiothérapie antivirale. Le développement des antiviraux fut lent du fait de la difficulté de trouver des molécules capables d'inhiber la multiplication virale sans altérer les fonctions cellulaires intactes. Leur évaluation, tant au laboratoire qu'en clinique humaine, est difficile et complexe, Il reste un grand nombre de familles de virus pour lesquelles aucun antiviral n'est disponible à ce jour. Le but de notre travail est de décrire Les principaux antiviraux utilisés en dermatologie pédiatrique pour le traitement de zona , Le traitement spécifique est à base d'aciclovir auquel sont associés un traitement symptomatique et des mesures générales. L'élargissement de la vaccination à la population générale ne s'impose pas, mais reste le problème des femmes en âge de procréer séronégatives. De même, l'utilisation des nouveaux antiviraux (famciclovir et valaciclovir) chez l'enfant demande à être mieux codifiée.

## RÉSUMÉ

**Titre de la thèse : Place des antiviraux dans le traitement de zona de l'enfant .**

**Auteur : Mr Abouyahya Mohamed**

**Encadrant : Professeur F.Jabourik**

**Mots clés : Antiviraux, Indications en dermatologie pédiatrique, Zona, complication.**

Le zona est une éruption vésiculeuse d'origine virale due à la réactivation du virus varicelle zona resté latent dans les ganglions sensitifs dorsaux après la primo-infection varicelleuse. Le but de notre travail est de décrire Les principaux antiviraux utilisés en dermatologie pédiatrique pour le traitement de zona et les aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs de cette maladie.

La première partie de cette thèse décrit l'historique de la découverte des médicaments antiviraux et les critères de développement d'un antiviral efficace ainsi que les antiviraux à usage clinique.

Dans la deuxième partie, nous montrons les indications thérapeutiques des antiviraux dans le zona pédiatrique et discutons pour chaque médicament antiviral le mécanisme d'action ainsi sa pharmacocynétique et pharmacodynamique.

Les formes de l'enfant sain sont d'évolution favorable et de bon pronostic généralement ,Cependant les formes de l'enfant immunodéprimé peuvent mettre en jeu le pronostic vital et imposent un traitement spécifique. Le traitement de cette virose cutanée repose sur l'utilisation de la chimiothérapie antivirale.Le chef du fil du traitement est à base d'aciclovir disponible pour voie orale et pour perfusion intraveineuse , auquel sont associés un traitement symptomatique et des mesures générales.

## **SUMMARY**

**Title: Place of antivirals in the treatment of zoster in children.**

**Author : Mr Abouyahya Mohamed**

**Instructor : Professor F.Jabourik**

**keywords : Antivirals, Indications in pediatric dermatology, Shingles, complication.**

Shingles is a vesicular rash of viral origin caused by reactivation of the varicella zoster virus that remained latent in the dorsal sensory nodes after the primary varicella infection. The aim of our work is to describe the main antivirals used in pediatric dermatology for the treatment of shingles and the epidemiological, clinical and evolutionary aspects of this disease.

The first part of this thesis describes the history of the discovery of antiviral drugs and the criteria for the development of an effective antiviral as well as antivirals for clinical use.

In the second part, we show the therapeutic indications of antivirals in pediatric herpes zoster and discuss for each antiviral drug the mechanism of action as well as its pharmacokinetics and pharmacodynamics.

The forms of the healthy child are favorable and generally have a good prognosis. However, the forms of the immunocompromised child can be life-threatening and require specific treatment. The treatment of this cutaneous virosis is based on the use of antiviral chemotherapy. The main course of treatment is aciclovir available for oral use and for intravenous infusion, which is associated with symptomatic treatment and general measures.

## ملخص

**العنوان:** أهمية مضادات الفيروسات في علاج داء المنطقة

**الكاتب:** محمد ابويحي

**الاستاذ المشرف:** فاطمة جابويريك

**الكلمات الأساسية:** مضادات الفيروسات ، مؤشرات في أمراض الأطفال الجلدية ، القوباء المنطقية ، المضاعفات.

القوباء المنطقية هي طفح حويصلي من أصل فيروسي ناتج عن إعادة تنشيط فيروس الحماق النطاقي الذي ظل كامناً في العقد الظهرية الحسية بعد الإصابة الأولية بالحماق. الهدف من عملنا هو وصف مضادات الفيروسات الرئيسية المستخدمة في الأمراض الجلدية للأطفال لعلاج القوباء المنطقية والجوانب الوبائية والسريية والتطورية لهذا المرض.

يصف الجزء الأول من هذه الأطروحة تاريخ اكتشاف الأدوية المضادة للفيروسات ومعايير تطوير مضادات الفيروسات والأدوية المضادة للفيروسات الفعالة للاستخدام السريري.

في الجزء الثاني، نعرض المؤشرات العلاجية للأدوية المضادة للفيروسات في الهربس النطاقي عند الأطفال ونناقش آلية عمل كل دواء مضاد للفيروسات بالإضافة إلى حركته الدوائية وديناميكياته الدوائية.

أشكال الطفل السليم مواتية وعادة ما تكون جيدة التكهن، ومع ذلك، يمكن أن تكون أشكال الأطفال الذين يعانون من نقص المناعة مهددة للحياة وتتطلب علاجاً خاصاً. يعتمد علاج هذا الفيروس الجلدي على استخدام العلاج الكيميائي المضاد للفيروسات. ويستند العلاج الرئيسي إلى أسيكلوفير المتاح للاستخدام عن طريق الفم وللتسريب في الوريد، والذي يرتبط بعلاج الأعراض والتدابير العامة

## LES REFERENCES :

1. Wood MJ, Ogan PH, McKendrick MW et al. Efficacité du traitement oral à l'acyclovir du zona aigu. *Suis J Med*. 1988; 85 (2A): 79–83.
2. Wood MJ, Shukla S, Fiddian AP, et al. Traitement du zona aigu: effet d'un traitement précoce (<48 h) versus tardif (48–72 h) par l'acyclovir et le valaciclovir sur la douleur prolongée. *J Infect Dis*. 1998; 178 (Suppl 1): S81 à S84.
3. Decroix J, Partsch H, Gonzalez R, et al. Facteurs influençant l'issue de la douleur dans l'herpès zoster: Une étude observationnelle avec le valaciclovir. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000; 14 : 23–33.
4. Brown TJ, McCrary M, Tyring SK. Agents antiviraux: médicaments non antirétroviraux. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47 : 581-599.
5. Chakrabarty A, Anderson NJ, Beutner R, et al. Valacyclovir pour la gestion des infections virales herpétiques. *Skin Ther Lett*. 2005; 10 : 1–4.
6. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, et al. Valacyclovir comparé à l'acyclovir pour améliorer le traitement du zona chez les adultes immunocompétents. *Agents antimicrobiens Chemother*. 1995; 39 : 1546–1553.
7. Shafran SD, Tyring SK, Ashton R. et al. Famciclovir une, deux ou trois fois par jour par rapport à l'acyclovir pour le traitement oral du zona chez l'adulte immunocompétent: essai clinique randomisé, multicentrique et en double aveugle. *J Clin Virol*. 2004; 29 : 248–253.
8. Tyring S, Bélanger R, Bezwoda W, et al. Un essai randomisé en double aveugle comparant le famciclovir à l'acyclovir pour le traitement du zona

- dermatomique localisé chez les patients immunodéprimés. *Cancer Invest.* 2001; 19 : 13-22.
9. Wutzler P. Thérapie antivirale de l'herpès simplex et des infections à virus varicelle-zona. *Intervirologie.* 1997; 40 : 343–356.
  10. Wassilew S. Brivudin comparé au famciclovir dans le traitement du zona: effets dans la maladie aiguë et la douleur chronique chez les patients immunocompétents. Une étude multinationale randomisée en double aveugle. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005; 19 : 47–55.
  11. 80. Katz J, Cooper EM, Walther RR et al. Douleur aiguë liée à l'herpès zoster et son impact sur la qualité de vie liée à la santé. *Clin Infect Dis.* 2004; 39 : 342–348.
  12. Kanodia SK, Seth AK, Dixit AM. Efficacité dose-dépendante de la gabapentine dans la névralgie herpétique aiguë chez les patients gériatriques. *Indian J Dermatol.* 2012; 57 : 362–365.
  13. . Dworkin RH, Barbano RL, Tyring SK, et al. Un essai randomisé et contrôlé par placebo portant sur l'oxycodone et la gabapentine pour la douleur aiguë liée à l'herpès zoster. *La douleur.* 2009; 142 : 209-217.
  14. Santee A. Corticostéroïdes pour le zona: qu'accomplissent-ils? *Am J Clin Dermatol.* 2002; 3 : 517-524.
  15. Whitley RJ, Weiss H, Gnann JW, Jr et al. Acyclovir avec et sans prednisone pour le traitement du zona: un essai randomisé contrôlé par placebo. *Ann Intern Med.* 1996; 125 : 376-383.
  16. Galluzzi KE. Prise en charge de l'herpès zoster et de la névralgie post-herpétique. *J Am Osteopath Assoc.* 2009; 109 (Suppl 2): S7 – S12

17. Balakrishnan S, Bhushan K, Bhargava VK. Un essai parallèle randomisé d'une solution topique d'aspirine-hydratante par rapport à l'aspirine orale pour la névralgie herpétique aiguë. *Int J Dermatol.* 2001; 40 : 535–538.
18. Tontodonati M, Ursini T, Polilli E, et al. Névràlgie post-herpétique. *Int J Gen Med.* 2012; 5 : 861–871. 88. Wu CL, Raja SNJ. Une mise à jour sur le traitement de la névràlgie post-herpétique. *La douleur.* 2008; 9 (Suppl 1): S19 – S30.
19. Watson CP, Babul N. Efficacité de l'oxycodone dans la douleur neuropathique: un essai randomisé de la névràlgie post-herpétique. *Neurologie.* 1998; 50 : 1837–1841.
20. Raja SN, Haythornthwaite JA, Papagallo M et al. Opioides contre antidépresseurs dans la névràlgie post-herpétique: un essai randomisé contrôlé par placebo. *Neurologie.* 2002; 59 : 1015-1021.
21. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacité et sécurité des agonistes opioïdes dans le traitement de la douleur neuropathique d'origine non maligne: revue systématique et méta-analyse d'essais contrôlés randomisés. *JAMA.* 2005; 293 : 3043–3052.
22. Sindrup SH, Madsen C, Brøsen K. L'effet du tramadol dans la polyneuropathie douloureuse en relation avec les taux sériques de médicaments et de métabolites. *Clin Pharmacol Ther.* 1999; 66 : 636–641.
23. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacité des traitements pharmacologiques de la douleur neuropathique: une mise à jour et un effet lié au mécanisme d'action du médicament. *La douleur.* 1999; 83 : 389–400.
24. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C et al. Le tramadol soulage la douleur et l'allodynie dans la polyneuropathie: un essai contrôlé randomisé, en double aveugle. *La douleur.* 1999; 83 : 85–90.

25. . Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M. Tramadol dans la névralgie post-herpétique: un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo. *La douleur*. 2003; 104 : 323–331.
26. . Bowsheer D. Les effets du traitement préventif de la névralgie post-herpétique avec l'amitriptyline: un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo. *J Gérer les symptômes de la douleur*. 1997; 13 : 327–331.
27. Watson CP, Vernich L, Chipman M et al. Nortriptyline contre amitriptyline dans la névralgie post-herpétique: un essai randomisé. *Neurologie*. 1998; 51 : 1166-1171.
28. Rowbotham M, Harden N, Stacey B et al. Gabapentine pour le traitement de la névralgie post-herpétique: un essai contrôlé randomisé. *JAMA*. 1998; 280 : 1837–1842.
29. Rice AS, Marton S. Gabapentine dans la névralgie post-herpétique: Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo. *La douleur*. 2001; 94 : 215-224.
30. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Gestion pharmacologique de la douleur neuropathique: recommandations fondées sur des données probantes. *La douleur*. 2007; 132 : 237–251.
31. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T. et al. Efficacité de la prégabaline dans la douleur neuropathique évaluée dans un essai de 12 semaines, randomisé, en double aveugle, multicentrique, contrôlé par placebo, de schémas posologiques flexibles et fixes. *La douleur*. 2005; 115 : 254-263.
32. Rowbotham MC, Davies PS, Galer BS. *Actes du 8e Congrès mondial sur la douleur Seattle*. Lavage: IASP Press; 1996. Essai multicentrique, en double

- aveugle, contrôlé par véhicule, d'utilisation à long terme de timbres de lidocaïne pour la névralgie post-herpétique (Résumé) p. 274.
33. Rowbotham MC, Fields HL. La lidocaïne topique réduit la douleur dans la névralgie post-herpétique. *La douleur*. 1989; 38 : 297-301.
  34. Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, et al. Le patch topique à la lidocaïne soulage la névralgie post-herpétique plus efficacement qu'un patch topique véhicule: résultats d'une étude d'enrôlement enrichie. *La douleur*. 1999; 80 : 533-538.
  35. Kim JY, Lim HJ, Lee WJ et coll. Efficacité du patch piroxicam par rapport au patch lidocaïne pour le traitement de la névralgie post-herpétique. *Ann Dermatol*. 2011; 23 : 162-169.
  36. Johnson RW, McElhaney J. névralgie post-herpétique chez les personnes âgées. *Int J Clin Pract*. 2009; 63 : 1386-1391.
  37. *Patch Qutenza (capsaïcine) 8%, informations posologiques*. San Mateo, Californie: NeurogesX, Inc .; Novembre 2009. Disponible sur: [www.qutenza.com/\\_docs/qutenza\\_full\\_PI\\_.pdf](http://www.qutenza.com/_docs/qutenza_full_PI_.pdf) . Consulté le 20 février 2013.
  38. Hui F, Cheng A, Chiu M et al. Approche intégrative du traitement de la névralgie post-herpétique: une série de cas. *Altern Med Rev*. 1999; 4 : 429–435
  39. Hui F, Boyle E, Vayda E et al. Un essai contrôlé randomisé d'une thérapie alternative complémentaire intégrée multiforme pour la douleur chronique liée à l'herpès zoster. *Altern Med Rev*. 2012; 17 : 57–68.
  40. Levin MJ. Senescence immunitaire et vaccins pour prévenir le zona chez les personnes âgées. *Curr Opin Immunol*. 2012; 24 : 494–500

41. Mise à jour des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) sur le vaccin contre le zona: Licence pour les personnes âgées de 50 à 59 ans. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep.* 2011 ; 60 : 1528.
42. *Zostavax (vaccin contre le zona vivant), informations posologiques.* Station de la Maison Blanche, NJ: Merck Sharp & Dohme; Juin 2011. Disponible sur: [www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/z/zostavax/zostavax\\_pi2.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/z/zostavax/zostavax_pi2.pdf) . Consulté le 20 février 2013.
43. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR et al. Un vaccin pour prévenir le zona et la névralgie post-herpétique chez les personnes âgées. *N Engl J Med.* 2005; 352 : 2271-2284.
44. Murray AV, Reisinger KS, Kerzner B et al. Innocuité et tolérabilité du vaccin contre le zona chez les adultes  $\geq$  60 ans. *Hum Vaccin.* 2011; 7 : 1130-1136.
45. Baxter R, Tran TN, Hansen J. et al. Sécurité de Zostavax: Une étude de cohorte dans une organisation de soins gérés. *Vaccin.* 2012; 30 : 6636–6641.
46. Gilden D. Efficacité du vaccin vivant contre le zona dans la prévention du zona et de la névralgie post-herpétique. *J Intern Med.* 2011; 269 : 496–506.
47. Hornberger J, Robertus K. Rapport coût-efficacité d'un vaccin pour prévenir le zona et la névralgie post-herpétique chez les personnes âgées. *Ann Intern Med.* 2006; 145 : 317–325.
- 48-Holbrook KA, Hoff MS. Structure of the developing human embryo and fetal skin. *Semin Dermatol* 1984; 3: 185–202.
- 49- William James Larsen, Antoine Dhem. Embryologie humaine de Boeck université 2007
- 50- T. Bourcier, V. Borderie, L. Laroche. Zona ophtalmique: Encyclopédie médico-chirurgicale 21-470-D-15 (2004)

# Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,  
je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- ✍ Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- ✍ Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- ✍ Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- ✍ Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- ✍ Les médecins seront mes frères.*
- ✍ Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- ✍ Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- ✍ Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*





# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية :

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية. 
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه . 
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول. 
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي. 
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب. 
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي. 
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي. 
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها. 
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد. 
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله 

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 404

سنة: 2021

## أهمية مضادات الفيروسات في علاج داء المنطقة

أطروحة

قدمت ونوقشت يوم: .....

من طرف

السيد: محمد ابويحي

المزاداد في 1991/03/30 بتطوان

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: مضادات الفيروسات ، مؤشرات في أمراض الأطفال الجلدية ، القوباء المنطقية ،

المضاعفات.

### أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد عبد العالي بنتهيلة

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

عضو

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية