

# Thérapeutique antivirale systémique : vidarabine et acyclovir

par G. Fillet et J. Bury (Liège)

Des progrès remarquables ont été enregistrés en chimiothérapie antivirale au cours des dernières années. On dispose maintenant d'agents efficaces par voie parentérale contre les infections herpétiques et en tout cas contre le virus de l'herpès simplex et le virus varicelle-zoster.

La vidarabine est indiquée dans l'encéphalite herpétique, dans le zona et la varicelle chez l'immunodéprimé, et dans l'herpès simplex disséminé de l'enfant. Elle n'est pas dénuée d'effets hématologiques secondaires. Sa faible solubilité nécessite la perfusion d'une grande quantité de liquide par voie I.V.

L'acyclovir constitue également une thérapeutique efficace des infections localisées ou généralisées à herpès simplex ou herpès zoster. Son absence de toxicité médullaire en fait un médicament de choix pour la prophylaxie et le traitement de l'herpès chez le malade soumis à la greffe de moelle osseuse.

Ces traitements systémiques doivent d'abord être réservés aux infections sévères, mettant la vie du malade en danger.

Pendant longtemps, le clinicien assistait impuissant au développement d'infections virales. Son rôle se bornait à une thérapeutique symptomatique et à l'expectative en attendant que la défense naturelle du sujet jugule à elle seule l'infection. Les choses sont en train de changer, tout au moins en ce qui concerne certains virus du groupe de l'herpès, où l'on dispose depuis peu de deux substances efficaces par voie systémique : la vidarabine et l'acyclovir, actifs sur le virus de l'herpès simplex et le virus varicelle-zoster.

## A. Vidarabine

La vidarabine, ou ARA-A, ou adénine-arabinoside (VIRA-AR), est un des nombreux nucléosides développés durant les années 1960 dans la recherche anticancéreuse. Elle est voisine de l'ARA-C (cytosine-arabinoside), utilisé depuis longtemps dans le traitement de la leucémie myéloïde aiguë. S'il est vite apparu que l'ARA-C ne possédait aucun avenir en tant que substance antivirale en raison d'une inhibition égale de la synthèse du DNA cellulaire et du DNA viral, ce n'est pas le cas de l'ARA-A qui semble présenter une certaine spécificité dans son action inhibante de la DNA-polymérase virale.

La vidarabine s'emploie exclusivement en perfusion I.V. La métabolisation est rapide par déamination en arabinosylhypoxanthine, métabolite principal qui diffuse dans les tissus et possède à un moindre degré les propriétés antivirales de la vidarabine. Une concentration efficace de vidarabine et de son métabolite est obtenue *in vivo* après une perfusion I.V. lente à la dose de 10 mg/kg. La demi-vie plasmatique de la vidarabine est de 3 heures. L'arabinosylhypoxanthine pénètre dans le liquide céphalo-rachidien et donne un rapport de concentration au LCR/plasma d'environ 1/3. L'excrétion de la vidarabine est essentiellement rénale. Environ 60% de la dose journalière se retrouve dans les urines, principalement sous forme d'arabinosylhypoxanthine et en partie sous forme de

vidarabine non métabolisée. Un des problèmes de l'administration de la vidarabine est sa faible solubilité. C'est pourquoi elle est administrée en perfusion I.V. largement diluée (0,5 mg/ml). Le dérivé monophosphate de l'adénine arabinoside semble plus soluble tout en possédant une activité similaire : il est actuellement le sujet d'études en pharmacologie humaine.

## Indications

La vidarabine est indiquée dans le traitement de l'encéphalite herpétique. Celle-ci doit être suspectée chez les patients présentant une encéphalopathie fébrile aiguë, avec altération de la fonction mentale et de la conscience, associée à des signes focaux de souffrance cérébrale. C'est une maladie endémique, à morbidité importante et à haute mortalité. La mise au point diagnostique comprend la biopsie cérébrale, indispensable, qui permet d'isoler le virus en culture.

Des études en double aveugle montrent que le traitement par vidarabine à la dose de 15 mg/kg/j pendant 10 jours réduit le taux de mortalité de l'encéphalite herpétique à 28%, alors qu'elle est de 70% chez les malades non traités (12). Les survivants présentent parfois des séquelles neurologiques, mais 40% d'entre eux récupèrent une activité normale après le traitement par vidarabine. Les conditions optimales de ce traitement sont une altération minimum de la conscience en début de cure, un âge inférieur à 40 ans, et une faible concentration virale dans la biopsie cérébrale. Le traitement par vidarabine ne paraît pas modifier la morbidité et les séquelles neurologiques sérieuses du patient déjà comateux lors de l'instauration du traitement. Il semble que la drogue agisse efficacement dans les 6 premiers jours de la maladie.

La vidarabine est également indiquée pour le traitement de l'herpès zoster (zona) et de la varicelle chez les patients immunodéprimés. La dépression immunitaire est souvent le lot des patients porteurs d'une néoplasie ou d'une hémopathie maligne, et qui sont d'autre part soumis à une chimiothérapie ou à une corticothérapie au long cours. Chez ces patients, une affection à herpès zoster tend souvent à se généraliser, constituant ainsi une menace pour la vie. Dans ce cas, un traitement par vidarabine, à condition qu'il soit entrepris sans délai, peut également modifier la mortalité. Une étude randomisée de 87 patients a permis de démontrer que des patients traités précocement par la vidarabine montraient une régression nette et rapide des douleurs avec stérilisation des vésicules cutanées et disparition plus rapide de ces lésions (11). Nous avons eu à plusieurs reprises l'occasion de vérifier l'efficacité de ce traitement chez les patients présentant une prolifération de la lignée lymphoïde (leucémie lymphoblastique aiguë, leucémie lymphoïde chronique, lymphosarcome, myélome, maladie de Waldenström, etc) soumis à une thérapeutique par vidarabine à la dose de 10 mg/kg/j pendant 5 à 10 jours.

Des études récentes semblent démontrer l'efficacité de la vidarabine à la dose de 15 mg/kg/j pendant 10 jours dans les cas d'infections néonatales par herpès simplex (3). La vidarabine n'est pas efficace contre les infections dues à des adénovirus ou à des virus ARN, ni contre les infections bactériennes ou fongiques. Rien n'indique l'efficacité de la vidarabine contre le cytomégalovirus ou le virus de la vaccine. Elle n'agit pas sur les entérovirus ou les arbovirus qui peuvent donner les mêmes manifestations cliniques que l'encéphalite herpétique.

### Effets secondaires

Il faut être particulièrement prudent lorsqu'on administre la vidarabine à des patients susceptibles de présenter une surcharge liquidienne ou un œdème cérébral. Les patients insuffisants rénaux excrètent l'arabinosyl-hypoxanthine à un rythme ralenti ; la dose de vidarabine doit donc être ajustée à la gravité de l'insuffisance rénale. Le médicament administré par voie parentérale est tératogène chez les rats et les lapins. Il s'ensuit que l'emploi de la vidarabine chez la femme enceinte doit être limité à des cas où la vie de la mère est menacée et où les avantages l'emportent sur les risques possibles.

A doses thérapeutiques (5 à 15 mg par kg par jour), les effets secondaires sont rares. Ils consistent essentiellement en troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements, diarrhée). Ces réactions sont légères et requièrent rarement l'arrêt du traitement. On a également observé des rash cutanés, des malaises, des douleurs au site d'injection, du prurit, des hémâtémèses. Enfin, on signale les symptômes nerveux centraux qu'il est souvent difficile de dissocier d'une symptomatologie en relation avec la maladie elle-même (tremblements, vertiges, hallucinations, confusion, psychose et ataxie, paresthésies, encéphalopathie, particulièrement en cas d'insuffisance rénale ou hépatique): cette symptomatologie nerveuse est généralement réversible à l'arrêt du traitement.

Il existe également des effets secondaires hématologiques: anémie, diminution du nombre de réticulocytes, thrombopénie ou leucopénie, résultant d'une atteinte toxique directe des cellules souches médullaires. Des perturbations hépatiques sont également soulignées (augmentation de la TGO).

A 20 mg par kg par jour, apparaissent des tremblements, une perte de poids progressive, une transformation mégalo-blastique médullaire. A 30 mg par kg par jour, une leucopénie associée à une thrombopénie survient régulièrement.

### B. Acyclovir

L'acyclovir ou acycloguanosine (Zovirax®), est un antiviral synthétisé dans les laboratoires américains de la firme Wellcome. Lors d'essais *in vitro*, l'acyclovir s'est révélé exercer une activité antivirale plus puissante qu'aucune autre substance antivirale connue sur les virus du groupe herpès. L'acyclovir est phosphorylé en son dérivé actif l'acyclovir triphosphate après entrée dans une cellule infectée. La première étape de cette phosphorylation dépend de la présence d'une thymidine kinase codée par le virus herpétique. L'acyclovir triphosphate agit comme inhibiteur et substrat de la DNA polymérase virale. La DNA polymérase cellulaire est également inhibée, mais à une concentration de 10 à 20 fois supérieure.

L'acyclovir s'utilise en perfusion I.V. lente d'une heure. La demi-vie plasmatique est de 3 heures. L'acyclovir est principalement excrété tel quel par les reins.

### Indications

A la dose de 5 mg/kg toutes les 8 heures pendant 5 jours, l'acyclovir constitue une thérapeutique efficace des infections localisées ou généralisées à herpès zoster ou à herpès simplex chez les malades immunodéprimés. Dans un groupe de 23 malades cancéreux, la réponse a été rapide, une atténuation de la douleur étant ressentie dès les premières 24 heures (9). Au-delà de ce délai, aucune autre nouvelle lésion n'est apparue. Dans les cas traités précocement, la cicatrisation a été rapide. Aucune toxicité hématologique n'a été constatée en dépit d'une neutropénie et/ou d'une thrombopénie provo-

quée(s) par la chimiothérapie ou la radiothérapie. Chez le malade en insuffisance médullaire, la restauration hématologique s'est poursuivie de façon satisfaisante pendant l'administration de l'acyclovir. Ces résultats favorables ont été confirmés par une étude récente en double aveugle (6).

L'acyclovir a été utilisé avec succès dans la prophylaxie des infections à herpès simplex, chez des patients à sérologie positive soumis à une transplantation médullaire. Dans une étude en double aveugle, l'acyclovir ou le placebo ont été administrés pendant 18 jours, débutant 3 jours avant la greffe (8). L'acyclovir s'est avéré efficace pour éviter la réactivation de l'herpès, mais à la dose utilisée (250 mg/m<sup>2</sup>/8 h.), il n'y a pas eu d'éradication de l'infection latente, la plupart des patients présentant des manifestations herpétiques modérées à l'arrêt du médicament. Les indications thérapeutiques de l'acyclovir dans la greffe de moelle sont essentiellement l'œsophagite herpétique prouvée, la pneumonie herpétique, et des lésions buccales très sévères. La drogue a été également utilisée avec succès dans la varicelle généralisée des enfants atteints de leucémie lymphoblastique aiguë (10). Elle ne semble pas active dans la pneumonie à cytomegalovirus.

Récemment, certains auteurs ont élargi les indications de l'administration parentérale de l'acyclovir à des patients non immunodéprimés. C'est ainsi qu'une étude randomisée a montré son intérêt dans le zona (7). Les patients qui bénéficient le plus de ce traitement sont ceux âgés de plus de 65 ans, ceux qui présentent de la température et bien entendu ceux chez lesquels le traitement peut débuter précocement. L'acyclovir administré par voie parentérale s'est également révélé efficace dans le traitement de la première poussée d'herpès génital (5). Cependant, l'apparition de mutants résistants (1) suggère une certaine prudence dans l'administration trop systématique de ce médicament. Il semble raisonnable de réserver son utilisation à des infections sévères mettant en péril la vie du malade.

### Effets secondaires

Une insuffisance rénale transitoire peut être observée après injection I.V. rapide. Comme pour la vidarabine, la dose doit être adaptée à la fonction rénale. Une irritation ou une nécrose locale peuvent survenir en cas d'extravasation dans les tissus. Une altération de la fonction hépatique et des troubles neurologiques ont été décrits. La toxicité médullaire est faible (4).

### Conclusions

Une meilleure connaissance des différences entre le métabolisme viral et cellulaire a permis de mettre au point de nouveaux agents thérapeutiques agissant plus spécifiquement sur les étapes de la croissance virale, sans altérer le métabolisme cellulaire. Après la vidarabine et l'acyclovir, d'autres substances comme le BVDU sont à l'étude (2). On peut actuellement affirmer que l'on dispose d'un traitement systémique efficace dans l'encéphalite herpétique, dans le zona et la varicelle chez l'immunodéprimé et dans l'herpès simplex disséminé. Pour le clinicien, c'est essentiellement la précocité du diagnostic qui importe et la rapidité du traitement.

### Bibliographie

1. Crumpacker C. S., Schnipper L. E., Marlowe S. I., Kowalsky P. N., Hershey B. J. and Levin M. J.: Resistance to antiviral drugs of herpes simplex virus isolated from a patient treated with acyclovir. *New Engl. J. Med.* 306, 343-346, 1982.

2. De Clercq E., Descamps J., De Somer P., Barr P. J., Jones A. S. and Walker R. T.: (E)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine: a potent and selective anti-herpes agent. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 76, 2947-2951, 1979.
3. Martin S. H. and Morton N. S.: Antiviral agents (first of two parts). *New Engl. J. Med.* 302, 903-907, 1980.
4. McGuffin R. W., Shiota F. M. and Meyers J. D.: Lack of Toxicity of Acyclovir to Granulocyte Progenitor Cells in Vitro. *Antimicrob. Agents Chemother.* 18, 471-473, 1980.
5. Mindel A., Adler M. W., Sutherland S. and Fiddian A. P.: Intravenous acyclovir treatment for primary genital herpes. *Lancet*, 1, 698-700, 1982.
6. Mitchell C. D., Gentry S. R., Boen J. R., Bean B., Groth K. E. and Balfour Jr H. H.: Acyclovir Therapy for mucocutaneous herpes simplex infections in immunocompromised patients. *Lancet*, 1, 1389-1392, 1981.
7. Peterslund N. A., Ipsen. J., Schonheyder H., Seyer-Hansen K., Esmann V. and Juhl H.: Acyclovir in herpes zoster. *Lancet* 2, 827-830, 1981.
8. Saral R., Burns W. H., Laskin O. L., Santos G. W. and Lietman P. S.: Acyclovir prophylaxis of herpes-simplex-virus infections. A randomized double-blind, controlled trial in bone-marrow-transplant recipients. *New Engl. J. Med.* 305, 63-67, 1981.
9. Selby P. J., Powles R. L., Jameson B. and al.: Parenteral acyclovir therapy for herpesvirus infections in man. *Lancet* 2, 1267-1270, 1979.
10. Shulman S., Yogev R., Keeney R. and Morgan E.: Acyclovir therapy of primary varicella in leukemia. *Pediatr. Res.* 15, 587 (Abstract 871), 1981.
11. Whitley R. J., Ch'ien L. T., Dolin R., Galasso G. J. and Alford C. A. Jr: Collaborative Study Group. Adenine arabinoside therapy of herpes zoster in the immunosuppressed: NIAID Collaborative Antiviral Study. *New Engl. J. Med.* 294, 1193-1199, 1976.
12. Whitley R. J., Soong S. J. and Dolin R. and al. Adenine arabinoside therapy of biopsy-proved herpes simplex encephalitis: NIAID Collaborative Antiviral Study. *New Engl. J. Med.* 297, 289-294, 1977.

Adresse de l'auteur: Dr G. Fillet, Département de clinique et de pathologie médicales, Université de Liège, 4020 Liège, Belgique.