

PHARMA-CLINICS

LE MÉDICAMENT DU MOIS

Le valaciclovir (Zelitrex®)

G.E. PIÉRARD (1), A.F. NIKKELS (2)

RÉSUMÉ : Un progrès important vient d'être réalisé dans le traitement du zona. Le valaciclovir (Zelitrex®) est un nouveau médicament oral qui est en fait un précurseur de l'aciclovir. Sa biodisponibilité supérieure à celle de l'aciclovir est à l'origine d'un progrès thérapeutique majeur dans la prise en charge du zona cutané chez des sujets immunocompétents de plus de 50 ans et du zona ophtalmique quel que soit l'âge du sujet. Le valaciclovir réduit tant la prévalence que la sévérité des douleurs associées au zona.

Les virus herpétiques représentent un groupe important d'agents infectieux en pathologie humaine. Les principaux sont les virus de type herpès simplex types 1 et 2 (HSV-1 et HSV-2), le virus de la varicelle-zona (VZV), le cytomegalovirus (CMV), le virus d'Epstein-Barr (EBV) et les virus herpès types 6, 7 et 8 (HHV-6, HHV-7 et HHV-8).

La thérapeutique des infections par HSV-1, HSV-2 et VZV est née il y a une quinzaine d'années lors de l'introduction de l'aciclovir (Zovirax®, GlaxoWellcome). Il était le premier médicament oral antiviral spécifique (1). Il a démontré son efficacité vis-à-vis des HSV. Cependant, dans le traitement du zona, la sensibilité variable du VZV à l'aciclovir imposait des doses et un rythme d'administration médicalement élevés. Ceci était d'autant plus nécessaire que la faible biodisponibilité orale de l'aciclovir (10 à 20 %) limitait les taux plasmatiques à un niveau probablement insuffisant pour inhiber les virus les moins sensibles.

Au cours des dix dernières années, les recherches se sont orientées vers l'amélioration de la biodisponibilité orale de l'aciclovir afin d'accroître son efficacité antivirale et d'alléger son administration tout en conservant son profil de sécurité. Parmi une série de candidats, l'ester L-valyl de l'aciclovir, appelé valaciclovir (Zelitrex®, GlaxoWellcome) a été retenu (2-5). Il est entré dans l'arsenal thérapeutique antiviral plus particulièrement dirigé contre le VZV (6, 7).

BIODISPONIBILITÉ ET MÉCANISME D'ACTION DU VALACICLOVIR

Après administration orale, plus de 50 % du valaciclovir est absorbé. Sa métabolisation intestinale et hépatique par l'intermédiaire de l'enzyme valaciclovir-hydroxylase permet sa conversion rapide et quasi complète en aciclovir. La biodisponibilité de l'aciclovir à partir du valaciclovir (> 54 %) est donc trois à cinq fois supérieure à celle obtenue par l'aciclovir oral à la dose de 5×800 mg par jour.

Lorsque l'aciclovir pénètre dans une cellule infectée par HSV, VZV ou EBV, il subit une biotransformation sélective par une enzyme virale appelée thymidine kinase. Il en résulte une première étape de phosphorylation qui se poursuit ensuite grâce à l'action d'enzymes cellulaires jusqu'à la formation de la molécule active antivirale qui est le triphosphate d'aciclovir. La concentration en triphosphate d'aciclovir à l'intérieur des cellules infectées peut être plus de 40 fois supérieure à celle présente dans des cellules non infectées. Cette molécule agit à la fois comme inhibiteur et substrat de l'ADN polymérase du virus herpétique, ce qui empêche spécifiquement la réplication de l'ADN viral par un mécanisme appelé fin de chaîne obligatoire. Il est extrêmement rare de retrouver des HSV peu sensibles à l'aciclovir chez les patients immunocompétents. Cette éventualité reste rare chez les sujets gravement immunocompromis.

ZELITREX® - PRÉSENTATION, INDICATIONS, POSOLOGIE ET TOLÉRANCE

Une forme orale de valaciclovir est disponible. Il s'agit de comprimés enrobés dosés à 500 mg (Zelitrex® 500, boîte de 42 comprimés). Les indications actuellement reconnues sont le zona chez des patients âgés de plus de 50 ans, lorsque le traitement peut débuter dans les 72 h après le début de l'éruption. Chez les malades immunodéprimés et en cas de zona ophtalmique, le traitement est indiqué quel que soit l'âge et peut débuter jusqu'à 7 jours après le début de l'éruption. La posologie recommandée chez l'adulte est de 3 prises quotidiennes de 1 g de valaciclovir pendant 7 jours. Le conditionnement astucieux des comprimés à 500 mg par paires encourage au respect du dosage thérapeutique adéquat. En cas d'insuffisance rénale, la posologie est adaptée en fonction de la clairance de la créatinine. Elle est de 2 prises de 1 g par jour pour une clairance de 15 à 30 ml/min et se

(1) Chargé de Cours, (2) Assistant de recherche, Université de Liège, Service de Dermatopathologie

réduit à une seule prise de 1 g pour des valeurs inférieures à 15 ml/min.

Le profil de tolérance du valaciclovir est similaire à celui de l'aciclovir. Les événements indésirables attribués au Zelitrex® sont mineurs et représentés principalement par des plaintes gastro-intestinales.

VALACICLOVIR ET ZONA

Les névralgies aiguës et chroniques représentent la morbidité majeure la plus fréquente du zona. Sous le vocable "douleurs associées au zona", on regroupe les douleurs prodromiques, aiguës et post-zostériennes. Elles peuvent persister des mois ou des années et sont souvent rebelles aux thérapeutiques usuelles. Dans la comparaison avec l'aciclovir 800 mg administré 5 x/jour, le traitement par valaciclovir 1 g 3 x/jour pendant 7 jours diminue significativement d'un tiers le temps nécessaire à la disparition des douleurs associées au zona. Le traitement par valaciclovir permet de diminuer d'environ un quart la proportion des patients présentant des douleurs post-zostériennes tardives par rapport à ceux traités par l'aciclovir. Prenant comme référence l'évolution naturelle du zona ophtalmique, le valaciclovir réduit la prévalence de ses complications les plus graves.

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT PRÉCOCES DU ZONA : LES CLÉS DU SUCCÈS

L'efficacité du traitement du zona est d'autant plus grande que son instauration est précoce. La gageure pour le médecin est donc de poser un diagnostic dès les prodromes ou les premiers signes de la maladie (9).

Après la varicelle, le VZV persiste sous une forme latente dans des ganglions sensoriels et

sensitifs du système nerveux périphérique. Lors de la réactivation du virus, il se multiplie dans l'un de ces sites et effectue une migration vers la peau. La douleur prodromique ou accompagnant les vésicules cutanées apparaît donc sur le territoire d'un dermatome unilatéral (fig. 1, 2). Plus rarement, un petit groupe de dermatomes contigus est atteint. Le risque de zona extensif est plus important chez les patients âgés ou débilités. Dans ces cas exceptionnels, le zona est disséminé sur une large surface du revêtement cutané avec atteinte majeure d'organes internes. Divers états d'immunosuppression de nature iatrogène ou rétrovirale (SIDA) favorisent un zona opportuniste.

Le diagnostic de zona peut être difficile lors d'expressions cliniques inhabituelles. Par exemple, le zona *sine herpette* consiste en des douleurs radiculaires au niveau d'un dermatome sans éruption vésiculeuse concomitante. Des polyneuropathies, des myélites, des méningites, des encéphalites sont parfois attribuées au VZV.



Fig. 1. Zona ophtalmique.

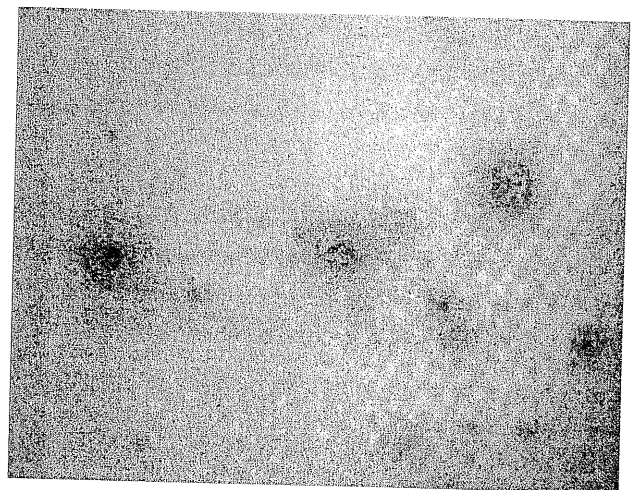


Fig. 2. Vésicules et croûtelles du zona.

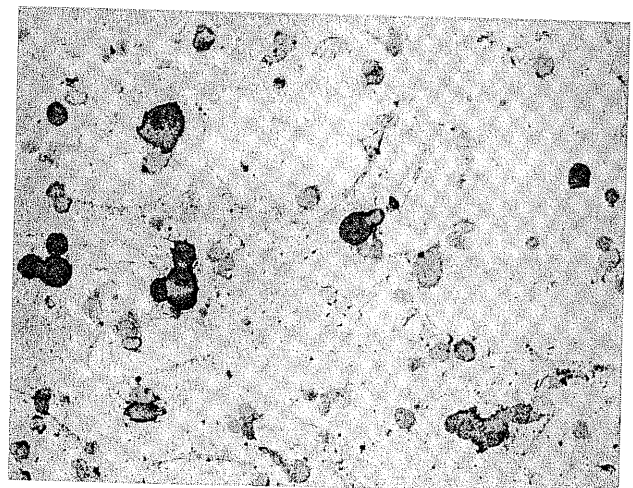


Fig. 3. Cellules épithéliales acantholytiques, uni- ou plurinucléées présentes dans un frottis du plancher d'une vésicule de zona. Immunohistochimie avec un anticorps monoclonal anti-VZV.

Au niveau de la peau, des vasculites, des granulomes, des pseudolymphomes et des lésions verruqueuses peuvent également être provoqués par ce virus.

Sur le plan du diagnostic précoce, le médecin doit donc être attentif à des fourmillements et aux douleurs spontanées ou allodyniques au niveau d'un dermatome. En cas de doute sur la nature de vésicules, un frottis étalé sur lame (fig. 3) et examiné au microscope permet souvent d'obtenir un diagnostic de certitude (10). La sérologie et la culture du virus ne sont d'aucune utilité pour le diagnostic précoce d'un zona.

BIBLIOGRAPHIE

1. Wagstaff AJ, Faulds D, Goa KL.— Aciclovir. A reappraisal of its anti-viral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs*, 1994, **47**, 153-205.
2. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, et al.— Valaciclovir compared with aciclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother*, 1995, **39**, 1546-1553.
3. Murray AB.— Valaciclovir. An improvement over aciclovir for the treatment of zoster. *Antiviral Chemist Chemother*, 1995, **6**, suppl 1, 34-38.
4. Tilson HH, Boone G, Brown J, Murray AB.— The safety of valaciclovir in immunocompetent patients in phase I-III clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 1995, **5**, S168.
5. Perry M, Faulds D.— Valaciclovir: a review of its anti-viral activity. Pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in herpes virus infections. *Drugs*, 1996, **52**, 754-772.
6. Nikkels AF, Piérard GE.— Recognition and treatment of shingles. *Drugs*, 1994, **48**, 529-548.
7. Nikkels AF, Piérard GE.— Current therapies for shingles. *Exp Opin Invest Drugs*, 1996, **5**, 185-196.
8. Dworkin RH, Carrington D, Cunningham A, et al.— Assessment of pain in herpes zoster: lessons learned from antiviral trials. *Antiviral Res*, 1997, **33**, 73-85.
9. Frengley JD.— Herpes zoster: a challenge in management. *Prim Care*, 1981, **8**, 715-731.
10. Nikkels AF, Hermanns-Lê T, Nikkels-Tassoudji N, et al.— Diagnostic des infections cutanées par les herpes virus de types simplex et varicelle-zona. *Rev Med Liege*, 1993, **48**, 401-405.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.