

LA VIDARABINE : UN TRAITEMENT ANTIHERPÉTIQUE ACTIF PAR VOIE PARENTERALE

M. TJEAN⁽¹⁾, J. BURY⁽²⁾, G. FILLET⁽³⁾

INTRODUCTION

La chimiothérapie antivirale est restée peu développée jusqu'à ces dernières années pour deux raisons : d'une part, les drogues inhibant la duplication intracellulaire des virus occasionnent simultanément des dommages irréversibles aux cellules ; d'autre part, le délai du diagnostic de la maladie permet au virus de se multiplier et de léser les cellules envahies. Tout récemment, une meilleure connaissance des différences entre les métabolismes viral et cellulaire a permis de mettre au point de nouvelles substances agissant plus spécifiquement sur les étapes de la croissance virale, sans altérer le métabolisme cellulaire.

La vidarabine ou 9 bêta-arabinofuranosyladénine, ou adénine-arabinosine, ou VIRA-A®, est une purine nucléoside obtenue à partir de souches de *Streptomyces antibioticus*. Plusieurs virus humains du type herpes (herpes simplex, varicella zoster) sont sensibles *in vitro* et *in vivo* à l'action du VIRA-A®. Le VIRA-A® est un inhibiteur de la synthèse de l'ADN viral, comme le montrent des études *in vitro* de cellules KB infectées par le virus herpes simplex de type 1.

INDICATIONS CLINIQUES DE LA VIDARABINE

1. 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 l'examen du liquide céphalo-rachidien, la localisation d'une lésion intracérébrale par tomographie cérébrale, l'électroencéphalogramme, la tomographie axiale computarisée, et enfin la biopsie cérébrale qui est indispensable pour confirmer le diagnostic étiologique, grâce à l'isolation des virus en culture, et par des études en microscopie électronique. Statistiquement, ces biopsies sont négatives dans 50 % des tableaux cliniques décrits ci-dessus, et dans ces cas, un diagnostic étiologique est retrouvé chez 10 % des patients (abcès cérébral, tumeur...).

Des études en double aveugle (5) montrent que le traitement au VIRA-A® à la dose de 15 mg par kg par jour pendant dix jours réduit le taux de mortalité de l'encéphalite herpétique à 28 %, alors qu'il est de 70 % chez les malades non traités. 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 minimale de la conscience en début de cure, un âge inférieur à 40 ans, une faible concentration virale dans la biopsie cérébrale. Le traitement au VIRA-A® 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 vidarabine agisse efficacement dans les six premiers jours de la maladie.

Le traitement par vidarabine doit être interrompu chez le patient dont la culture de biopsie cérébrale est négative pour le virus de l'herpès. Le traitement doit donc être commencé précocelement, dès qu'un diagnostic de présomption est posé, mais il doit être arrêté si ce diagnostic ne se confirme pas.

2. Le VIRA-A® est également indiqué pour le traitement de l'*herpes 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

⁽¹⁾ Assistant hospitalier, ⁽²⁾ Spécialiste adjoint des Hôpitaux, Université de Liège, Institut de Médecine, Département de Clinique et de Pathologie médicales (Pr. H. Van Cauwenbergh), Secteur d'Hématologie (Pr. J. Hugues).

⁽³⁾ Chargé de Cours associé, Université de Liège, Institut de Médecine (Pr. A. Nizet, H. Van Cauwenbergh, P. Lefèvre, J. Hugues), Secteur d'Hématologie clinique.

hémopathie maligne, par ailleurs soumis à une chimiothérapie ou à une corticothérapie au long cours. Chez ces patients, une affection à herpes 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 (4) a permis de démontrer que les 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. Nous avons eu à plusieurs reprises l'occasion de vérifier l'efficacité de ce traitement chez des patients présentant une prolifération de la lignée lymphoïde.

Exemples cliniques.

Observation 1. — Madame S. A... est née en 1924. Les antécédents personnels sont chargés. Une hépatite chronique active avec splénomégalie et thrombocytopénie est traitée depuis 1967 par Imuran® et corticoïdes. Le développement progressif de la splénomégalie nécessite une splénectomie qui permet de poser le diagnostic de lymphome non hodgkinien correspondant, selon la classification de Kiel, à un immunocytome lymphoplasmacytique à prédominance splénique. Une chimiothérapie variée est entreprise à partir de cette date : Endoxan®, corticoïdes, Bleomycine®, adriamycine, Oncovin®, Alkeran®. Une cryoglobulinémie mixte et de nombreuses complications infectieuses s'associent au développement d'un syndrome néphrotique sur glomérulonéphrite, d'une vascularite allergique et d'une polysérite (ascite, épanchements pleural et péricardique). En janvier 1981, cette patiente est hospitalisée en urgence pour un zona dans le décours de sa chimiothérapie : elle présente à l'entrée de violentes douleurs avec des lésions dermatologiques caractéristiques au stade vésiculeux dans le territoire de D12 à L1. Ces lésions s'étendent rapidement au niveau de L2-L3 et auront tendance à se bilatéraliser. L'hospitalisation est précoce, dès l'apparition des premiers signes cliniques.

Un traitement par VIRA-A® est entrepris, et en moins de huit jours, on observera une régression importante des lésions cutanées, avec

atténuation très sensible de la douleur. L'évolution ultérieure est satisfaisante : l'état général est excellent, la chimiothérapie pouvant être reprise sans problème.

Observation 2. — Madame C. L..., née en 1910, est explorée en 1974 pour une lymphopathie dont la mise au point histologique sera réellement complète en 1978 avec diagnostic d'un lymphome folliculaire à malignité réduite selon la classification de Kiel. Depuis 1974, elle reçoit une chimiothérapie d'abord à base de Leukeran®, puis Endoxan®, corticoïdes, Velbe® et adriamycine.

En octobre 1980, elle est hospitalisée pour un zona ophthalmique avec d'importantes lésions papuleuses, maculeuses et érythémateuses, au niveau des territoires du trijumeau (branche 1), accompagnées d'un œdème de la cornée, de conjonctivite et d'une uvête gauche.

Ce tableau clinique s'accompagne de violentes douleurs locales avec une hyperthermie continue. L'extension des lésions, en moins de 24 heures, au niveau de la paupière de l'œil droit, et l'apparition de vésicules au niveau du dos et des membres inférieurs, confirment la généralisation du zona. En plus du traitement ophtalmologique local, la patiente sera soumise à un traitement par VIRA-A®, avec une excellente tolérance au point de vue hématologique et une évolution extrêmement favorable : régression rapide puis disparition des lésions cutanées.

Observation 3. — Madame A. M..., née en 1930, est hospitalisée en juillet 1981 pour anémie avec hyperprotéinémie (126 g/l de protéines sériques à l'entrée) : un diagnostic de myélome à IgA est posé. Le traitement associe une chimiothérapie de type VMCP (Oncovin®, Endoxan®, Alkeran®, prednisone) à six séances de plasmaphérèse, étant donné l'importante hyperviscosité plasmatique. L'évolution biologique est satisfaisante. Le 30 septembre 1981, après sa troisième cure de polychimiothérapie, et quelques jours avant le nadir leucocytaire, la patiente est réhospitalisée pour un zona localisé aux dermatomes droits de D10 à D12. Après 10 jours d'un traitement par VIRA-A® (à 10 mg par kilo par jour en perfusion intraveineuse), l'évolution est satisfaisante : absence de généralisation du zona,

disparition rapide des douleurs, assèchement progressif des vésicules. Un mois après le début de l'affection, la cicatrisation est totale et la patiente est asymptomatique.

3. Des études récentes semblent démontrer l'efficacité du VIRA-A® à la dose de 15 mg par kg par jour pendant dix jours, dans les cas d'*infections néonatales par l'herpes simplex*. Cependant, dans ce cas précis, le traitement par vidarabine n'est pas encore approuvé par la Food and Drug Administration.

Le VIRA-A® n'est pas actif contre les infections dues à des adénovirus, ou à des virus ARN, ni contre les infections bactériennes ou fongiques. Rien n'indique l'efficacité du VIRA-A® contre le cytomégalovirus ou le virus de la vaccine. Il n'agit pas sur les entérovirus ou les arbovirus qui peuvent donner les mêmes manifestations cliniques que l'encéphalite hérétique.

PHARMACOLOGIE ET PRÉSENTATION DE LA VIDARABINE

Le VIRA-A® s'emploie exclusivement en perfusion intraveineuse. La métabolisation (cellulaire et érythrocytaire) est rapide par déamination en arabinosylhypoxanthine, métabolite principal qui diffuse dans les tissus et possède d'ailleurs à un moindre degré les propriétés antivirales de la vidarabine.

Une concentration efficace du VIRA-A® et de son métabolite est obtenue *in vivo* après une perfusion intraveineuse lente à la dose de 10 mg/kg. La demi-vie plasmatique du VIRA-A® est de 3 heures. L'arabinosylhypoxanthine pénètre dans le liquide céphalo-rachidien et donne un rapport de concentration liquide céphalo-rachidien sur plasma d'environ 1/3.

L'excrétion du VIRA-A® est essentiellement rénale : environ 60 % de la dose journalière se retrouvent dans les urines, principalement sous forme d'arabinosylhypoxanthine et en partie sous forme de VIRA-A® non métabolisé. Les concentrations les plus élevées du produit se retrouvent dans le rein, le foie, la rate ; des concentrations plus faibles se trouvent dans les muscles et le cerveau.

Chaque ml de suspension contient 200 mg de monohydrate de vidarabine, laquelle est un

corps solide, cristallin et blanc. Un des problèmes de l'administration du VIRA-A® est sa faible solubilité. C'est pourquoi il est administré en perfusion intraveineuse largement diluée (0,5 mg/ml). Le dérivé monophosphate de l'adénine-arabinosine semble plus soluble, tout en possédant une activité similaire : il est actuellement le sujet d'études en pharmacologie humaine.

CONTRE-INDICATIONS ET EFFETS SECONDAIRES

Il est évident qu'il faut être particulièrement prudent lorsque l'on administre le VIRA-A® à des patients susceptibles de présenter une surcharge liquidiennne ou un œdème cérébral. Les patients insuffisants rénaux excrètent l'arabinosylhypoxanthine à un rythme ralenti ; la dose de vidarabine doit donc être ajustée à la gravité de l'insuffisance rénale. Le VIRA-A® administré par voie parentérale est tératogène chez les rats et les lapins. Il s'ensuit que l'emploi du VIRA-A® 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 réactions cutanées, des malaises, des douleurs au site d'injection, du prurit, des hématémèses ; 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 mégaloblastique médullaire. A 30 mg par kg par jour, une leucopénie, associée à une thrombopénie, survient régulièrement.

CONCLUSION

De remarquables progrès sont actuellement à signaler dans le traitement des affections virales : certains agents n'ayant guère fait leur preuve, d'autres, comme la vidarabine, l'acyclovir et l'interferon de leucocytes humains, semblent donner des résultats encourageants. L'acyclovir ou Zovirax® est un agent antiviral puissamment actif *in vitro* contre l'herpes simplex de types I et II et contre l'herpes zoster : il inhibe la synthèse de l'ADN viral. Son efficacité clinique semble importante. Son avantage principal serait une absence de toxicité hématologique aux doses thérapeutiques utilisées (5 à 10 mg par kg toutes les huit heures en perfusion intraveineuse).

La meilleure connaissance des interactions entre virus et cellules hôtes, l'affinement des moyens d'évaluation clinique, la connaissance de la cinétique virale, conditionnent la sélection et l'utilisation correcte des agents thérapeutiques. Pour le clinicien, c'est essentiellement la précocité du diagnostic qui importe, et la rapidité du traitement.

On peut actuellement affirmer que la vidarabine a démontré son efficacité dans l'encéphalite herpétique, dans le zona et la varicelle chez l'immunodéprimé, et dans l'herpes simplex disseminé de l'enfant.

Nous tenons à remercier la Firme Parke & Davis, qui nous a gracieusement fourni les échantillons de vidarabine, nous permettant ainsi de traiter nos patients immunodéprimés infectés par le virus de l'herpes simplex ou de l'herpes zoster.

BIBLIOGRAPHIE

1. FRIEDMAN, H. M., GRASELA, T. — Adenine arabinoside and allopurinol. Possible adverse drug interaction. *New Engl. J. Med.*, 1981, **304**, 423.
2. MARTIN, S. H., MORTON, N. S. — Antiviral agents (first of two parts). *New Engl. J. Med.*, 1980, **302**, 903-907.
3. POLLARD, R. B., SMITH, J. L., NEAL, E. A., GREGORY, P. B., MERIGAN, T. C., ROBISON, W. S. — Effect of vidarabine on chronic hepatitis B virus infection. *J. amer. med. Ass.*, 1978, **239**, 1648-1650.
4. WHITLEY, R. J., CHIEN, L. T., DOLIN, R., GALASSO, G. J., ALFORD, C. A. Jr., Ed., and the Collaborative Study Group. Adenine arabinoside therapy of herpes zoster in the immunosuppressed. NIAID Collaborative Antiviral Study. — *New Engl. J. Med.*, 1976, **294**, 1193-1199.
5. WHITLEY, R. J., SOONG, S. J., DOLIN, R., GALASSO, G. J., CHIEN, L. T., ALFORD, C. A. and the Collaborative Study Group. — Adenine arabinoside therapy of biopsy-proved herpes simplex encephalitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study. *New Engl. J. Med.*, 1977, **297**, 289-294.
6. WHITLEY, R. J., SOONG, S. J., HIRSCH, M. S., KARCHMER, A. W., DOLIN, R., GALASSO, G., DUNNICK, J. K., ALFORD, C. A. and the NIAID Collaborative Antiviral Study Group. — Herpes simplex encephalitis. Vidarabine therapy and diagnostic problems. *New Engl. J. Med.*, 1981, **304**, 313-318.

**

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr M. Tjean, Institut de Médecine, Département de Clinique et de Pathologie médicales, Hôpital de Bavière, 4020 Liège.