

1. Les infections virales

Les infections virales sont le plus souvent bénignes et ne requièrent aucun traitement. La réaction inflammatoire immune provoquée par la lyse cellulaire suffit à entraîner la mort des virus. D'autres peuvent aussi être évités grâce à des vaccins. Mais, elles sont graves et chroniques comme l'herpès et le zona. Certaines de ces infections, sont même mortelles du fait qu'elles ne provoquent pas de réactions immunitaires comme c'est le cas de l'infection par le VIH.

2. Types des antiviraux

Les antiviraux peuvent être classés en 3 catégories :

- les agents viricides, capables d'inactiver les particules virales. Il s'agit quasi exclusivement de solvants organiques ou d'autres molécules dont le potentiel toxique est trop élevé pour qu'ils puissent être des médicaments. Leur usage sera donc uniquement à titre de prévention de la contamination (nettoyage de surfaces, etc.) ou, dans de rares cas, à titre topique).

- les agents antiviraux, qui inhibent la réplication du virus dans la cellule. Nous retrouvons ici la plupart des médicaments antiviraux susceptibles d'être utilisés en médecine humaine.

- les immunomodulateurs, qui modulent la réponse immunitaire de l'hôte (les interférons, par exemple).

Les antiviraux utilisés en thérapeutique sont des substances virostatiques et non des virucides. Ils ne sont pleinement actifs que lorsqu'il reste une activité immunitaire suffisante de la part de l'hôte infecté.

3. Cibles des antiviraux

Aucun antivirale, utilisé en thérapie, n'est susceptible d'obtenir la guérison. Leurs seuls effets sont d'entraver et de ralentir la réplication virale (figure 1). Les substances antivirales interfèrent avec des étapes essentielles du cycle du virus (amantadine) ou inhibent la synthèse des acides nucléiques spécifiques du virus (acyclovir).

Le traitement médicamenteux doit s'accompagner de conseils concernant les modes de transmission.

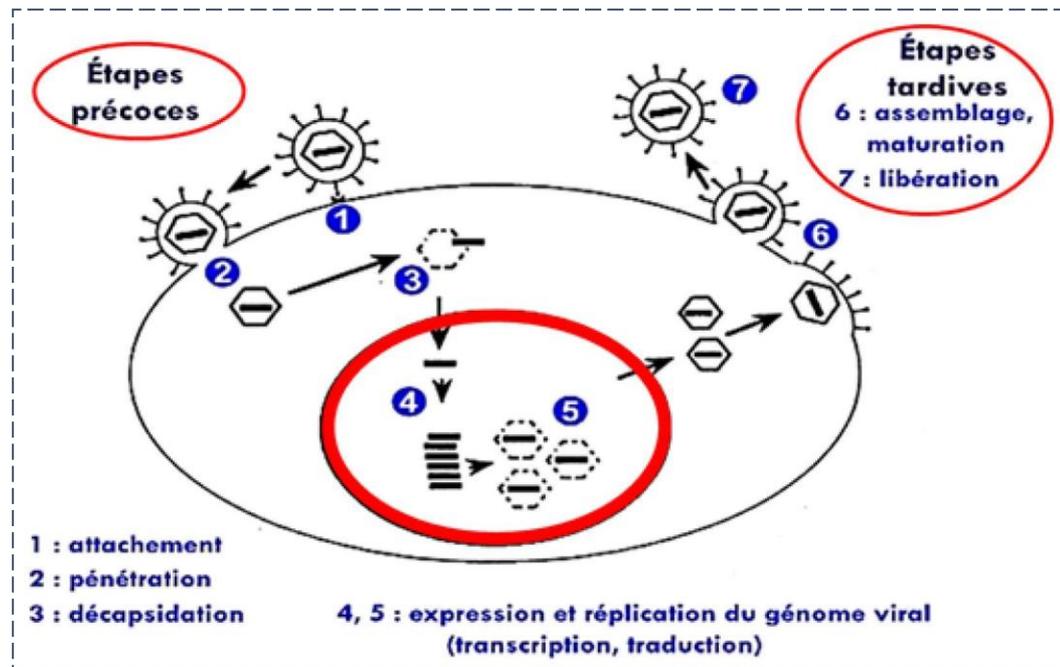


Figure 1 : Cibles des antiviraux

7-3-1. Action de l'amantadine

Donnée dans les premières 48 heures d'infection par le virus influenza, l'amantadine peut être utilisée pour empêcher l'infection (usage essentiellement prophylactique). Cette molécule agit à un stade précoce de la réplication virale, elle inhibe la pénétration et la décapsidation des particules virales.

Son activité résulte de l'inhibition de l'activité des canaux ioniques M2 dont la fonction est d'acidifier le virion. De cette façon, elles empêchent la séparation de la nucléocapside et de l'enveloppe virale au moment de l'infection de la cellule-hôte donc pas de libération du matériel génétique du virus.

7-3-2. Action de l'aciclovir

Tous les herpes virus se caractérisent par une primo-infection manifestée ou inapparente puis par des périodes de récurrences, susceptibles de persister toute la vie malgré la réponse immunitaire déclenchée lors de la primo-infection.

Parmi les principaux médicaments utilisés contre ces virus nous avons l'aciclovir. L'aciclovir n'interfère pas avec le métabolisme des cellules saines. Il n'éradique pas les virus latents.

Les analogues nucléosidiques de la guanosine tel que l'aciclovir (figure 2) n'ont pas d'activité antivirale par eux même. Ils doivent d'abord subir une triphosphorylation pour pouvoir interagir au niveau de l'ADN polymérase virale.

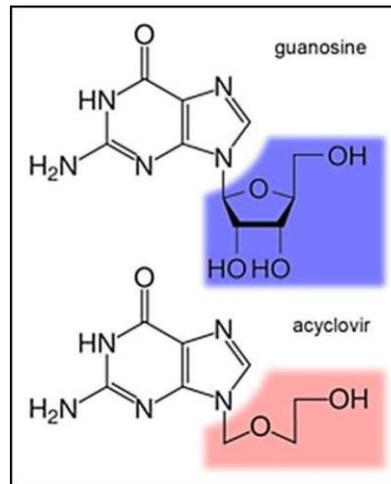


Figure 14 : Structure de l'aciclovir (analogues nucléosidiques de la guanosine).

Tout d'abord, l'aciclovir est converti en forme monophosphate, aciclo-GMP, par la thymidine kinase virale, qui est bien plus efficace (3 000 fois) dans la phosphorylation que la thymidine kinase cellulaire.

Ensuite, le mono-phosphate est di- puis tri-phosphorylé en forme active, aciclo-GTP, par les thymidines kinases cellulaires.

Le dernier composé formé ; ressemble au désoxy-GTP et inhibe avec une haute affinité l'ADN polymérase virale par compétition avec les nucléosides naturels par analogie de structure. L'aciclo-GTP a approximativement 100 fois plus d'affinité avec la polymérase virale que la polymérase cellulaire. Nous avons donc arrêt de l'élongation de l'ADN viral.

Remarque : Les biotransformations subies par l'aciclovir dépendent de la présence de la thymidine kinase virale à l'intérieur de la cellule : en l'absence d'infection, l'aciclovir n'est pas transformé en aciclovir monophosphate et les étapes ultérieures, assurées par les enzymes de la cellule hôte ne sont donc pas possibles.

3-3. Action du foscarnet :

Le foscarnet est un antiviral d'un autre type, qui inhibe de façon différente l'ADN polymérase virale. Le foscarnet est un analogue organique du pyrophosphate qui se fixe au site actif de la polymérase et bloque le clivage du pyrophosphate à partir des nucléosides triphosphates. Les infections à herpès et à cytomégalovirus sont traitées par le foscarnet.

3-4. Action des anti-HIV

La recherche de médicaments anti-HIV a été particulièrement active. Les premières substances développées furent pour beaucoup, des inhibiteurs de la

transcriptase inverse tels l'azidothymidine. Elles interfèrent avec l'activité de la transcriptase inverse et bloquent ainsi la multiplication du VIH.

Les inhibiteurs de la protéase du VIH, comme le saquinvir, sont très utilisés. Les inhibiteurs de protéase sont efficaces parce que le VIH, comme de nombreux virus, traduit de nombreuses protéines comme un seul polypeptide, qui doit être ensuite clivé en protéines individuelles nécessaires à la réplication du virus. Ces substances imitent l'liaison peptidique normalement attaquée par la protéase.

Le meilleur traitement est le cocktail d'agents, chacun à dose élevée, de façon à prévenir l'apparition de la résistance.

4. Les limites des antiviraux

La chimiothérapie antivirale a une spécificité en générale étroite d'où la nécessité d'un diagnostic étiologique précis car pas de thérapie à large spectre.

Il y a aussi les limites de l'activité antivirale qui sont la difficulté à contrôler la réplication à haut niveau et l'impossibilité d'éradiquer des infections latentes.

Enfin, les chimiothérapies antivirales entraînent une toxicité cellulaire, coûtent cher, et on voit apparaître l'émergence d'une résistance.