



Workshop de la Motte

Avenir moléculaire

Pour la 4^{ème} édition du workshop : nouvelles classes d'antirétroviraux*, les participants n'ont pas été déçus. Un programme de qualité, des explications concises, l'avenir de la recherche présenté clairement. Retour sur une riche journée.

Nouveaux boosters

Un booster est un terme emprunté à l'anglais qui signifie : augmenter. Certaines molécules augmentent l'efficacité d'autres molécules en retardant leur élimination par voie hépatique et en augmentant ainsi leur concentration sanguine. Le ritonavir est ainsi utilisé pour booster d'autres inhibiteurs de protéase. Cela peut permettre de diminuer le nombre de prises quotidiennes et d'augmenter l'efficacité d'une molécule. L'étude de quelques cas semble indiquer que le fluconazole pourrait lui aussi être envisagé comme un booster supplémentaire possible. Le fluconazole a une demi-vie de plus de 30 heures, avantage indéniable dans le cadre d'une prescription pour stimuler l'action d'autres antirétroviraux. De son côté, le nelfinavir pourrait aussi servir de booster en améliorant l'absorption intestinale. Même si le nelfinavir n'est plus inclus parmi les premiers antirétroviraux de première ligne, son profil de tolérance est bon. Les interactions entre le lopinavir et l'amprénavir, provoquent un effet booster entre eux, il est donc déconseillé de les prescrire ensemble.

Deux molécules nouvelles sont en développement actuellement : le GS 9350. L'étude GS2160101 montre qu'il pourrait être « idéal » pour calquer le cahier de charge du ritonavir. Il n'a pas d'effet antirétroviral et pas d'effet inducteur enzymatique. Autre piste : le métafolame, booster en préparation, pris en 150 mg avec de l'elvitégravir il est équivalent à la dose de Norvir de 100 mg.

Le SPI452 est aussi envisagé mais il semble moins bien, avec une inhibition + ou - importante. Il provoque assez peu de nausées et de diarrhées. Il n'a pas été comparé au ritonavir, mais semble pouvoir booster le maraviroc.

Le développement de ces boosters est inattendu, l'utilisation du ritonavir en booster dépend d'un concours exceptionnel. L'important pour la recherche à venir dans ce domaine est de conserver une prescription en prise unique quotidienne, l'effet combiné avec des antirétroviraux et un effet inhibiteur.

Inhibiteurs de maturation

Cette classe thérapeutique d'antirétroviraux est en cours de développement. Elle cible la fin du cycle de reproduction du VIH, en agissant au moment où le virion* s'apprête à être finalisé. Le processus de maturation est indispensable, sans lui le nouveau virus ne peut pas fonctionner. C'est la phase la plus tardive qui survient après le bourgeonnement. La maturation permet d'obtenir une capsidie d'aspect condensé, de géométrie conique qui doit protéger le matériel génétique du virus.

Plusieurs produits sont à l'étude, dont un à un stade un peu plus avancé, anciennement connu sous l'appellation beverimat, il porte le code MPC-4326. Cette molécule agit en empêchant la maturation correcte du virion, ce qui fait que la capsidie ne peut pas être fonctionnelle. Le mécanisme d'action n'est pas encore complètement élucidé.

Le MPC 4326 a une longue demi-vie, mais il existe des interactions entre les résistances aux inhibiteurs de protéase et celles au bévérimat. Pour les recherches à venir, un des objectifs à ne pas perdre de vue sera de faire attention aux polymorphismes.

Nouveaux INNTI

Les analogues non nucléosidiques inhibiteurs de transcriptase inverse ou INNTI font partie de la classe thérapeutique d'antirétroviraux qui agit au niveau de la transcriptase inverse du VIH, mais différemment des analogues nucléosidiques. Ils bloquent la transcriptase en se fixant sur le site actif de cette enzyme et l'empêchent de fonctionner. Les molécules disponibles en 2009 sont la névirapine, l'efavirenz et plus récemment l'étravirine. La delavirdine est prise par quelques personnes en France, mais n'a jamais dépassé le stade de l'ATU.

Etat de la particule virale complète au moment de son émission par rupture de la membrane de la cellule infectée.

Parmi les molécules qui devraient arriver sur le marché prochainement se trouve la rilpivirine, actuellement en phase II, qui pourrait grâce à une bonne réponse virologique, être proche des résultats obtenus par l'efavirenz. Il a le même profil de résistance que l'étravirine. Il n'est pas efficace sur le VIH-2. A part cette molécule, on trouve peu de données sur les autres produits qui concourent dans cette catégorie.

- L'IDX 899, de GSK, est actif sur les souches résistantes à la nevirapine et à l'efavirenz. Il est comparable à la rilpivirine.

- Le RDEA 806, de bio sciences, est efficace sur souche sauvage et souches résistantes. Son activité sur des souches résistantes est comparable à l'étravirine et la rilpivirine.

- Le UK 453, 061 de Pfizer s'appellera elsivirine, il est en phase I. Il a une demie vie plus courte, mais son activité sur un court temps semble avoir une bonne efficacité.

- Deux autres molécules, Pirimid 1 et Aropy 1, ne seront sans doute pas développées car les laboratoires n'ont pas obtenu assez de résultats.

Inhibiteurs d'intégrase

Récemment arrivé dans la panoplie des antirétroviraux, le raltégravir est actuellement le seul inhibiteur d'intégrase disponible. Il agit sur une cible différente des autres médicaments, une enzyme spécifique du VIH, appelée l'intégrase, qui est nécessaire à sa réplication. Son rôle est d'intégrer l'ADN provenant du virus dans l'ADN des chromosomes de la cellule infectée.

L'intégration se déroule en trois temps : la maturation de l'intégrase ; le transfert de brin, étape d'intégration proprement dite ; la réparation de l'ADN.

Autre molécule proche d'être commercialisée : l'elvitégravir qui est actuellement en phase II et III. Le raltégravir et l'elvitégravir sont tous les deux des inhibiteurs de transfert de brins. Le raltégravir semble poser des problèmes de mutations et de résistances.

Inhibiteurs de CCR5

La pénétration du VIH à l'intérieur de la cellule nécessite au préalable une étape qui est la reconnaissance par l'enveloppe virale (gp120) de molécules de surface de la cellule ciblée appelées récepteurs et co-récepteurs. Leur fonction habituelle est de reconnaître des substances solubles connues sous le nom de chémokines (substances chimio-attractantes). Le récepteur ayant la plus haute affinité pour le VIH est la molécule CD4. Un co-récepteur est également nécessaire à la pénétration du virus, ce peut être soit la molécule CXCR4, reconnue seulement par les VIH-1 qui se répliquent dans les lignées de cellules T, soit une autre molécule nommée CCR5, exprimée surtout par les lymphocytes T mémoires et les macrophages.

La découverte de ces récepteurs a permis la mise au point de substances capables de bloquer l'entrée du virus dans la cellule hôte en empêchant la reconnaissance d'un ou des co-récepteurs par le VIH. Les inhibiteurs des co-récepteurs CCR5 n'ont pas d'activité sur les virus utilisant CXCR4, il faut donc utiliser un test de tropisme avant la prescription. Les virus CXCR4 purs sont très rares, les virus CCR5-CXCR4 utilise plus efficacement CCR5 que CXCR4. Il y a une corrélation entre la présence de CXCR4 et une perte de CD4 plus importante. Les CCR5 semblent avoir un rôle dans l'immunité anti-infectieuse. Il y a un sur-gain en CD4 sous antagonistes de CCR5, ce qui veut dire qu'en plus de leur action virologique, ils auraient une fonction immunologique, comme molécule de co-activation.

Les cellules présentatrices en antigènes donnent le premier signal d'activation mais pour que les lymphocytes T agissent, il faut une co-activation. Quand il y a cette interaction à la synapse, il y a un recrutement de la molécule de CCR5 qui, sollicitée, devient la co-activation nécessaire. La densité membranaire en CCR5 détermine le niveau d'activation lymphocytaire. Or, le niveau d'activation est corrélé avec le niveau d'expression de la molécule CCR5. Les individus qui ont des CCR5 activent moins leur lymphocytes, le CCR5 en co-activation peut donc jouer un rôle dans l'immunité*.

La seule molécule disponible actuellement est le maraviroc. Le vicriviroc de Schering Plough continue son développement, il est actuellement en phase II pour les personnes naïves de traitement et en phase III pour les celles qui en ont déjà pris. GSK lance une phase I pour le GSK 706769, et Pfizer, une phase II pour son PF 232 798.

Lire la fiche essai Marimmuno p3