

# RECHERCHE

par Tiphaine Pierret

## Vers de nouvelles pistes thérapeutiques

MALGRÉ LES PROGRÈS RÉALISÉS EN VINGT ANS ET L'ARRIVÉE DES TRITHÉRAPIES MODIFIANT RADICALEMENT LE PRONOSTIC DE L'INFECTION, AUCUN TRAITEMENT N'A ENCORE PERMIS D'ÉRADIQUER LE VIH. LES SCIENTIFIQUES POURSUIVENT DONC LEURS EFFORTS POUR TROUVER DE NOUVELLES MOLÉCULES THÉRAPEUTIQUES, EN S'INTÉRESSANT NOTAMMENT À DES CIBLES JUSQU'ALORS INEXPLOITÉES DE LA RÉPLICATION VIRALE : LES CORÉCEPTEURS ET L'INTÉGRASE.

### GLOSSAIRE

**ARN (ou acide ribonucléique)**

Longue molécule qui contient l'information génétique du VIH.

**Corécepteur**

Récepteur associé à un autre récepteur.

**Transcriptase inverse**

Enzyme du VIH qui permet la transcription de l'ARN viral en ADN viral.

**Intégrase**

Enzyme du VIH qui permet l'intégration de l'ADN du VIH dans l'ADN de la cellule infectée.

**Protéase**

Enzyme du VIH qui permet la fabrication des protéines du virus.

### CONTACTS

**D<sup>r</sup> Marie-Line Andréola**

laboratoire de répllication et expression des génomes eucaryotes et rétroviraux  
université de Bordeaux 2  
tél. : +33 (0)5 57 57 17 40  
marie-line.andreola@reger.u-bordeaux2.fr

**D<sup>r</sup> Jean-François Mouscadet**

laboratoire de biotechnologie  
et pharmacologie génétique appliquée  
École normale supérieure de Cachan  
tél. : +33 (0)1 47 40 76 75  
mouscadet@lbpa.ens-cachan.fr

**D<sup>r</sup> Pierre Corbeau**

laboratoire d'immunologie  
hôpital Saint-Eloi – Montpellier  
tél. : +33 (0)4 67 33 71 35  
pierre.corbeau@igh.cnrs.fr

**D<sup>r</sup> Bruno Canard**

laboratoire d'architecture  
et fonction des macromolécules biologiques  
université d'Aix-Marseille 2  
tél. : +33 (0)4 91 82 86 44  
bruno@afmb.cnrs-mrs.fr

Les molécules chimiques utilisées contre le VIH reposent sur un principe simple : bloquer une ou plusieurs étapes du cycle de répllication du virus. Lequel, désormais bien connu des chercheurs, peut se résumer schématiquement en cinq étapes (voir figure 1) :

- entrée du virus dans la cellule par l'intermédiaire de récepteurs et de corécepteurs ;
  - transformation de l'ARN du virus en ADN grâce à la transcriptase inverse ;
  - intégration de l'ADN viral dans l'ADN cellulaire grâce à l'intégrase ;
  - multiplication de l'ADN du VIH par la machinerie cellulaire ;
  - production des protéines du virus grâce à la protéase.
- Chacune de ces étapes représente une cible potentielle dans le développement de nouvelles molécules anti-VIH. Les médicaments actuellement disponibles se répartissent en trois classes principales selon leur mode d'action (voir tableaux p. 27 et 28) : les inhibiteurs de la transcriptase inverse, qui constituent les premières molécules anti-VIH mises sur le marché en 1987 ; les inhibiteurs de protéase, développés à partir de 1996 et, avec eux, la prescription de trithérapies ; et enfin, les inhibiteurs de fusion, dont une seule molécule, le T20, est actuellement disponible sur le marché. Au total, l'arsenal thérapeutique se compose d'une trentaine de médicaments qui n'ont cependant toujours pas permis d'éradiquer le virus. Confrontés aux effets indésirables de ces molécules ainsi qu'à l'émergence de virus résistants aux traitements, certains chercheurs persévèrent dans la recherche de nou-

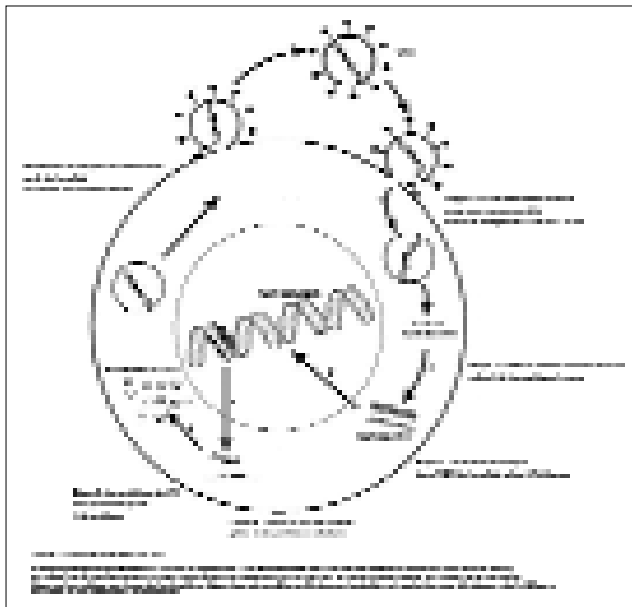


Figure 1 : cycle de réplication du VIH.

veaux inhibiteurs des deux enzymes nécessaires à la réplication virale (la transcriptase inverse et la protéase, lire p. 29). D'autres se penchent sur des cibles moins connues du VIH (les corécepteurs et l'intégrase), avec l'espoir de donner naissance à de nouvelles classes de médicaments.

**Empêcher l'entrée du virus dans la cellule.** Le Dr Pierre Corbeau, chargé de recherche (CNRS) à l'institut de génétique humaine et praticien hospitalier au CHU Saint-Eloi (Montpellier), étudie depuis 1998 les portes d'entrée du VIH dans les lymphocytes. Pour infecter les cellules, le VIH utilise à la fois le récepteur CD4 et des corécepteurs, en particulier le CCR5 et le CXCR4. Chaque souche de VIH se sert de l'un ou l'autre de ces corécepteurs pour pénétrer dans la cellule hôte. Dans les premières années de l'infection, la majorité des virus utilise les récepteurs CD4 et CCR5. Avec le temps, le nombre de virus entrant par les portes CD4-CXCR4 augmente : au stade sida, il atteint les deux tiers des souches virales. Si quelques inhibiteurs du corécepteur CXCR4 sont actuellement testés, les recherches les plus importantes et les plus avancées portent sur le corécepteur CCR5, à l'instar de celle menée par l'équipe du Dr Corbeau qui précise : « *Nous avons montré que le niveau d'expression du corécepteur CCR5 détermine le taux de VIH dans le sang d'une personne infectée.* » Ce corécepteur jouerait donc un rôle déterminant dans la multiplication du virus.

Parmi les équipes travaillant sur cet aspect, on retrouve celle du Dr Corbeau, dans le cadre d'un essai international de phase III. Essai dont le promoteur est l'entreprise pharmaceutique Schering, qui a identifié le premier inhibiteur de CCR5. « *Les inhibiteurs que nous étudions agissent en se fixant sur les CCR5, encombrant ainsi le site de fixation du virus sur la cellule* », explique-t-il. Les résultats préliminaires attestent de l'efficacité des candidats : ils permettent de réduire la charge virale des personnes infectées et ils sont bien tolérés. « *Mais nous devons évaluer*

*l'action de ces molécules sur le long terme* », ajoute-t-il avec prudence. En effet, les inhibiteurs de CCR5 montrent déjà leurs limites : « *In vitro, certaines souches virales sont résistantes à nos molécules* », explique le Dr Corbeau. Ces souches parviendraient à entrer dans les cellules en utilisant une partie du CCR5 non occupée par l'inhibiteur. Selon le chercheur, cette résistance devrait se reproduire *in vivo*. Par ailleurs, « *en empêchant les virus de pénétrer à l'intérieur des cellules par la porte CCR5, nous craignons de sélectionner les souches qui utilisent le corécepteur CXCR4 et d'en favoriser l'émergence* », conclut-il. Une hypothèse qui ne doit pas être négligée, au regard de l'agressivité plus importante des souches virales adaptées au CXCR4.

Le blocage des portes d'entrées du VIH reste donc une piste prometteuse, mais les médicaments issus de cette stratégie innovante devront probablement faire face aux mêmes problèmes de résistance que les traitements actuels. Selon le Dr Corbeau, « *la solution sera peut-être l'utilisation simultanée d'un inhibiteur de CCR5 et d'un de CXCR4.* » En attendant, d'autres pistes de recherche sont également explorées, notamment pour bloquer l'activité de l'intégrase.

**Neutraliser l'intégrase.** L'intégrase est une enzyme indispensable à la réplication du VIH. Identifiée et clonée à la fin des années 1980, elle n'a pas fait l'objet de véritables études pharmacologiques avant 1994, car, contrairement à la transcriptase inverse et à la protéase, elle n'a pas bénéficié de résultats de recherche sur des enzymes homologues. Comme son nom l'indique, l'intégrase permet d'intégrer l'ADN du virus au sein de l'ADN de la cellule hôte. Le VIH peut alors profiter de la machinerie cellulaire pour se reproduire. « *Ce processus peut se décomposer en deux étapes distinctes dans l'espace et dans le temps* », explique le Dr Jean-François Mouscadet, directeur de recherche (CNRS) à l'École normale supérieure de Cachan. En effet, l'intégrase se fixe d'abord sur l'ADN du virus et modifie ses extrémités (c'est l'étape dite « de maturation »). Ensuite, elle participe au transport de cet ADN à l'intérieur du noyau de la cellule et entame véritablement son insertion dans la chaîne d'ADN de la cellule (étape dite « de transfert de brins »). Deux activités de l'intégrase qui ont orienté les recherches vers deux pistes différentes, pour donner naissance à deux nouvelles familles de molécules inhibitrices: les INBI et les INSTI. Le Dr Mouscadet (en collaboration avec l'entreprise BioAlliance Pharma) étudie les INBI (Intégrase Binding Inhibitors) qui inhibent la première activité de l'intégrase. « *Ces molécules empêchent l'intégrase de se fixer sur l'ADN viral; elles en bloquent donc le transfert dans le noyau de la cellule* », précise-t-il. Et d'ajouter : « *Nos résultats in vitro sont satisfaisants et méritent d'être étendus, mais nous ne pouvons pas nous réjouir tout de suite, car le développement d'un médicament est toujours imprévisible.* »

Par ailleurs, l'équipe du Dr Marie-Line Andreola, chargée de recherche (CNRS) à l'université de Bordeaux 2, a montré que les similarités de structure chimique entre l'inté-

grase et la ribonucléase H (l'une des deux enzymes de la transcriptase inverse) permettent d'identifier des inhibiteurs de ces deux enzymes. La chercheuse a donc mis en évidence des inhibiteurs spécifiques de la ribonucléase, qui, après modification, ont été testés sur l'intégrase. Plusieurs années de recherche auront été nécessaires avant qu'elle ne parvienne avec son équipe à isoler deux

inhibiteurs de l'intégrase, qui appartiennent aussi à la famille des INBI. « *L'action inhibitrice de ces molécules a été montrée uniquement in vitro, sur des cellules en culture, précise-t-elle. La difficulté est qu'elles ont du mal à pénétrer dans les cellules; nous devons aussi veiller à ce qu'elles ne soient pas dégradées par des protéines cellulaires et qu'elles atteignent bien leur cible.* »

## Liste des médicaments anti-VIH actuellement disponibles

### Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)

Nom	zidovudine (AZT)	didanosine (ddl)	zalcitabine (ddC)	stavudine (d4T)	lamivudine (3TC)	Abacavir
<b>Nom commercial</b>	Retrovir®	Videx®	Hivid®	Zérit®	Epivir®	Ziagen®
<b>Posologie usuelle</b>	500-600 mg par jour	400 mg par jour	0,75 mg 3 fois par jour	60-80 mg par jour	150 mg 2 fois par jour	600 mg par jour
<b>Toxicité et effets indésirables</b>	anémie, neutropénie, nausées, hyperpigmentation de la peau	maux d'estomac, diarrhées, pancréatite, neuropathie, maux de tête, crampes, douleurs aux jambes	rashs, aphtes, nausées, neuropathie, maux d'estomac, pancréatite	neuropathie, pancréatite,	maux de tête, fatigue, nausées	fatigue, douleurs abdominales, hypersensibilité, rashs, fièvres, nausées
<b>Caractéristiques particulières</b>	– 1 <sup>er</sup> INTI mis sur le marché en 1987 – utilisé pour la prévention de la transmission mère-enfant	– 2 <sup>e</sup> INTI mis sur le marché – 2 formes galéniques différentes : en gélules gastro-résistantes ou solution buvable – à consommer à jeun et éviter l'alcool	– peu utilisé – activité anti-VIH modeste	– incompatible avec l'AZT	– reste active sur les virus résistants à l'AZT – active sur le virus de l'hépatite B – fréquemment utilisé	– mis sur le marché en 1999 – pas d'interaction médicamenteuse significative

S'ajoutent à ces INTI le Combivir® (association de lamivudine et de zidovudine), le Trizivir® (association d'abacavir, d'AZT et de 3TC), et l'Emtriva® (emtricitabine), très proche de l'Epivir® et dont la posologie usuelle est de 200 mg par jour.

### Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

### Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse

Nom	delavirdine	efavirenz (DMP-266)	névirapine	ténofovir
<b>Nom commercial</b>	Rescriptor®	Sustiva®	Viramune®	Viréad®
<b>Posologie usuelle</b>	400 mg 3 fois par jour	600 mg 1 fois par jour	400 mg par jour en 1 ou 2 prises	300 mg par jour
<b>Toxicité et effets indésirables</b>	rashs, cytolysse	troubles neuropsychologiques, vertige, troubles du sommeil, rashs	rashs, fièvre, cytolysse hépatique	troubles digestifs, nausées, diarrhées, flatulences, vomissements, diminution du phosphate sanguin d'où problèmes rénaux et osseux
<b>Caractéristiques particulières</b>	– très peu prescrit en France – faible pénétration dans le système nerveux central	– à prendre au coucher	utilisé dans la prévention de la transmission mère-enfant	– à prendre avec un repas

## Inhibiteurs de protéase (IP)

Nom	saquinavir	saquinavir (nouvelle formule)	amprenavir	indinavir	lopinavir + ritonavir (ABT 378)	ritonavir	nelfinavir
Nom commercial	Invirase®	Fortovase®	Agénérase®	Crixivan®	Kalétra®	Norvir®	Viracept®
Posologie usuelle	1 800 mg par jour	3 600 mg par jour	1 200 mg 2 fois par jour	800 mg 3 fois par jour	400 mg + 100 mg 2 fois par jour	1 000-1 200 mg par jour	750 mg 3 fois par jour
Toxicité et effets indésirables	intolérance digestive, nausées, diarrhées, augmentation des transaminases	intolérance digestive, nausées, diarrhées, augmentation des transaminases, anomalies lipidiques, lipodystrophie	troubles gastro-intestinaux, rashes, paralysie autour de la bouche, cytolysse, asthénie	calculs rénaux, sécheresse cutanée, néphropathie, intolérance digestive, maux de tête, troubles de la vision, vertiges	douleurs abdominales, diarrhées, pancréatite, nausées, vomissements, augmentation des triglycérides, des transaminases et du cholestérol, anomalies lipidiques, lipodystrophie	troubles gastro-intestinaux, neuropathie, asthénie, élévation des triglycérides, perturbation du goût, maux de tête, intolérance au glucose, augmentation du cholestérol et des transaminases	troubles digestifs, rashes, asthénie, cytolysse, intolérance au glucose
Caractéristiques particulières	– à prendre avec un repas gras – en association avec le ritonavir – la mauvaise biodisponibilité nuit à l'efficacité	– à prendre avec un repas gras – en association avec le ritonavir – la mauvaise biodisponibilité nuit à l'efficacité	– non recommandé pour les enfants de moins de 4 ans – éviter les repas gras	– à prendre à jeun avec de l'eau – boire au minimum 1,5 l d'eau pour éviter les calculs rénaux – l'un des IP les plus prescrits	– à prendre avec un repas – non recommandé pour les enfants de moins de 2 ans – 10 fois plus efficace que le ritonavir	– à prendre avec un repas – conserver au réfrigérateur – existe en solution pour usage pédiatrique – nombreuses interactions avec d'autres médicaments – recommandé pour augmenter les concentrations plasmatiques des autres IP	– à prendre avec un repas – non recommandé comme IP de première intention – existe en solution buvable

S'ajoute à ces IP, le Reyataz® (atazanavir), dont la posologie est de 300 mg par jour, toujours associé au Norvir. Dans la classe des inhibiteurs de fusion, seul le Fuzeon® (T20) est disponible.

Source : *VIH, Édition 2004*, P.-M. Girard, Ch. Katlama, G. Pialoux, éditions Doïn.

En parallèle, l'étude de la deuxième activité de l'intégrase (c'est-à-dire l'insertion de l'ADN viral dans l'ADN cellulaire) a permis de développer une deuxième famille d'inhibiteurs, les INSTI (Intégrase Strand Transfer Inhibitors). « Ces molécules, mises au point par le laboratoire Merck, sont à un stade de développement plus avancé (phase II) que les nôtres, et l'une d'entre elles a prouvé son efficacité chez le macaque », explique le Dr Mouscadet.

La réplication du virus en présence d'inhibiteurs de l'intégrase engendre, *in fine*, l'émergence de virus résistants, portant des mutations localisées dans l'intégrase. Cette observation confirme que l'intégrase est bien la cible intracellulaire de ces inhibiteurs. Cependant, les mutations associées aux deux familles d'inhibiteurs sont différentes

et les deux types de composés restent actifs contre les virus multirésistants aux inhibiteurs de protéase et de transcriptase inverse. Ainsi, selon le Dr Mouscadet, « depuis l'an 2000, les progrès réalisés sur l'intégrase sont considérables. » Et de conclure : « Nous disposons maintenant de deux types d'inhibiteurs de cette enzyme et nous pourrions peut-être envisager un jour leur action en synergie, dans un cocktail de molécules, afin d'optimiser le traitement. »

D'autres cibles du VIH, encore non exploitées, sont étudiées, mais restent à l'heure actuelle à un stade de développement très précoce. Elles concernent notamment des inhibiteurs des protéines régulatrices *tat* et *rev* impliquées dans la réplication du VIH.