

Croi : nouveaux espoirs thérapeutiques

Février 2007, Los Angeles, 14^e Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes (Croi) : la première anti-intégrase et un inhibiteur d'entrée au fonctionnement inédit ont confirmé leur efficacité. Ces résultats pourraient accélérer leur mise à disposition pour les personnes en échec thérapeutique.

Sauf imprévu, deux molécules appartenant à de nouvelles classes de médicaments devraient prochainement renforcer l'arsenal des traitements antirétroviraux. Il s'agit du MK 0518, baptisé raltegravir (Isentress®/laboratoires Merck), le premier-né de la famille des inhibiteurs de l'intégrase (ou anti-intégrases) et du maraviroc (laboratoires Pfizer), un inhibiteur d'entrée nouvelle génération. Des résultats d'essais de phases IIb et III – derniers stades du développement clinique avant la mise sur le marché d'un médicament – ont été présentés lors de la 14^e Croi. Ces essais confirment le potentiel thérapeutique de ces deux candidats médicaments (lire encadré p. 6). Principal atout : ils ciblent des sites actifs nouveaux. Ils pourraient donc se révéler d'un grand secours pour élargir l'offre thérapeutique, notamment pour les patients en traitement depuis longtemps qui ne répondent plus aux classes de médicaments aujourd'hui disponibles.

Inhiber le troisième moteur de la multiplication virale.

La stratégie à l'origine des recherches sur les inhibiteurs d'intégrase – la famille du raltegravir – est simple. Elle vise à bloquer l'une des trois enzymes essentielles au virus pour assurer sa multiplication dans la cellule humaine. En effet, quand il pénètre dans le lymphocyte T, le VIH transforme son matériel génétique ARN en ADN, le code génétique employé par les cellules humaines, grâce à l'enzyme transcriptase inverse. Ensuite, il a recours à l'intégrase pour insérer son matériel génétique devenu ADN dans les chromosomes humains. Les gènes viraux deviennent ainsi indiscernables des gènes humains. La cellule infectée se met donc à fabriquer des protéines virales qui serviront à la fabrication de nouveaux virus. Pour assurer la maturation de ces virus, une troisième enzyme intervient : la protéase. Sa fonction consiste à couper les protéines virales nouvellement fabriquées. Les trois principales familles d'antirétroviraux (ARV) actuellement disponibles s'attaquent à deux des trois moteurs de

la multiplication virale : la transcriptase inverse et la protéase. Jusqu'alors, aucune molécule thérapeutique n'avait réussi à bloquer l'intégrase. « *La cible est connue depuis quinze ans*, explique Jean-François Mouscadet, chercheur au laboratoire de biotechnologie et pharmacologie génétique appliquée (École normale supérieure de Cachan). *Mais quand l'intégrase du VIH a été identifiée, nous ne connaissions aucune molécule de ce type.* » Depuis l'an 2000, plusieurs anti-intégrases ont été testées en laboratoire, sans succès. Contre toute attente, il y a deux ans, une nouvelle molécule fait irruption sous le nom de code MK 0518, avant d'être baptisée raltegravir. Sa capacité à réduire la charge virale est jugée spectaculaire par les spécialistes. Elle est de surcroît très bien tolérée à court terme. Mais comme pour les molécules s'attaquant aux deux autres enzymes de la réplication du VIH, la survenue de résistances est à craindre.

Le premier ARV à bloquer une protéine humaine. L'autre molécule thérapeutique « vedette » de la Croi est le maraviroc. Comme le T20 (enfuvirtide, Fuzeon®/laboratoires Roche), on peut la classer dans la superfamille des inhibiteurs d'entrée. Mais dans leur formulation comme dans leur mécanisme d'action, les deux molécules sont très différentes. Alors que le T20 se présente sous forme injectable, le maraviroc est administré par voie orale. De plus, le T20 interagit avec une protéine du virus (GP41) pour empêcher la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane du lymphocyte T CD4. En revanche, le maraviroc – et c'est une grande première dans l'histoire des traitements contre le VIH – cible une protéine humaine, le récepteur CCR5. Pour comprendre le rôle de CCR5, il faut revenir sur les étapes qui précèdent la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane du lymphocyte T CD4. Au préalable, le VIH doit reconnaître le récepteur CD4 localisé à la surface du lymphocyte T. Mais il se lie également avec un corécepteur, une autre protéine de surface du

lymphocyte T : le CCR5, auquel s'attaque le maraviroc, ou le corécepteur CXCR4.

Le mécanisme d'action inédit du maraviroc suscite bon nombre de questions. En bloquant une protéine humaine, ne risque-t-on pas d'altérer le fonctionnement normal de l'organisme? « *Il existe des personnes chez qui le corécepteur CCR5 est inactivé par défaut génétique – on les appelle les $\Delta 32$ –, répond Jean-François Mouscadet. Apparemment, chez elles, le fait de bloquer le CCR5 n'a pas d'impact et elles ont une probabilité plus faible d'être infectées par le VIH. Avec le maraviroc, on ne s'attend donc pas à des effets secondaires provoqués directement par ce blocage.* » Autre inquiétude : le maraviroc n'est efficace que sur les sous-populations de virus dites « à tropisme R5 », c'est-à-dire qui se lient au corécepteur CCR5 et non « à tropisme X4 » (celles qui reconnaissent le CXCR4), ce qui réduit le nombre de malades qui pour-

raient en bénéficier. De plus, on sait qu'en avançant dans la maladie, les virus à tropisme R5 sont remplacés par ceux à tropisme X4, plus délétères pour le patient. Maraviroc ne risque-t-il pas de favoriser la sélection de souches virales X4? Jean-François Mouscadet veut être optimiste : « *Pour l'instant, chez les personnes infectées essentiellement par des souches R5 et traitées avec le maraviroc, cette sélection n'est pas observée.* »

Malgré quelques bémols, maraviroc et raltegravir suscitent donc un grand espoir dans la communauté scientifique comme dans le milieu associatif. Et ce d'autant plus que de nouvelles anti-protéases et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse arrivent aussi. « *On est dans une période que l'on n'a pas connue depuis sept ans, s'est enthousiasmé Franck Barbier (Aides et TRT-5) de retour de la Croi. Pour une personne en échec thérapeutique, on dispose d'une trithérapie entière avec de nouvelles molécules.* »

Maraviroc et raltegravir, les essais qui confirment leurs performances

Pour chacun des deux candidats médicaments, les essais, menés dans différents pays, ont porté sur des personnes en situation d'échec thérapeutique. À chaque fois, les patients étaient randomisés, c'est-à-dire tirés au sort, pour recevoir la molécule à tester associée au traitement de base choisi en fonction de leurs résistances (traitement de fond optimisé ou TFO) ou alors un placebo associé au TFO.

– Dans les essais Motivate 1 et 2, les patients ayant reçu maraviroc + TFO sont environ deux fois plus nombreux à atteindre une charge virale indétectable (moins de 50 copies d'ARN viral par ml de sang) que les patients ayant reçu le placebo + TFO. De plus, l'augmentation du taux de cellules CD4 est significativement supérieure chez les patients ayant reçu maraviroc + TFO.

Suite à la présentation des essais Motivate, les autorités américaines et européennes ont accordé à Pfizer une procédure d'évaluation accélérée pour maraviroc, pouvant aboutir à une mise à disposition plus rapide pour des patients multirésistants. Un essai clinique international d'accès élargi au maraviroc dans plus de 30 pays doit débuter avec l'inclusion de patients français dès le second trimestre 2007.

– Les résultats des essais Benchmark 1 et 2 concernant raltegravir ont montré qu'entre 16 et 24 semaines, plus de 75 % des patients sous raltegravir + TFO obtiennent une charge virale inférieure à 400 copies/ml de sang (contre plus de 40 % dans le groupe placebo). Quand raltegravir est associé à certains ARV (enfuvirtide-T20 et/ou antiprotéase darunavir), son efficacité est encore plus importante. En France, raltegravir bénéficie actuellement d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) individuelle, accordée nominativement après demande argumentée du médecin traitant auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Une demande d'ATU de cohorte introduite par la firme Merck est en cours. Cette dernière permet de prescrire le médicament à toutes les personnes correspondant à des critères prédéfinis. Dans ce cas, le médecin adresse directement la demande au laboratoire pharmaceutique. Le dépôt du dossier d'autorisation de mise sur le marché auprès de l'Agence européenne des médicaments est attendu au deuxième trimestre 2007.