

Lettre bimensuelle n°2 (15-30 septembre 2008)

photo de C. Dauguet, Institut Pasteur, grossissement X 190000

Le but de SIDABLOG est d'exposer, par le biais de lettres d'informations bimensuelles accessibles à tous, le contenu d'articles scientifiques récemment publiés dans les revues internationales les plus importantes

Un nouveau médicament

Comment bloquer l'intégration du VIH chez les malades du SIDA?

Un nouveau médicament vient de faire ses preuves. Il semble devenu possible de remédier à certaines faiblesses des traitements actuels du SIDA. Le raltegravir est en effet la première molécule disponible permettant d'empêcher le VIH de parasiter le cœur de la cellule et de s'y reproduire.

Comment agissent les traitements du SIDA? Jusqu'alors, un malade traité par multithérapie voyait son état stabilisé. La combinaison de différentes molécules antivirales permet de ralentir ou de bloquer la multiplication du VIH.

Mais quels sont les inconvénients? Un des plus importants, c'est la résistance virale. Certains virus persistent chez les personnes traitées et elles sont contraintes de suivre des traitements tout au long de leur vie. Or des virus porteurs de mutations rendent progressivement ces médicaments inefficaces car ils ne sont plus adaptés aux nouveaux virus.

Pour que ces multithérapies restent actives, de nouvelles molécules antivirales doivent donc régulièrement être incorporées. Malheureusement le même phénomène risque de se reproduire : de nouvelles résistances apparaissent, et de nouveau le traitement doit être adapté. Et ce cycle pourrait durer longtemps, puisque de nouvelles résistances peuvent toujours apparaître. Progressivement, cela conduira à l'émergence de virus multirésistants contre lesquels la plupart des antiviraux disponibles sont inefficaces.

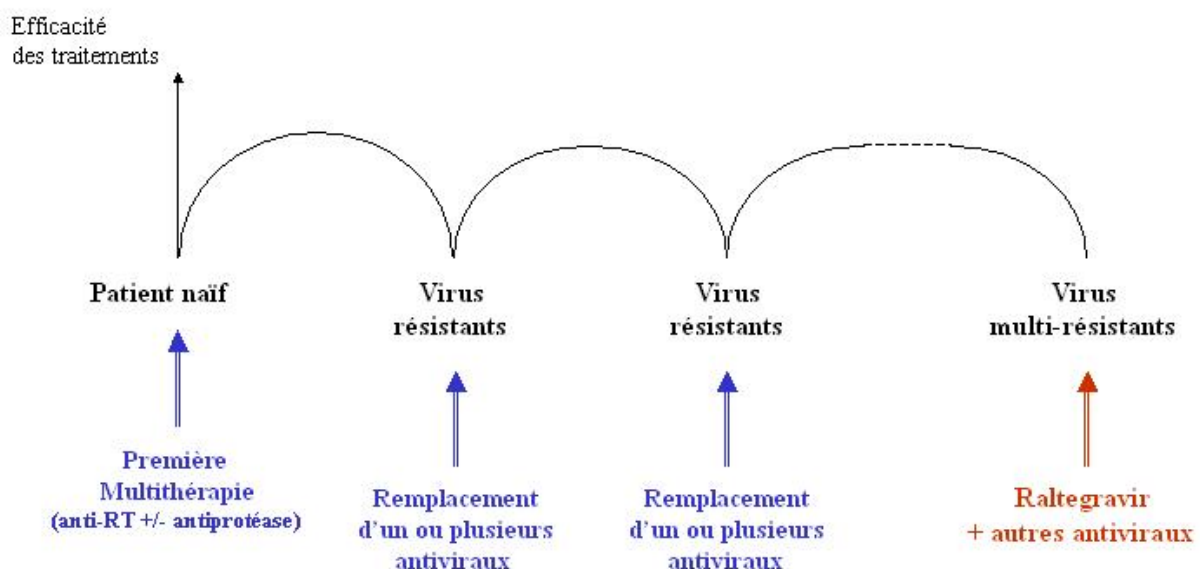
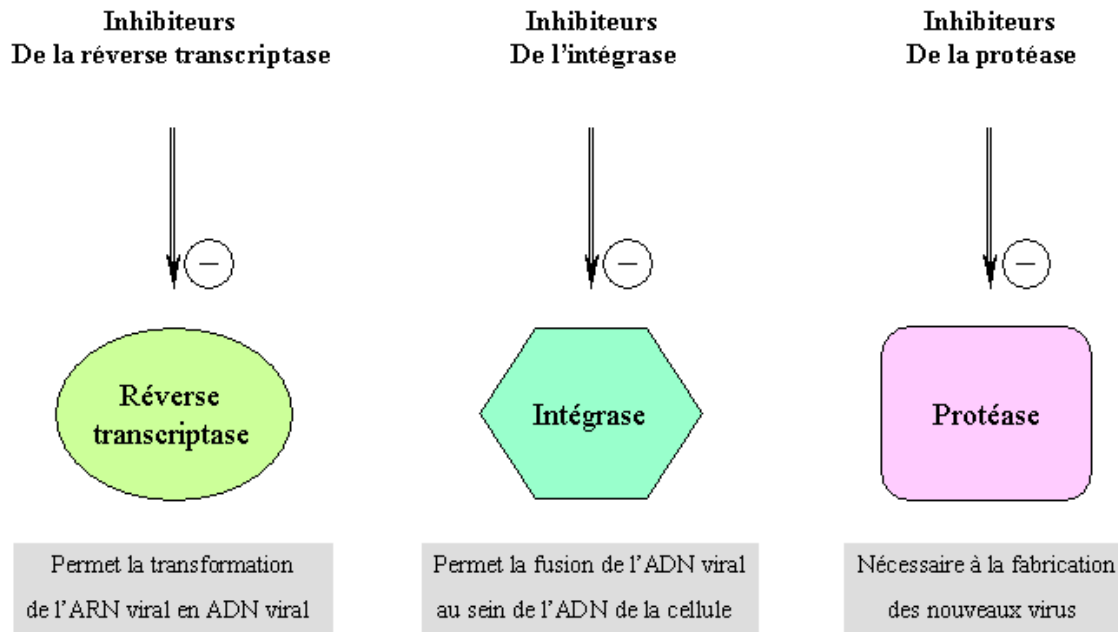


Schéma global des multithérapies contre le SIDA: Les traitements successifs conduisent à l'émergence de virus multirésistants qui peuvent être combattus par le raltegravir.

C'est ici que le raltegravir¹ peut agir. Car aujourd'hui, près d'une trentaine de molécules anti-VIH sont disponibles. Elles sont regroupées en familles suivant la nature de leurs cibles. Chaque famille d'antiviraux s'attaque à une protéine du VIH nécessaire à sa réplication dans la cellule hôte. Le VIH possède quant à lui trois enzymes propres (la reverse transcriptase ou RT, l'intégrase, et la protéase) qui sont comme trois outils nécessaires à sa réplication. Il les transporte avec lui et s'en sert en plus de ce qu'il trouve dans la cellule humaine. Puisqu'elles lui sont propres, on prend peu de risques en s'y attaquant.



Enzymes du VIH nécessaires à sa réplication

Les premières molécules anti-VIH accessibles aux malades furent les inhibiteurs de la RT²: les effets sur le virus existent mais il restent de courtes durées³, et cela même en combinant plusieurs médicaments.

Dès 1996, on a pu s'attaquer à la protéase virale. Les antiprotéases⁴ permettent de bloquer, en association avec 2 molécules dirigées contre la RT, la réplication virale sur de plus longues périodes. C'est ce qu'on appelle la trithérapie. Malheureusement de nouvelles résistances encore plus complexes apparaissent plus tardivement. En effet, elles se localisent à la fois dans la RT et dans la protéase. Au contraire, lorsque 2 inhibiteurs de la RT sont associés, certaines mutations de la RT peuvent induire des résistances aux 2 médicaments à la fois.

¹ Le raltegravir est le premier inhibiteur de l'intégrase du VIH à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché (décembre 2007).

² L'AZT est le premier antirétroviral anti-VIH à avoir été commercialisé en 1987.

³ L'essai Concorde a clairement démontré l'inefficacité à long terme d'une prise précoce d'AZT pour les malades asymptomatiques.

⁴ Les premières antiprotéases ont été disponibles en France en avril 1996. Dès le second semestre de l'année, la mortalité a spectaculairement chuté d'un quart.

Le traitement doit alors être modifié en introduisant de nouvelles molécules antivirales qui permettront, à nouveau, de bloquer la réplication du virus. Une des cibles privilégiées est alors la troisième enzyme du VIH : l'intégrase.

Quelle est le rôle de l'intégrase ? Elle permet au VIH de couper l'ADN de la cellule infectée et de s'y insérer. L'intégrase est la clé indispensable pour entrer et parasiter les chromosomes du malade. Cette enzyme constitue donc une cible de choix pour bloquer la multiplication du VIH. On s'applique depuis de nombreuses années à bloquer l'intégrase. La recherche d'inhibiteurs a été longue, souvent difficile, mais a finalement conduit au développement clinique de plusieurs anti-intégrase, en particulier le raltegravir.

Récemment, deux essais thérapeutiques identiques⁵, l'un aux Etats-Unis, l'autre en Europe, ont été réalisés afin d'évaluer à grande échelle l'efficacité du raltegravir sur des patients multirésistants aux inhibiteurs de RT et de la protéase virale. Les résultats de ces études ont été publiés au mois de juillet 2008⁶. Ils montrent que lorsque le raltegravir est combiné à d'autres antiviraux qui sont spécialement adaptés à ces patients, il améliore significativement le traitement des malades multirésistants en bloquant la réplication du VIH pendant au minimum 48 semaines.

Les effets du raltegravir sont vraiment spectaculaires car ils sont similaires à ceux observés chez les personnes infectées traitées pour la première fois par des antiviraux. Cela signifie que le combat contre le virus peut de nouveau continuer pour ces gens. De plus, la tolérance est bonne, la plupart des effets indésirables étant modérés.

Toutefois, ce traitement est inefficace avant la 48^e semaine pour environ 27% des personnes traitées. L'analyse des séquences de l'intégrase virale chez ces patients révèle l'existence d'une ou plusieurs mutations associées à la résistance. Ce résultats n'est donc certes pas parfait mais il reste utile à tous car il augmente l'espérance de vie.

Ces résultats justifient que la recherche de nouveaux types de molécules antivirales, même si elle se solde souvent par des échecs, est essentielle à l'amélioration des traitements du SIDA. La perspective d'associations triples d'antirétroviraux agissant sur les trois enzymes-clés du VIH, laisse ainsi espérer le développement de traitements plus efficaces encore.

⁵ Il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique, randomisé, en double aveugle, pour tester pendant 48 semaines le raltegravir sur 345 patients prétraités.

⁶ Numéro 359 daté du 24/7/2008 de la revue scientifique New England Journal of Medicine. Références complètes : [Steigbigel](#) and col, [N Engl J Med](#). 2008 Jul 24;359(4):339-54; Cooper and col, [N Engl J Med](#). 2008 Jul 24;359(4):355-65.