



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

2010

FACULTE DE PHARMACIE

**Deux nouvelles classes thérapeutiques d'antirétroviraux:
inhibiteurs d'intégrase et du corécepteur CCR5**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 07 Mai 2010

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Adeline BALLY**

née le 20 Mars 1984 à Nancy (54)

Membres du Jury

Président : Pr Chantal FINANCE,

PU-PH en Virologie, Faculté de Pharmacie, UHP
Nancy 1 et CHU de Nancy

Juges : Dr Raphaël DUVAL,

Maître de Conférences en Microbiologie Clinique,
Faculté de Pharmacie, UHP Nancy 1

Dr Emmanuelle BOSCHETTI,
Dr Simone WASSOUMBOU,

Pharmacien Hospitalier, CHU de Nancy
Moniteur d'études Cliniques, CHU de Nancy

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2009-2010

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Mobilité ERASMUS et Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine : Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie : Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement : Jean-Michel SIMON
Pharmaceutique Hospitalier

DOYEN HONORAIRE

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Marie-Madeleine GALTEAU

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

**MAITRES DE CONFERENCES
HONORAIRES**

Gérald CATAU

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL.....	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE.....	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE.....	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	Biochimie
Pierre LEROY	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	Chimie thérapeutique
Patrick MENU	Physiologie
Jean-Louis MERLIN	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON	Economie de la santé, législation pharmaceutique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	Parasitologie
Mariette BEAUD	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	Chimie Physique
Cédric BOURA	Physiologie
Jean-Claude CHEVIN	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT	Chimie analytique
Joël COULON.....	Biochimie
Sébastien DADE	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	Chimie analytique
Béatrice DEMORE	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Florence DUMARCAY	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	Hématologie - Génie Biologique
Adel FAIZ	Biophysique-acoustique
Luc FERRARI	Toxicologie
Stéphane GIBAUD	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	Chimie organique
Frédéric JORAND	Santé et environnement

Olivier JOUBERT	Toxicologie, sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	Hématologie biologique
Christophe MERLIN	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU	Pharmacognosie
Maxime MOURER	Pharmacochimie supramoléculaire
Francine PAULUS	Informatique
Christine PERDICAKIS	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	Pharmacologie
Virginie PICHON	Biophysique
Anne SAPIN	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY	Santé publique
Gabriel TROCKLE	Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIQU	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	Sémiologie
--------------------	-------	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	Anglais
--------------------	-------	---------

**Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois
(Pharmacie - Odontologie)**

Anne-Pascale PARRET	Directeur
---------------------	-------	-----------

SERMENT DES APOTHICAires



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A ma Présidente de thèse,

Mme Chantal FINANCE,

Professeur des Universités à la faculté de pharmacie de Nancy,
Pour m'avoir fait l'honneur de diriger et de présider le Jury de cette thèse,
Pour l'attention que vous avez portée à ce travail et pour votre disponibilité.
Que cette thèse soit le témoignage de ma vive reconnaissance.

A mes Juges,

M. Raphaël DUVAL,

Maître de conférences à la faculté de pharmacie de Nancy,
Pour l'intérêt que vous portez à mon travail et pour m'avoir fait l'honneur de
participer à ce jury.
Sincères remerciements.

Mme Emmanuelle BOSCHETTI,

Pharmacien et praticien hospitalier au centre Hospitalo-universitaire de
Brabois,
Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de participer à
ce jury de thèse.
Soyez assuré, Madame, de mon plus profond respect.

Mme Simone WASSOUMBOU,

Moniteur d'études cliniques dans le service des maladies infectieuses au centre
Hospitalo-universitaire de Brabois,
Pour avoir accepter de juger ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond
respect.

A Jérôme (dit « le CHERI »), pour ton soutien et ton énergie qui m'ont portés pendant ces six longues années d'études.

Mais aussi et surtout pour ton amour et tes petites attentions de tous les jours qui me sont si précieuses.

A mes parents, pour votre soutien, vos encouragements, vos conseils et tout ce que vous m'apportez chaque jour.

Que cette page soit l'occasion pour moi de vous témoigner toute ma reconnaissance et tout mon amour.

A Julien, mon grand frère et mon modèle. Pour ton écoute, ton soutien et tes conseils si précieux pour moi.

A mes grands-parents, pour m'avoir transmis leur histoire et leurs expériences qui font ce que je suis aujourd'hui.

A Camille, une super belle-sœur (merci mon frère), pour ta gentillesse et tes encouragements.

A Papi et Mamie Raon, pour toujours dans mon cœur.

A Patrick et Jocelyne, pour votre soutien et vos encouragements.

A mon Aimé, pour notre belle et si précieuse amitié.

Pour tous nos fous rires, tous les bons moments passés ensemble et ceux à venir.
Merci d'être là (« l'hôte »)

A Anaïs (« la Darling »), une formidable rencontre sur les bancs de la fac et depuis une merveilleuse amitié.

Toujours présente quand il le faut, dans les bons comme dans les moments un peu plus difficiles.

Merci pour tout.

A Mathilde, véritable amie depuis de longues années. Beaucoup de moments partagés ensemble que je ne suis pas prête d'oublier et surtout nos soirées du mardi soir.
Merci pour tout et surtout merci d'être là.

A Ludo, Mehdi et Thiebault, pour m'avoir acceptée dans leur « famille ». Pour tous les bons moments passés à vos cotés et pour les nombreux à venir.

A Marie C, Cédou, Brice, Pauline, Julien, Oana, Greg, Hubert et Rico pour tous les super moments passés ensemble.

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxuribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANRS : Agence Nationale de Recherche sur le SIDA

ARN : Acide ribonucléique

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

ATV: Atazanavir

BCR : Récepteur d'antigène des lymphocytes B

CDC: Center for Diseases Control

CMV : Cytomégalovirus

CPA : cellule présentatrice d'antigène

FDA: Food and Drug Administration

FPV : Fosamprénavir

gp : glycoprotéine

HLA : Human Leucocyte Antigen

HRP: Hepatoma Derived Growth Factor Related Proteins

IBD: integrase-binding domain

IL: Interleukine

IFN : Interféron

Ig : Immunoglobuline

IN : intégrase

INTI : Inhibiteur Nucléosidique ou Nucléotidique de la Transcriptase Inverse

INNTI : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

InVs : Institut de Veille Sanitaire

IP : Inhibiteur de la Protéase

kb : kilobase

LB : Lymphocyte B

LEDG: Lens Epithelial Derived Growth Factor

LPV : Lopinavir

LT : Lymphocyte T

LTR: Long Terminal Repeat

MVC: Maraviroc

NK: Natural Killer

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymerase Chain Reaction

RT : Reverse transcriptase

SIDA : Syndrome de l'ImmunoDéficiency Acquise

SK : Sarcome de Kaposi

TAM : Thymidine Analog Mutations

TCR : Récepteur d'antigène des lymphocytes T

TFO : Traitement de fond optimisé

TI : Transcriptase inverse

TO : Traitement optimisé

UGTs : UDP-glucuronosyltransférase

VHB : Virus de l'hépatite B

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VLDL : Very Low Density Lipoprotein

Sommaire

1 Présentation du virus de l'immunodéficience humaine et de la pathologie SIDA: VIH-1	5
1.1 Le virus : VIH-1	6
1.1.1 Classification	6
1.1.2 Structure et organisation génomique.....	7
1.1.2.1 Structure	7
1.1.2.2 Organisation génomique.....	9
1.1.3 Cycle de multiplication viral.....	11
1.1.3.1 Absorption et pénétration du virus dans la cellule hôte.....	11
1.1.3.2 Rétrotranscription et intégration de l'ADN viral	13
1.1.3.3 Transcription et synthèse des protéines virales	13
1.1.4 Tropisme cellulaire	15
1.1.4.1 Définition	15
1.1.4.2 Détermination du tropisme	16
1.2 Epidémiologie	17
1.2.1 Données globales dans le monde	17
1.2.2 En Europe	18
1.2.3 En France	20
1.2.4 Modes de transmission.....	21
1.2.4.1 Transmission sexuelle	21
1.2.4.2 Transmission verticale mère-enfant.....	22
1.2.4.3 Transmission par voie sanguine	24
1.3 Physiopathologie du syndrome d'immunodéficience humaine acquise ou SIDA.....	25
1.3.1 Rappels immunologiques.....	25
1.3.1.1 Les organes lymphoïdes cibles	25
1.3.1.2 Cellules du système immunitaires	26
1.3.1.3 Récepteurs des lymphocytes T et B.....	26
1.3.1.4 Présentation des antigènes aux lymphocytes T	27
1.3.2 Immunopathologie du VIH	28
1.3.2.1 Attaque des LT CD4.....	28
1.3.2.2 Conséquences	29
1.3.3 Manifestations cliniques de l'infection.....	29
1.3.3.1 Stades de l'infection.....	30
1.3.3.2 Classification de la pathologie SIDA	32
2 Antirétroviraux et stratégies thérapeutiques.....	38
2.1 Classes pharmacologiques	39
2.1.1 Inhibant la transcriptase inverse.....	39
2.1.1.1 Les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques (INTI).....	39
2.1.1.2 Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).....	41
2.1.2 Bloquant la protéase ou inhibiteur de protéase	42
2.1.3 Empêchant l'entrée du virus dans la cellule cible.....	43
2.1.3.1 Inhibiteur d'attachement	43
2.1.3.2 Inhibiteur du corécepteur CCR5.....	43
2.1.3.3 Inhibiteur de fusion	44
2.1.4 Inhibant l'intégrase.....	44
2.2 Principaux effets indésirables	44
2.2.1 Syndrome lipodystrophique	44
2.2.2 Risque cardiovasculaire	45
2.2.3 Troubles métaboliques	46
2.2.4 Complications hépatiques	47

2.2.5	Complications osseuses	48
2.2.6	Vieillissement prématûr	48
2.3	Stratégie thérapeutique	49
2.3.1	Les objectifs du traitement	49
2.3.2	Recommandations actuelles	50
2.3.2.1	Quand faut-il débuter le traitement?	50
2.3.2.2	Initiation du traitement	50
2.3.3	Cas particuliers	55
2.3.3.1	La femme enceinte	55
2.3.3.2	L'enfant	56
2.4	Résistance.....	56
2.4.1	Résistance liée à la pharmacologie	57
2.4.1.1	Les analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)	57
2.4.1.2	Les inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI)	57
2.4.1.3	Les inhibiteurs de protéase (IP)	57
2.4.1.4	Les inhibiteurs d'entrée	58
2.4.1.5	Les inhibiteurs d'intégrase	58
2.4.2	Résistance liée à l'individu	59
2.4.2.1	Patients en phase de primo-infection	59
2.4.2.2	Patients chroniquement infectés non traités par antirétroviraux	59
2.4.2.3	Patients traités par traitements antirétroviraux	59
2.4.3	Résistance liée au virus	60
3	Nouvelles molécules sur le marché	61
3.1	Inhibiteurs d'intégrase: Raltégravir (Isentress®)	62
3.1.1	L'intégrase	62
3.1.1.1	Structure de l'intégrase	62
3.1.1.2	Fonction de l'intégrase dans le cycle viral	68
3.1.2	Raltégravir (Isentress®), nouvel inhibiteur d'intégrase	75
3.1.2.1	Présentation	75
3.1.2.2	Propriétés pharmacodynamiques	75
3.1.2.3	Propriétés pharmacocinétiques	80
3.1.2.4	Recommandations d'utilisation	84
3.2	Inhibiteur du corécepteur CCR5	86
3.2.1	Le corécepteur CCR5	86
3.2.1.1	Découverte du corécepteur CCR5	86
3.2.1.2	Structure du corécepteur	88
3.2.1.3	Mécanisme d'action des antagonistes des CCR5	89
3.2.2	Caractéristiques d'une molécule ciblant le corécepteur CCR5	91
3.2.2.1	Formule chimique développée du maraviroc	91
3.2.2.2	Propriétés physiques de la molécule	92
3.2.2.3	Propriétés pharmacocinétiques	92
3.2.3	Conséquences possibles du MVC	95
3.2.3.1	Tolérance et effets secondaires du traitement par MVC	95
3.2.3.2	Changement de tropisme et résistance des souches R5 au anti-CCR5	96
3.2.3.3	La stratégie thérapeutique	97
3.2.4	Conseils du pharmacien pour la délivrance du MVC	98
4	Etudes cliniques et résultats	99
4.1	Résultats d'études : Isentress® (raltégravir)	100
4.1.1	Résultats des études sur patient en échec thérapeutique	100
4.1.1.1	Etude MK005	100
4.1.1.2	Essai de phase III : études BENCHMRK1 et BENCHMRK2	103
4.1.1.3	Essai TRIO	108
4.1.2	Essais sur patients naïfs de traitement antirétroviral	110
4.1.2.1	Etude de phase II : essai 004	110
4.1.2.2	Etude STARTMRK	113
4.2	Au sujet du maraviroc	115

4.2.1	Essais sur patients naïfs de traitement antirétroviral	115
4.2.1.1	Etudes de phase II en monothérapie: A4001007 et A4001015	115
4.2.1.2	Etude MERIT	117
4.2.1.3	Essai MERIT ES	119
4.2.2	Essai sur patients prétraités par traitement antirétroviral : Essai MOTIVATE 1 et 2	120
4.2.2.1	Présentation de l'étude	120
4.2.2.2	Résultats des études	121
4.2.3	Etude chez les patients prétraités à tropisme double ou mixte (A4001029)	124
4.2.3.1	Présentation de l'étude	124
4.2.3.2	Résultats de l'étude	124
4.3	Conclusion sur les données d'efficacité et de tolérance	124
	CONCLUSION	126

Introduction

Plus de 25 ans après la découverte du virus de l'immunodéficience humaine 1 ou VIH-1 et du début de l'épidémie, la prise en charge de l'infection reste un problème difficile à maîtriser et en constante évolution.

Alors que l'infection par le VIH-1 était constamment mortelle jusqu'en 1990, l'apparition de nouvelles molécules et stratégies thérapeutiques, permettent actuellement la survie prolongée des patients infectés.

Cependant les molécules antirétrovirales actives contre le virus du SIDA ne permettent pas l'éradication du virus et leur efficacité reste inconstante en raison des difficultés d'adhésion aux traitements, de leur toxicité et de la possibilité d'émergence de virus résistants.

Le raltégravir (Isentress®), premier inhibiteur d'intégrase et le maraviroc (Celsentri®), premier inhibiteur du corécepteur CCR5 sont les premiers composés de deux nouvelles classes thérapeutiques d'antirétroviraux. En effet ces molécules ciblent deux éléments clés du cycle de multiplication virale et permettent ainsi de contourner le problème d'émergence de résistance qui apparaît avec d'autres molécules plus anciennes.

Dans un premier temps nous rappellerons quelques données d'ensemble concernant le virus VIH-1 et l'infection qu'il engendre. Dans un second temps, nous évoquerons les molécules antirétrovirales existantes ainsi que les différentes stratégies thérapeutiques actuellement validées pour le traitement des infections à VIH.

Enfin nous aborderons l'étude des deux nouvelles molécules, le raltégravir et le maraviroc ainsi que les différentes études cliniques réalisées depuis leur découverte.

1 Présentation du virus de l'immunodéficience humaine et de la pathologie SIDA: VIH-1

Dans cette première partie, nous présenterons de façon détaillée le virus VIH-1 et notamment sa place dans la classification générale, sa structure et son cycle de multiplication virale.

Dans une seconde partie, nous détaillerons quelques données épidémiologiques de l'infection à VIH-1 dans le monde, en Europe et en France et nous nous intéresserons aux différents modes de contamination du virus.

Enfin la troisième partie abordera quelques généralités immunologiques ainsi que les différents stades de l'évolution de l'infection à VIH-1.

1.1 *Le virus : VIH-1*

La première description du virus VIH-1 fut publiée en 1983 dans la revue *Science* et à cette époque le lien de causalité entre ce virus et la pathologie « SIDA » n'était pas encore établi.

1.1.1 Classification

Les virus de l'immunodéficience humaine ou VIH appartiennent tous à une seule famille, celle des *Retroviridae* et au genre *Lentivirus* (Huraux JM *et al* 2003).

Trois sous familles sont différenciées en fonction des critères morphologiques et /ou phylogénétiques de la transcriptase inverse (TI), enzyme indispensable à leur réplication.

Tout d'abord les oncovirus HTLV ou Human T-Cell Leukemia Virus et STLV ou Simian T-Cell Leukemia virus qui sont généralement associés à des tumeurs et à des leucémies.

La deuxième sous famille est celle des spumavirus identifiés chez de nombreux mammifères mais associés à aucune pathologie connue chez l'être humain.

Enfin troisième sous famille, celle des lentivirus qui englobe l'ensemble des virus de l'immunodéficience humaine. Les conséquences d'une infection par les VIH sont généralement des maladies chroniques à évolution lente.

Les virus de l'immunodéficience humaine sont classés en deux sous types: le virus de l'immunodéficience humaine 1 ou VIH-1 et le virus de l'immunodéficience humaine 2 ou VIH-2.

Pour notre part nous nous intéresserons uniquement au VIH-1, virus présent chez l'homme et responsable du syndrome d'immunodéficience acquise ou SIDA.

1.1.2 Structure et organisation génomique

Les virus de l'immunodéficience humaine se définissent comme des particules de 80 à 120 nm de diamètre (Vézinet F *et al* 2000).

1.1.2.1 Structure

Le VIH-1 (figure n°1) est formé d'une enveloppe virale constituée d'une double couche lipidique, dans laquelle sont insérées des glycoprotéines d'enveloppe (gp) et notamment les glycoprotéines 41 et 120 (en référence à leur masse moléculaire) faisant saillie à l'extérieur de la cellule et permettant la fixation du virus sur le récepteur.

Sur la face interne de l'enveloppe se trouve une matrice qui entoure la capsidé virale, contenant à la fois le génome et certaines enzymes.

La nucléocapsidé est constituée de l'ARN viral et de la capsidé. Elle est dense, excentrée, en forme de trapèze ou de barreau et est constituée de core cylindrique, d'enzymes de réplication virale et d'un génome diploïde.

En effet ce génome est constitué de deux molécules d'ARN identiques associées à une enzyme, la reverse transcriptase (RT).

Enfin, une protéine de matrice est située entre le core et l'enveloppe.

Les deux caractéristiques morphologiques principales des Lentivirus sont le core excentré tronculaire et l'enveloppe munie de spicules.

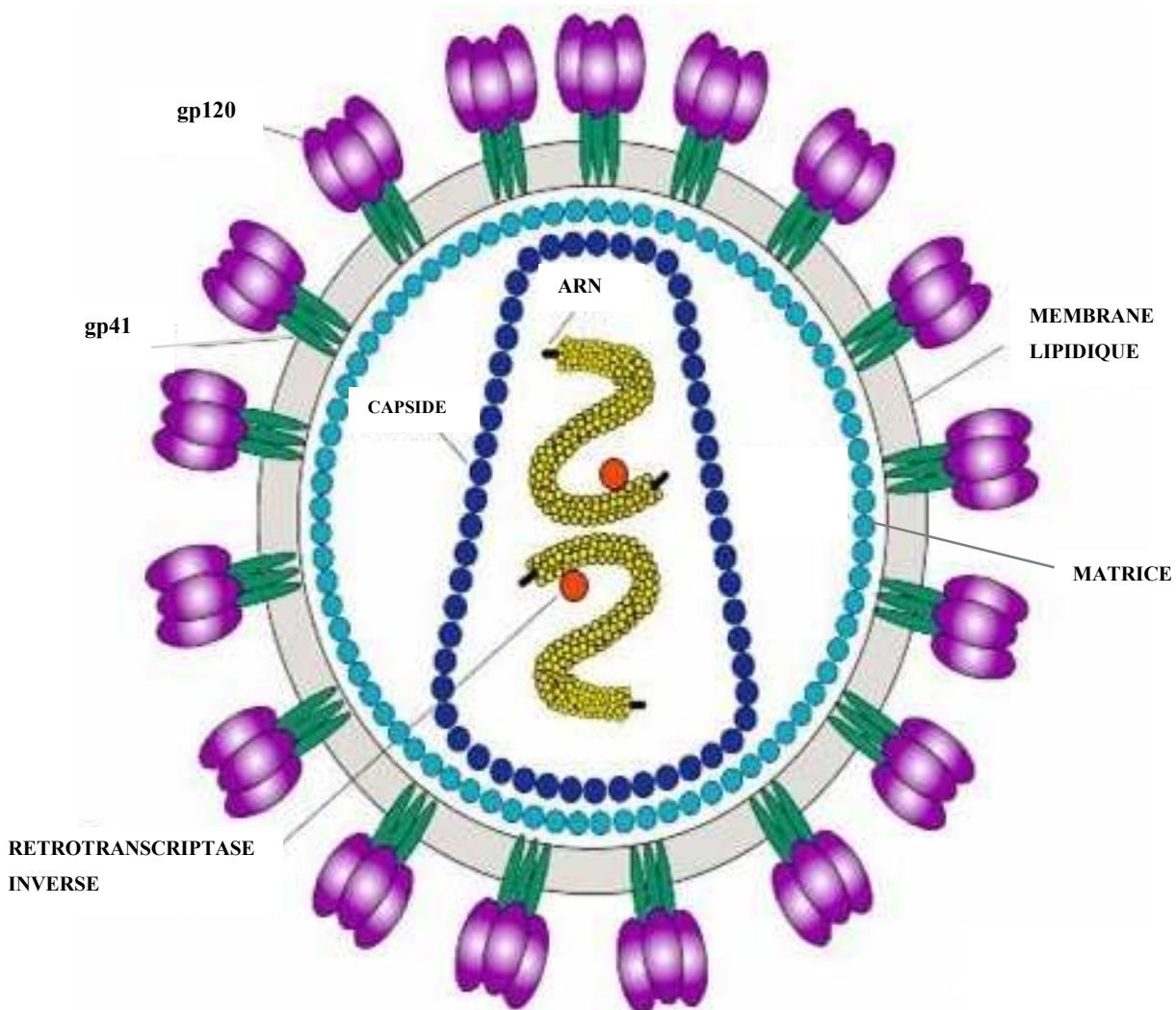


Figure n°1 : Structure du virus de l'immunodéficience humaine ou VIH

<http://www.stanford.edu/group/virus/retro/2005gongishmail/hiv1.jpg>

1.1.2.2 **Organisation génomique**

Le génome viral mesure environ 9,6 kb et est constitué de deux copies d'ARN (figure n°2) simple brin de masse moléculaire élevée, à polarité positive et d'au moins trois régions appelées *gag*, *pol* et *env* (Huraux JM *et al* 2003).

Une séquence de nucléotides répétés appelée Long Terminal Repeat ou LTR est retrouvée de chaque côté du brin d'ADN. Ce long segment terminal permet l'intégration du provirus dans le génome de la cellule hôte.

Cette séquence joue un rôle essentiel dans la réplication virale et notamment dans la phase d'intégration du virus ainsi que dans la phase de transcription.

De plus il existe dans la composition de cet ADN, trois gènes codant trois protéines de structure du virus. Les gènes *gag*, *pol* et *env* codent respectivement la production de protéines internes, d'enzymes virales et de glycoprotéines se trouvant au niveau de l'enveloppe. (Vézinet F *et al* 2000)

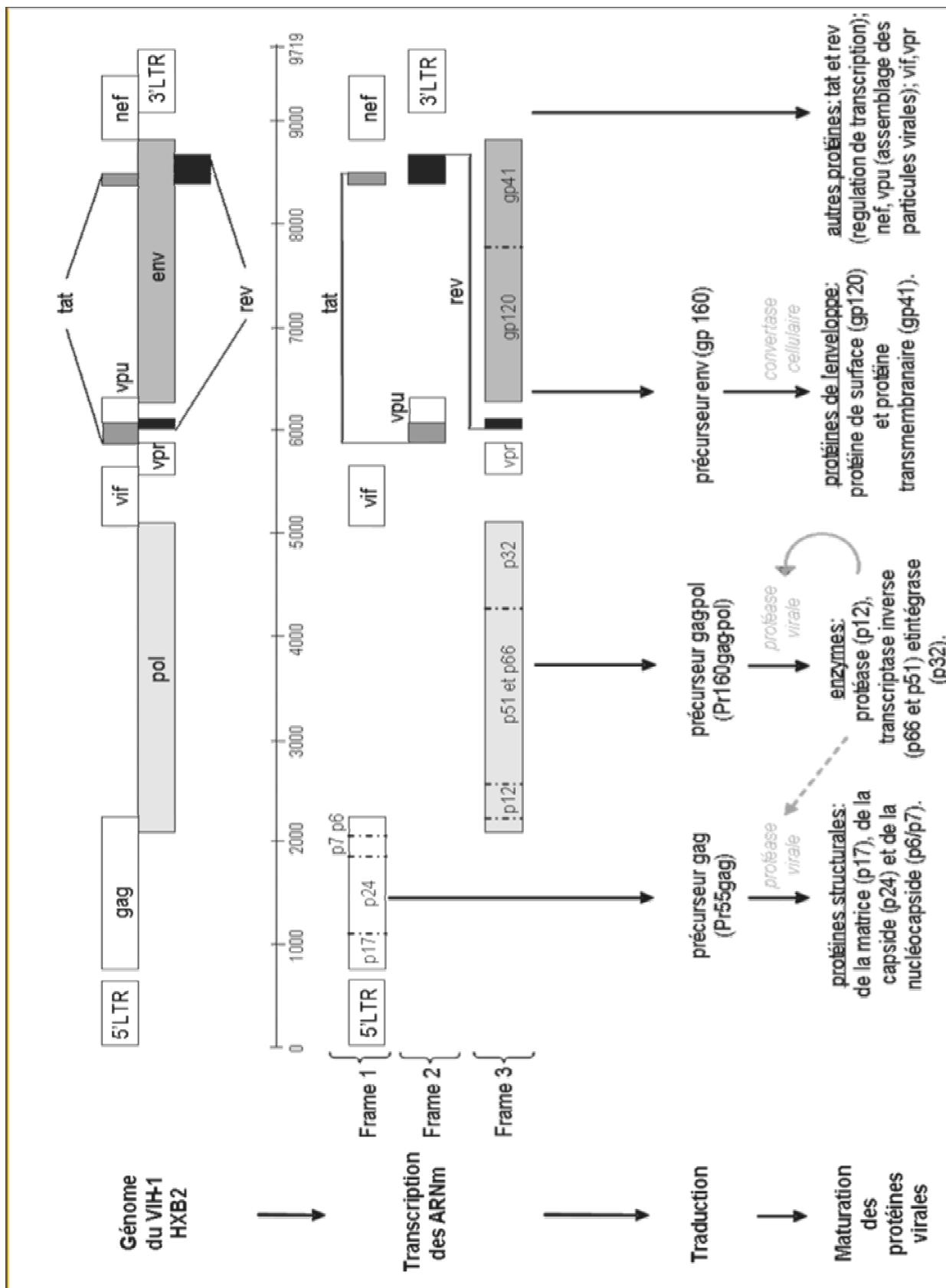


Figure n°2 : Organisation génomique du VIH

1.1.3 Cycle de multiplication viral

Trois phases successives constituent le cycle de multiplication viral du VIH-1.

La première étape est l'absorption et la pénétration du virus dans la cellule hôte.

L'étape de rétrotranscription est la seconde étape et elle permet la synthèse de l'ADN viral, qui sera ensuite intégré dans le génome de la cellule hôte.

La dernière étape du cycle de multiplication du virus aboutit à la transcription et à la synthèse de protéines virales qui constitueront de nouveaux virions et qui donneront naissance à de nouvelles particules virales.

1.1.3.1 Absorption et pénétration du virus dans la cellule hôte

Le virus s'attache à un récepteur spécifique (figure n°3), la molécule CD4, appartenant à la superfamille des immunoglobulines (Ig) constituée de quatre boucles extra cellulaires.

Le virus et plus particulièrement la glycoprotéine d'enveloppe, gp 120, reconnaît certaines molécules de surface cellulaire, aussi appelées récepteur ou corécepteur du virus.

L'affinité s'établit entre le domaine extracellulaire V1 de la molécule CD4 et la partie non variable C3 terminale de la glycoprotéine de surface gp120 (Brun-Vézinet F *et al* 2000, Girard JM *et al* 2007).

Suite à la fixation du virus, il se produit un changement conformationnel de la glycoprotéine gp 120, dû à un clivage protéolytique de la boucle V3 de la glycoprotéine de surface par des protéases.

Grâce à ce changement conformationnel le virus peut ainsi reconnaître certaines protéines cellulaires de surface telles que les corécepteurs CXCR4 et CCR5.

La fonction première de ces corécepteurs est d'identifier les molécules solubles connues sous le nom de chimiokines.

Cependant il a été mis en évidence que toutes les souches virales n'utilisaient pas le même corécepteur. Ainsi, les souches qui utilisent le corécepteur CXCR4 sont appelées X4 et celles qui utilisent le récepteur CCR5 sont dénommées R5. Les souches X4 émergent plus tardivement au cours de l'infection que les souches R5.

D'autres récepteurs à chimiokines présents dans cette première étape du cycle ont été décrits, ce sont notamment CCR1, CCR2b, CCR3 et Bonzo.

Suite à la reconnaissance des corécepteurs de surface, des modifications de la glycoprotéine

gp 141 du virus se produisent et permettent ainsi l'insertion d'un peptide de fusion.
L'ensemble aboutit à la fusion des membranes cellulaire et virale.

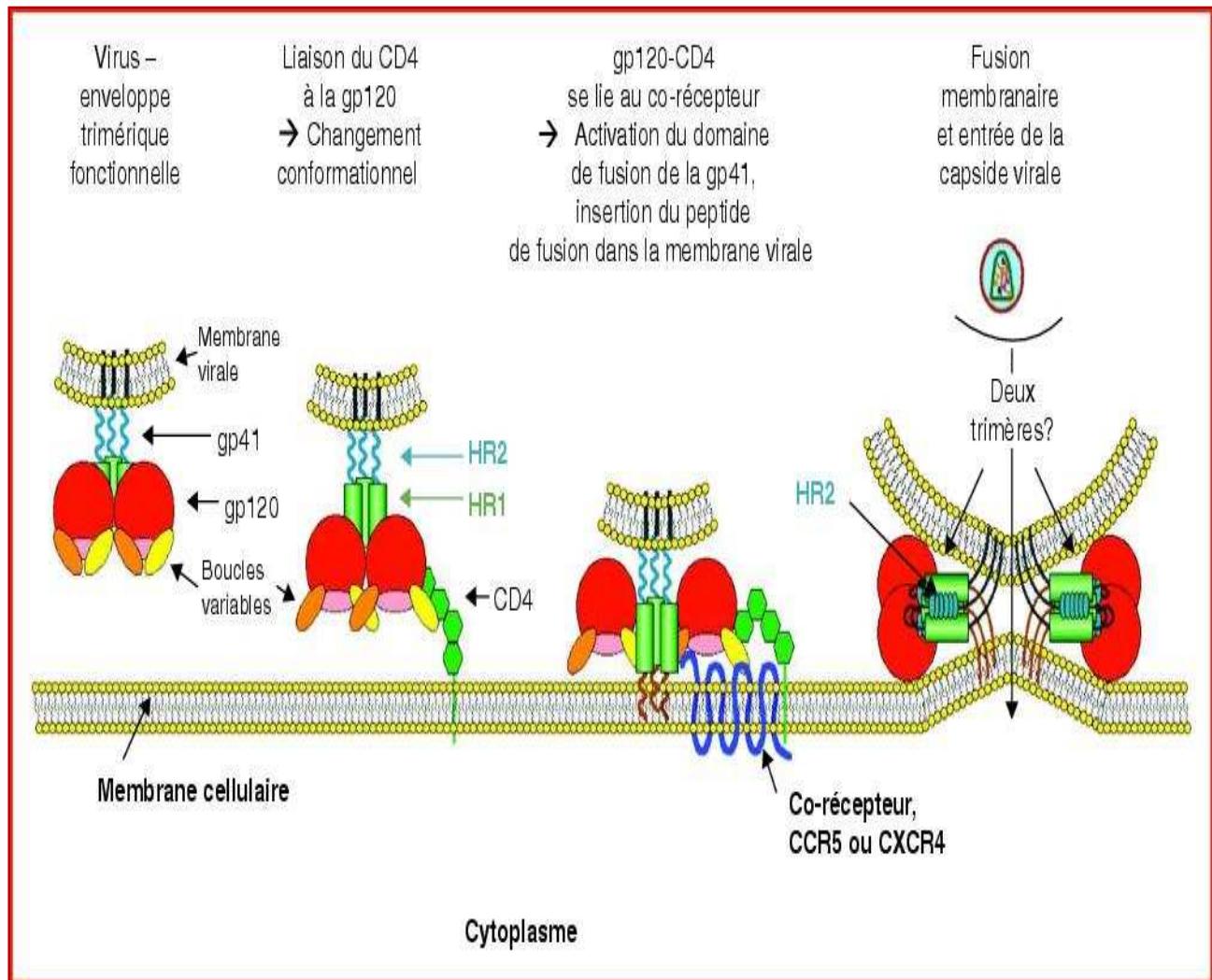


Figure n°3 : Entrée du VIH dans la cellule hôte

http://www.john-libbey-eurotext.fr/en/revues/bio_rech/vir/e-docs/00/04/14/7D/article.phtml?fichier=images.htm

1.1.3.2 Rétrotranscription et intégration de l'ADN viral

Une fois le virus dans la cellule hôte, la synthèse de l'ADN viral peut débuter.

Cette synthèse résulte de la transcription de l'ARN viral grâce à une enzyme spécifique du virus: la transcriptase inverse (TI) ou reverse transcriptase (RT) (Girard PM *et al* 2007).

La transcriptase inverse est une ADN polymérase ADN dépendante, ayant pour rôle de copier l'ARN viral en ADN double brin capable de s'intégrer dans le génome de la cellule hôte.

Cette dernière étape est dépendante d'une seconde enzyme nommée intégrase.

1.1.3.3 Transcription et synthèse des protéines virales

Suite à l'intégration de l'ADN proviral dans le génome cellulaire (figure n°4), il se produit l'étape de transformation de l'ADN viral en ARN messager. Ceci s'effectue sous le contrôle d'une troisième enzyme, la polymérase II appartenant à la cellule hôte.

Les premiers ARN messagers transcrits codent certains gènes régulateurs et notamment les gènes *tat*, *rev* et *nef*.

La régulation de cette synthèse est sous le contrôle de la protéine *tat*. En effet, la protéine *tat* active la réplication virale en interagissant avec l'ARN messager de la région TAR, située juste en aval du site de démarrage de la transcription et en présence de facteurs cellulaires.

Le gène *nef*, quant à lui, régule négativement la réplication virale en interagissant avec des séquences régulatrices négatives situées en amont du site de fixation de l'ARN polymérase II cellulaire.

Ce système permet une expression virale équilibrée car une activité trop intense de la protéine *tat* aboutirait à la destruction de la cellule hôte.

L'ARN messager migre alors du noyau vers le cytoplasme de la cellule. Cette étape de migration est sous le contrôle de la protéine *rev* et permet le passage à la seconde étape de réplication.

Les protéines de structure sont synthétisées à partir de deux types d'ARN messager viraux. Les premiers ARN messagers codent les gènes *gag-pol* et sont ensuite traduits en polyprotéines.

Ces polyprotéines sont par la suite clivées en protéines internes et enzymes sous le contrôle d'une protéase virale lors du bourgeonnement du virus hors de la cellule hôte.

Le second ARN messager code le gène *env* et est traduit, grâce aux polyribosomes cellulaires, en glycoprotéines et notamment en glycoprotéines gp120 et gp141.

La synthèse des protéines est suivie de la dimérisation et de l'encapsidation de l'ARN viral.

La fin du cycle de réplication aboutit à la libération par bourgeonnement et à la formation de nouvelles particules virales dans le milieu extra cellulaire, capables d'infecter de nouvelles cibles.

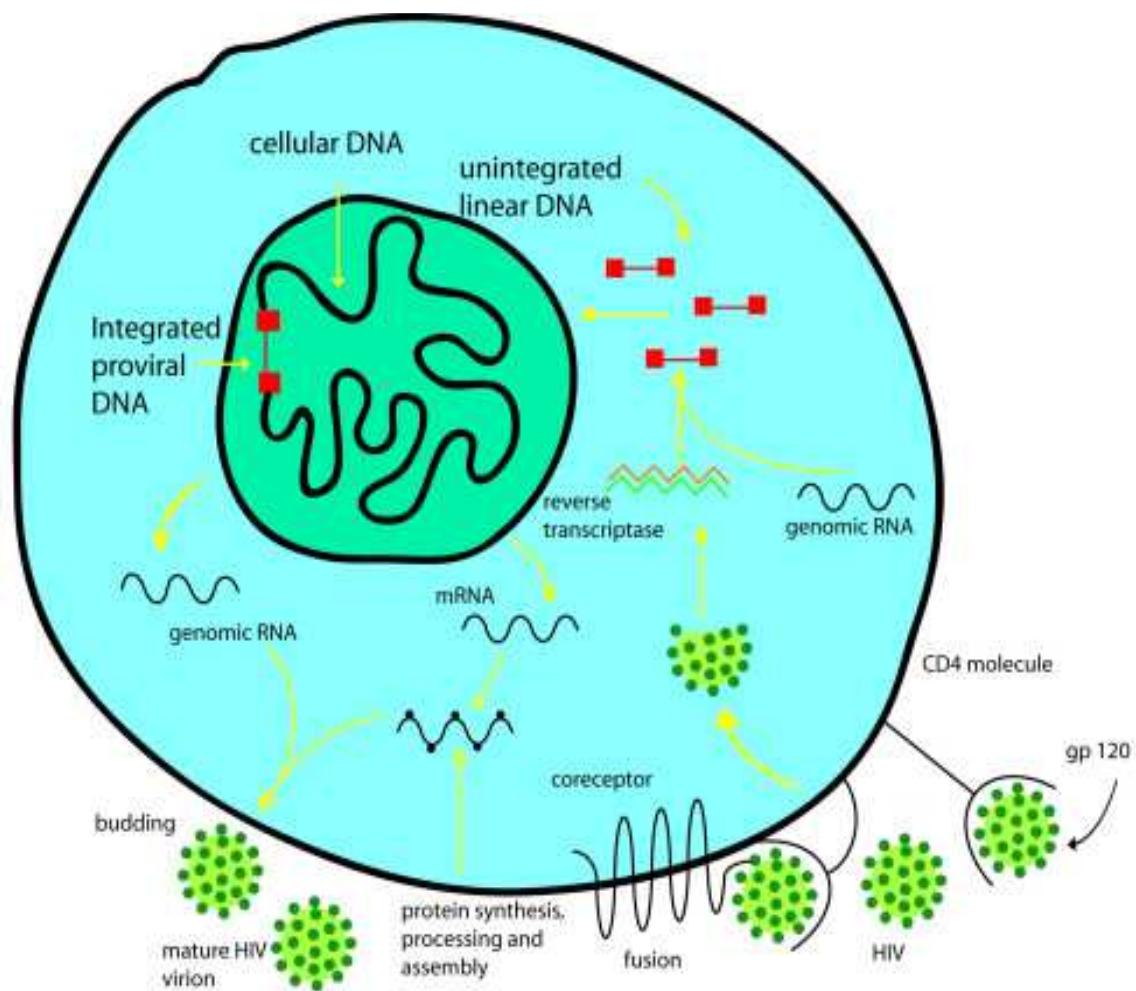


Figure n°4 : Cycle de multiplication viral

Wainberg MA and Jeang KT 2008

1.1.4 Tropisme cellulaire

1.1.4.1 Définition

La définition actuelle du tropisme cellulaire dans le contexte du VIH 1 désigne le type de corécepteurs utilisés par ce dernier pour pénétrer dans la cellule hôte humaine CD4+.

Avant la découverte de ces corécepteurs, trois autres classifications ont défini le tropisme cellulaire du VIH-1 (Soulié C and Calvez V 2008).

La première définition était basée sur les effets cytopathogènes engendrés par le virus sur les cellules sanguines à noyau unique. On distinguait alors les virus capables d'induire, en culture, des cellules géantes multinucléées ou syncitia (SI) et ceux qui n'en étaient pas capables (NSI).

La seconde définition concernait le taux et la vitesse de reproduction virale. Les virus à réplication lente étaient désignés Slow/low ou SI et ceux à réplication rapide, RH ou Rapid/High (Fenyö EM *et al* 1988).

La troisième classification définissait le virus en fonction du type cellulaire dans lequel le virus se répliquait. Le virus se répliquait soit dans les macrophages ou souches M-tropiques soit dans les lymphocytes T CD4+ (souches T-tropiques).

La classification actuelle date de 1996, année durant laquelle les corécepteurs ont été découverts.

Selon le type de corécepteur utilisés (CCR5 et /ou CXCR4), trois types de virus peuvent être distingués :

- les virus à tropisme CCR5 ou R5, le VIH-1 utilise uniquement le corécepteur CCR5 pour pénétrer dans la cellule et est incapable d'utiliser le corécepteur CXCR4.
- les virus à tropisme double ou D: le VIH-1 utilise le corécepteur CCR5 ou CXCR4.
- les virus à tropisme mixte ou M comprennent dans une population virale, un mélange de virus à tropisme CCR5, CXCR4 et/ou à tropisme double.

Néanmoins, l'utilisation du corécepteur CCR5 par le VIH-1 prédomine tout au long de l'infection.

1.1.4.2 Détermination du tropisme

Les tests de tropisme actuellement plébiscités sont des tests phénotypiques recombinants qui permettent de déterminer le tropisme CCR5, D ou M en cause dans l'infection à VIH pour chaque individu.

Le test de détermination du tropisme est indispensable lors de la mise en place d'un traitement par un inhibiteur du corécepteur CCR5, efficace uniquement sur le virus de type R5.

Cependant les tests actuellement disponibles et notamment le test Trofile® commercialisé par Monogram Bioscience restent techniquement complexes et longs à réaliser.

La première étape consiste à isoler et à amplifier par PCR (Polymerase Chain Reaction) certains gènes d'enveloppe de la souche à tester provenant du plasma sanguin du patient. La partie du génome codant le gène *env* est alors insérée dans un vecteur d'expression génomique du VIH-1 contenant à la place du gène de l'enveloppe, un gène codant la luciférase. La luciférase ou gène « *luc* » est utilisé comme marqueur en biologie moléculaire et catalyse l'oxydation de la luciférine. Le pseudo-virus contient à la fois les protéines d'enveloppe des virus présents dans le plasma du patient et le gène « *luc* », marqueur indispensable.

Il est ensuite transfété dans des lignées de cellules hôtes exprimant les récepteurs CD4 et les corécepteurs CCR5 ou CXCR4.

Si le virus réussit à infecter la cellule hôte et à reconnaître le corécepteur, la luciférase s'exprime. En effet elle émet un signal lumineux qui se mesure en unité de lumière relative ou RLU.

En parallèle, une lignée de cellules témoins est mise en culture afin de déterminer un bruit de fond. Un RLU supérieur au bruit de fond est le signe d'une infection.

Ce test est utile à la fois pour déterminer le tropisme viral mais aussi pour suivre l'évolution du tropisme viral au cours du traitement (Emile C 2009).

Les limites de ce test sont liées à l'envoi du prélèvement aux États-Unis et au délai de rendu des résultats.

Par ailleurs son efficacité n'est pas satisfaisante et un fort taux de tropisme indéterminé est enregistré, excluant ainsi l'utilisation du maraviroc.

Le développement de cette nouvelle classe d'antirétroviraux oriente la recherche vers d'autres tests basés sur le séquençage de la boucle V3 de la glycoprotéine d'enveloppe gp120 (Agence Nationale de Recherche sur le Sida).

1.2 Epidémiologie

1.2.1 Données globales dans le monde

D'après le rapport d'Onusida 2008, le nombre de personnes infectées par le VIH dans le monde tend à augmenter année après année même si la prévalence, quant à elle, se stabilise autour de 0,8 % (Anglaret X 2008).

Le nombre de nouvelles infections en 2008 est estimé à 2,7 millions et 45 % d'entre elles s'observent chez les jeunes entre 15 et 24 ans.

Le SIDA touche 31,3 millions d'adultes et 2,1 millions d'enfants dans le monde en 2008 (figure n°5).

Parmi le nombre de personnes infectées par le virus dans le monde, les femmes représentent la moitié d'entre elles.

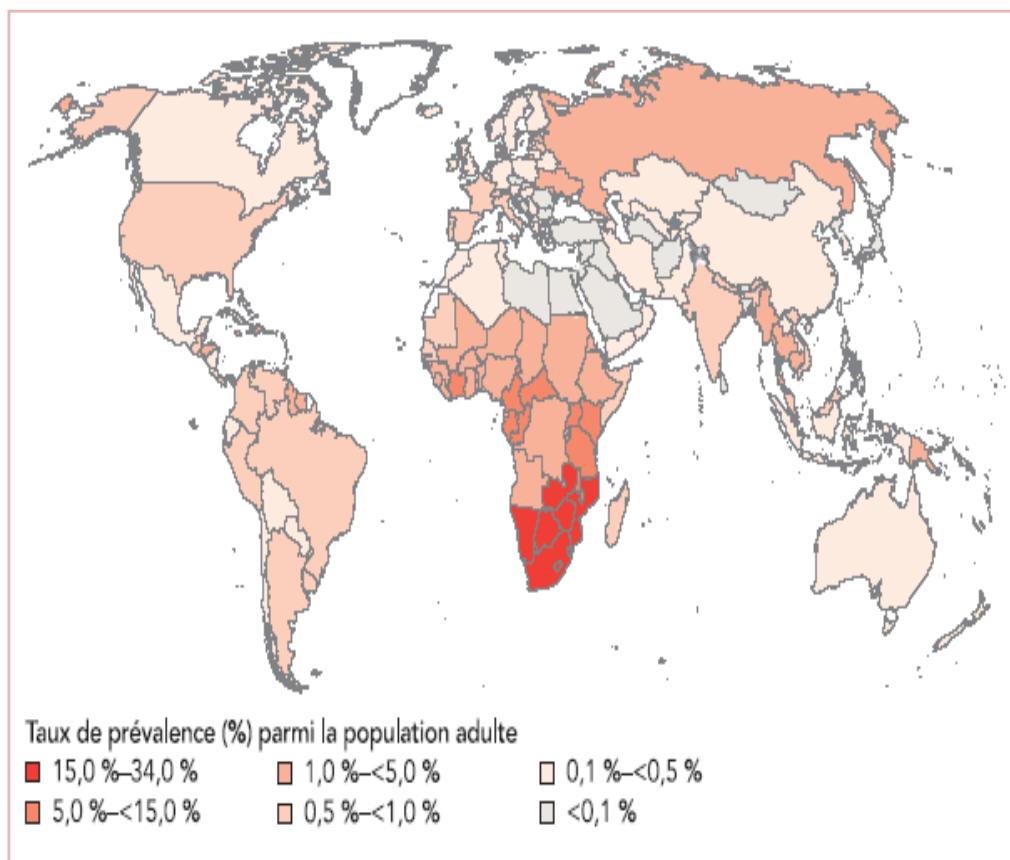


Figure n°5 : Infection à VIH en 2008: un aperçu mondial

<http://www.greenfacts.org/fr/sida/figtableboxes/figure-2.4.htm>

Le continent le plus touché par la pandémie reste l'Afrique Sub-saharienne qui héberge les deux tiers des personnes infectées par le VIH, soit environ 67% du total des personnes. Cependant une diminution sensible ou tout au moins une stabilisation du nombre de personnes infectées dans les différents pays d'Afrique sub-saharienne a pu être observée.

En Afrique australe, les diminutions des infections à VIH sont frappantes particulièrement au Zimbabwe.

La prévalence de l'infection à VIH, hors Afrique Sub-saharienne, ne dépasse pas 1% de la population dans aucun autre pays au monde sauf aux Caraïbes.

En dehors du continent Africain, la région Europe de l'Est/Asie centrale est la région la plus touchée par l'infection avec une prévalence de 0,8 % chez l'adulte et l'Asie du Sud/Sud-est héberge le nombre le plus élevé de personnes infectées (4,1 millions d'adultes atteints).

Le SIDA reste une des premières causes mondiales de décès et notamment chez l'adulte jeune. Il a causé en 2007 la mort de 1,8 millions d'adultes.

1.2.2 En Europe

En Europe, 27259 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2006 parmi les vingt huit pays de l'Union Européenne.

Ceci représente un taux de 67,7 cas par millions d'habitants.

La France et le Royaume-Uni ont déclaré la majorité des cas et représentent à eux deux 53 % des cas au sein de l'Union Européenne (Costagliola D 2008).

L'Estonie et le Portugal sont les régions les plus fortement infectées tandis que la Slovaquie et la Hongrie ont le taux d'infection le plus faible d'Europe (Figure n°6).

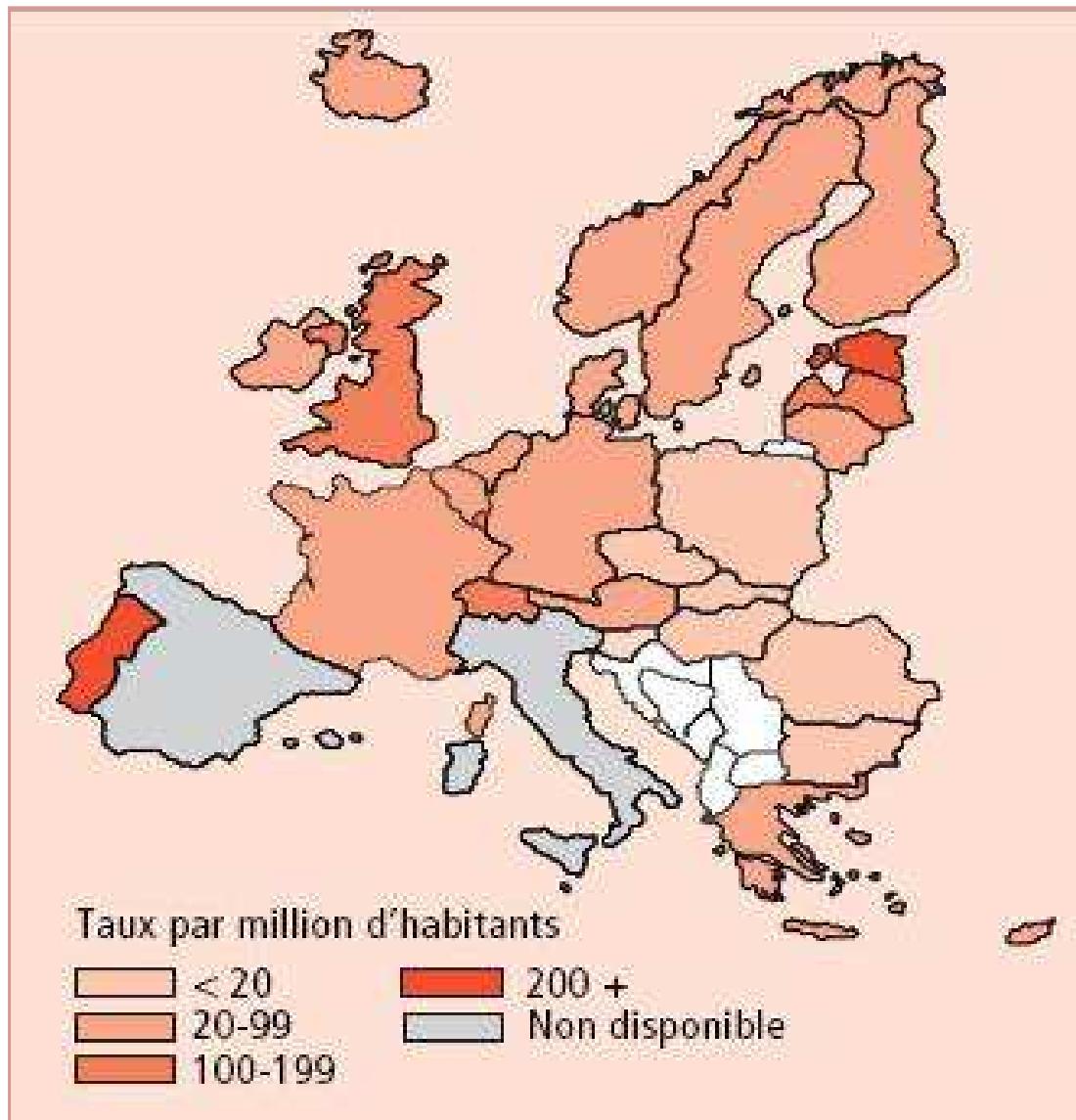


Figure n°6 : Taux de cas de séropositivité diagnostiqués en 2006 par millions d'habitants en Europe

<http://inrp.fr/epidemiologie-de-linfection-a-vih-en-europe>

1.2.3 En France

D'après les données de l'institut de veille sanitaire (InVs) du 31 Décembre 2008, 64292 cas d'infections VIH ont été notifiés depuis le début de l'épidémie en France (figure n°7).

Le nombre de nouveaux cas diagnostiqués en 2006 est en diminution par rapport aux années précédentes. En effet 6500 nouveaux cas ont été notifiés en 2008 contre 7000 en 2004 et 6700 en 2005. Ces estimations sont obtenues à partir des données de notification obligatoire du VIH et du nombre de sérologies positives confirmées dans chaque laboratoire.

Cependant il ne faut pas confondre le nombre de nouveaux cas diagnostiqués et le nombre de nouvelles infections. Par exemple en 2006 seuls 23% des cas diagnostiqués sont des infections récentes c'est-à-dire de moins de six mois. En termes de nouveaux diagnostics rapportés à la population, les disparités régionales persistent avec un taux de découverte qui s'échelonne de 24 à 75 par millions d'habitants. Le nombre de décès annuel est stable à 1700. La majorité des infections sont transmises par rapport hétérosexuel et le nombre d'infections est très élevé dans les populations de nationalité étrangère vivant en France.

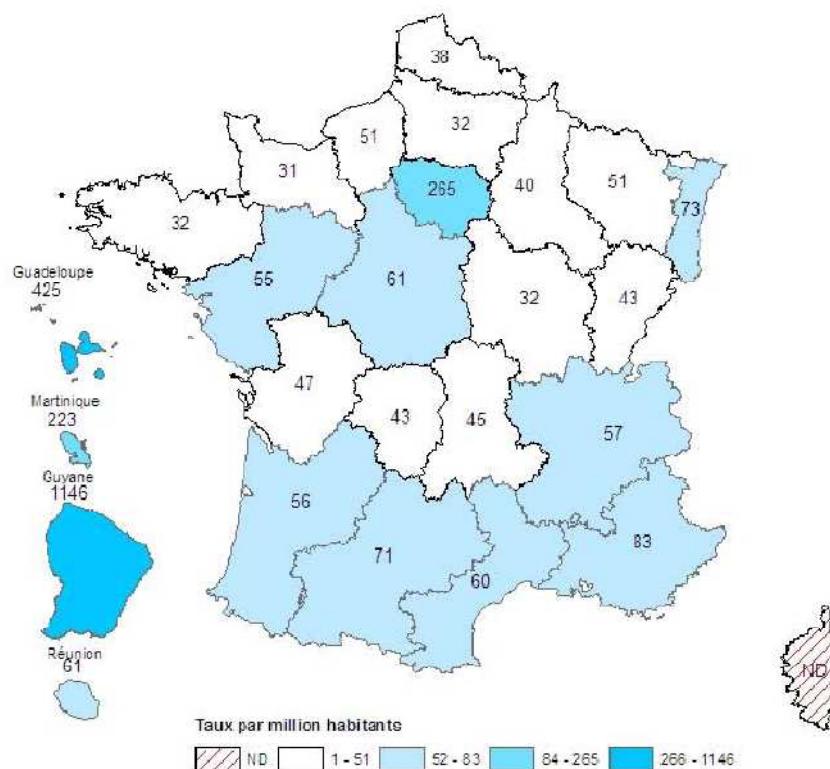


Figure n°7: Taux de cas de séropositivité diagnostiqués en France en 2008 (millions d'habitant)

InVs, Juin 2007

1.2.4 Modes de transmission

Le VIH-1 est présent dans l'ensemble des fluides corporels, c'est pourquoi trois principaux modes de transmission sont observés:

- la transmission sexuelle
- la transmission verticale mère-enfant
- la transmission par voie sanguine

1.2.4.1 Transmission sexuelle

Le mode de contamination le plus fréquent par le virus du SIDA reste la voie sexuelle. En effet tout rapport sexuel non protégé qu'il soit homosexuel ou hétérosexuel peut transmettre le virus, même si tous les rapports ne sont pas contaminants.

Cette transmission se fait par l'intermédiaire des muqueuses génitales, rectales et buccales.

Le type de rapport sexuel induit la probabilité plus ou moins grande d'être contaminé par le virus (Tableau I) (Lefrère J.J, 1996).

Tableau I : Risque d'infection par le VIH en fonction du type de rapport sexuel

http://www.aei.fr/sfls/diaporamas/2008/laos/connaissances/transmission_vih.ppt

Type de rapport sexuel	Risque d'infection estimé, suite à un rapport unique
<i>Rapport anal réceptif</i>	0,06% à 3,2%
<i>Transmission homme-femme</i> <i>Rapport réceptif</i>	0,05% à 0,15%
<i>Transmission femme-homme</i> <i>Rapport insertif</i>	0,03% à 0,09%

Le risque de contamination est plus important si le rapport a lieu pendant la période de menstruations, s'il existe des lésions de la muqueuse vaginale ou s'il y a des saignements pendant le rapport.

1.2.4.2 **Transmission verticale mère-enfant**

La transmission du virus à l'enfant peut se faire *in utero* (dans les semaines qui précèdent l'accouchement), au moment de l'accouchement et en période post-natale en cas d'allaitement maternel (Tableau II).

Cependant la période de transmission la plus à risque est au moment de l'accouchement. En effet le virus est transmis dans un tiers des cas en fin de grossesse et dans deux tiers des cas au moment de l'accouchement.

La transmission au cours du premier ou du second trimestre reste exceptionnelle.

Plusieurs mécanismes peuvent engendrer la transmission du virus au fœtus :

- l'exposition du fœtus ou du nouveau-né lors de son passage dans les voies génitales.
- le passage de particules virales à travers la barrière trophoblastique ou micro transfusion du fœtus lors de l'accouchement.
- la voie orale en cas d'allaitement.

La mise en place d'un traitement antirétroviral pendant la grossesse reste un élément important quant à la transmission du virus au fœtus. En effet en l'absence d'un traitement antirétroviral, le taux de transmission mère-enfant est de l'ordre de 20 à 25 % et sous traitement de moins de 2%.

Le risque de transmission dépend aussi de l'état immunovirologique de la mère avec un risque deux fois plus élevé si la charge virale est supérieure à 10 000 copies / mL de sang.

Le risque est variable en fonction des différents évènements survenant pendant la grossesse.

Tableau II : Principaux facteurs de risque de transmission mère-enfant du VIH,
en dehors des aspects thérapeutiques (Girard JM et al 2007)

Facteurs maternels	<ul style="list-style-type: none">- Charge virale plasmatique élevée- Déficit immunitaire (lymphocyte CD4 bas)- Symptômes cliniques liés au VIH
Facteurs viraux	Virus VIH-1 (vs VIH-2)
Facteurs foetaux	<ul style="list-style-type: none">- Génétique (HLA, CCR-5)- Sexe féminin- Hypotrophie
Facteurs placentaires	Chorioamniotite bactérienne ou parasitaire
Facteurs obstétricaux	<ul style="list-style-type: none">- Rupture prématurée des membranes- Accouchement prématuré- Infection génitale, IST- Gestes invasifs- Voie basse (versus césarienne programmée)
Allaitement maternels	<ul style="list-style-type: none">- État maternel (SIDA, charge virale plasmatique, CD4)- Charge virale élevée dans le lait- Mastite

1.2.4.3 **Transmission par voie sanguine**

La transmission par voie sanguine inclut la transfusion sanguine, les usagers de drogues par voie intraveineuse et les professionnels de santé pour lesquels le risque d'accidents d'exposition au sang est possible.

Depuis la recherche systématique d'anticorps anti-VIH dans chaque don de sang, le nombre de contaminations transfusionnelles est devenu plus exceptionnelle.

De plus le nombre de contaminations chez les usagers de drogues diminue grâce à l'accès gratuit de seringues stériles qui permet de prévenir la survenue des contaminations ou surcontaminations par le virus du SIDA.

Actuellement ce mode de contamination représente 2 % des nouvelles infections en France.

La probabilité d'être contaminé après un accident d'exposition au sang dépend de différents paramètres:

- le stade clinique, la charge virale, le traitement antirétroviral du sujet contaminant
- la profondeur de la blessure, le type d'aiguille, le diamètre de l'aiguille
- le port de gants ou non du soignant, la prise d'une prophylaxie médicamenteuse

La mise en place de mesures de protection et notamment le traitement antirétroviral est indispensable.

1.3 Physiopathologie du syndrome d'immunodéficience humaine acquise ou SIDA

1.3.1 Rappels immunologiques

Le système immunitaire se définit comme l'ensemble des processus physiologiques permettant de différencier le « soi » du « non-soi ». Il lutte grâce à de nombreux mécanismes contre les organismes étrangers tels que les virus, bactéries ou parasites (Martin SJ *et al* 2008).

On distingue deux types d'immunité:

- l'immunité naturelle ou innée ou non spécifique
- l'immunité acquise ou spécifique

1.3.1.1 Les organes lymphoïdes cibles

Les organes lymphoïdes constituent un réservoir important de virus. Ce sont notamment les ganglions lymphatiques, la rate, le thymus, la moelle osseuse, le système immunitaire cutané et celui des muqueuses avec « les plaques de Peyer » (Martin SJ *et al* 2008).

Les ganglions lymphatiques sont constitués de cellules réticulées formant des sinus, capables d'agir comme un filtre pour la lymphe et drainer ainsi les éléments étrangers.

La rate est le tissu capable de filtrer les éléments sanguins: les globules rouges, les globules blancs dégradés et les antigènes sanguins.

Le système immunitaire cutané est formé naturellement par la peau et les muqueuses. Ils sont munis de nombreux systèmes de protection immunitaires et ce n'est que lorsqu'ils sont dépassés que les cellules immunitaires entrent en jeu.

La moelle osseuse est un organe de relais.

En effet elle commence lentement sa production de cellules immunitaires mais assure une production prolongée et massive.

1.3.1.2 **Cellules du système immunitaires**

Les lymphocytes sont les cellules clés du système immunitaire, capables de reconnaître et de lutter contre les agents infectieux.

Deux types de lymphocytes se différencient en fonction de leur lieu de maturation dans l'organisme.

Les lymphocytes T (LT) matures dans le thymus alors que les lymphocytes B (LB) sont dans la moelle osseuse. Ils sont présents dans le sang, la lymphe et les organes lymphoïdes.

D'autres cellules font partie du système immunitaire, ce sont notamment les cellules présentatrices d'antigènes ou CPA : on distingue les phagocytes (monocytes et macrophages), les cellules de Langerhans et les cellules dendritiques folliculaires des ganglions lymphatiques et de la rate.

1.3.1.3 **Récepteurs des lymphocytes T et B**

1.3.1.3.1 Le récepteur d'antigène des cellules T ou TCR

La plupart des récepteurs des cellules T ne peuvent pas lier directement les antigènes solubles et doivent interagir avec des antigènes liés auparavant à des petites molécules du complexe majeur d'histocompatibilité ou CMH.

A la différence des cellules B, les cellules T n'ont pas l'équipement nécessaire pour synthétiser leurs propres molécules réceptrices ou immunoglobulines.

Le récepteur a une structure proche de celle des immunoglobulines avec deux chaînes α et β unies par un pont disulfure.

Il existe deux classes de récepteurs des cellules T: TCR1 (1 à 5% des cellules) et TCR2.

En plus du TCR, la plupart des cellules T expriment à leur surface des protéines de membranes. On distingue deux sortes de protéines, CD4 et CD8, agissant comme des corécepteurs pour les molécules du CMH.

La protéine CD4 est constituée d'une seule chaîne alors que la protéine CD8 est un hétérodimère formé de deux chaînes α et β unies par un pont disulfure.

Ces dernières jouent un rôle essentiel dans la reconnaissance des antigènes par les cellules T.

1.3.1.3.2 Le récepteur d'antigène des cellules B ou BCR

L'antigène après contact avec le lymphocyte B active celui-ci et la cellule B commence à synthétiser des anticorps de forme complémentaire aux antigènes.

Le récepteur d'antigène est représenté par une immunoglobuline transmembranaire appartenant à la classe des Ig M.

1.3.1.4 Présentation des antigènes aux lymphocytes T

Les protéines exogènes ou antigènes représentent des corps étrangers pour l'organisme et sont endocytées ou phagocytées par les cellules immunitaires.

Ces protéines s'associent aux molécules du complexe d'histocompatibilité majeur de classe II (figure n°8) et sont ensuite transportées à la surface pour être présentés aux cellules T.

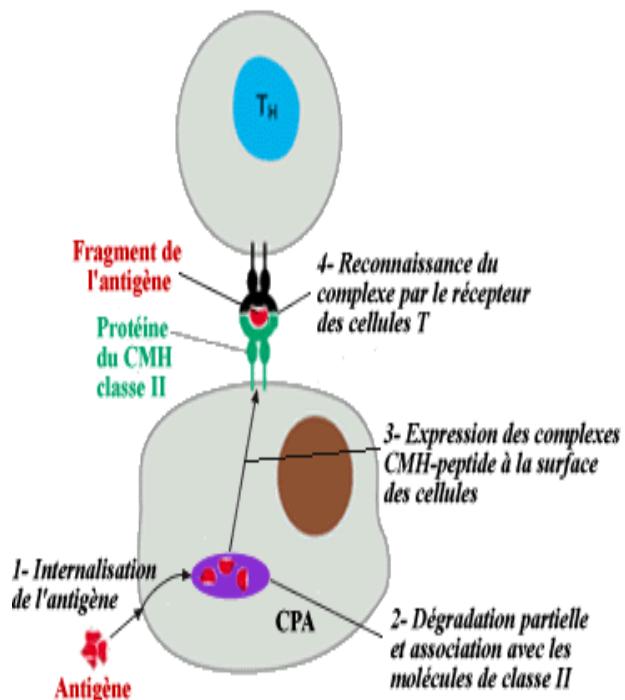


Figure n°8 : Apprêtement et présentation d'un antigène exogène aux Lymphocytes T

http://virologie.free.fr/documents/virologie/06-CMH_2/CMH_II.htm

1.3.2 Immunopathologie du VIH

1.3.2.1 Attaque des LT CD4

Le VIH attaque préférentiellement certaines cellules du système immunitaire de l'organisme et notamment les cellules exprimant à leur surface le récepteur CD4 et l'un des corécepteurs CCR5 ou CXCR4.

Il s'agit de la sous population lymphocytaire T CD4+, les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules de la microglie cérébrale (Girard JM *et al* 2007, Launay O 2008).

Au préalable une phase d'activation cellulaire est nécessaire pour la réplication du virus. En effet le VIH initie sa propre régulation dans les cellules T CD4+ ou dans les macrophages en induisant la production de cytokines telles que IL-2, IL-1, IL-6, IL-10.

Ces dernières semblent induire ou amplifier la réplication virale.

L'activation chronique du système immunitaire réduit la durée de vie des lymphocytes et engendre un « turn over » accéléré.

De plus l'infection chronique par le VIH provoque une diminution progressive des lymphocytes T CD4+ mais aussi une anomalie des lymphocytes CD8, B, « natural killer » ou NK et des cellules présentatrices d'antigènes.

Ces deux mécanismes sont responsables de l'épuisement du système immunitaire et de l'accroissement de la charge virale dans l'organisme.

Face à l'attaque du virus, l'organisme se défend et met en œuvre deux types de réponses :

- Tout d'abord, la réponse humorale spécifique qui engendre la formation d'anticorps spécifiques contre les glycoprotéines gp120, gp41 et les protéines de capside du virus.
- Ensuite, la réponse immune cellulaire très importante dans la primo-infection. La seconde réponse semble stopper la progression virale en amplifiant les réponses cytotoxiques d'une part et grâce à la production de deux cytokines (IL-2 et INF- γ) d'autre part.

1.3.2.2 Conséquences

La cible privilégiée du VIH étant les lymphocytes T CD4+, un déficit quantitatif de ces cellules au cours de l'infection apparaît progressivement.

La perte est évaluée à 50 cellules T CD4+ par mm^3 et par an.

L'organisme ne peut faire face à une telle diminution malgré l'augmentation des capacités de régénération lymphocytaire. Cela conduit en moyenne en dix ans à une lymphopénie absolue due à l'épuisement des capacités de régénération de l'organisme.

Au cours de l'infection, une augmentation de la production des lymphocytes T CD8+ est observée ainsi que la production d'immunoglobulines issues des lymphocytes B.

A l'inverse une diminution d'activité cytotoxique des cellules NK contre les cellules infectées est observée au cours de l'infection. Ces changements biologiques sont responsables de l'apparition de certaines maladies opportunistes lors de l'infection par le VIH.

1.3.3 Manifestations cliniques de l'infection

L'infection par le VIH se caractérise par trois stades (figure n°9):

- la primo-infection caractérisée par l'apparition et l'augmentation rapide du taux d'anticorps anti-VIH dans le sang.
- la phase asymptomatique pendant laquelle le virus se multiplie à bas bruit dans l'organisme et désorganise le système immunitaire avec une diminution du taux de lymphocytes T CD4.
- le stade SIDA : la multiplication virale et la diminution du taux de lymphocytes T CD4 s'accélèrent.

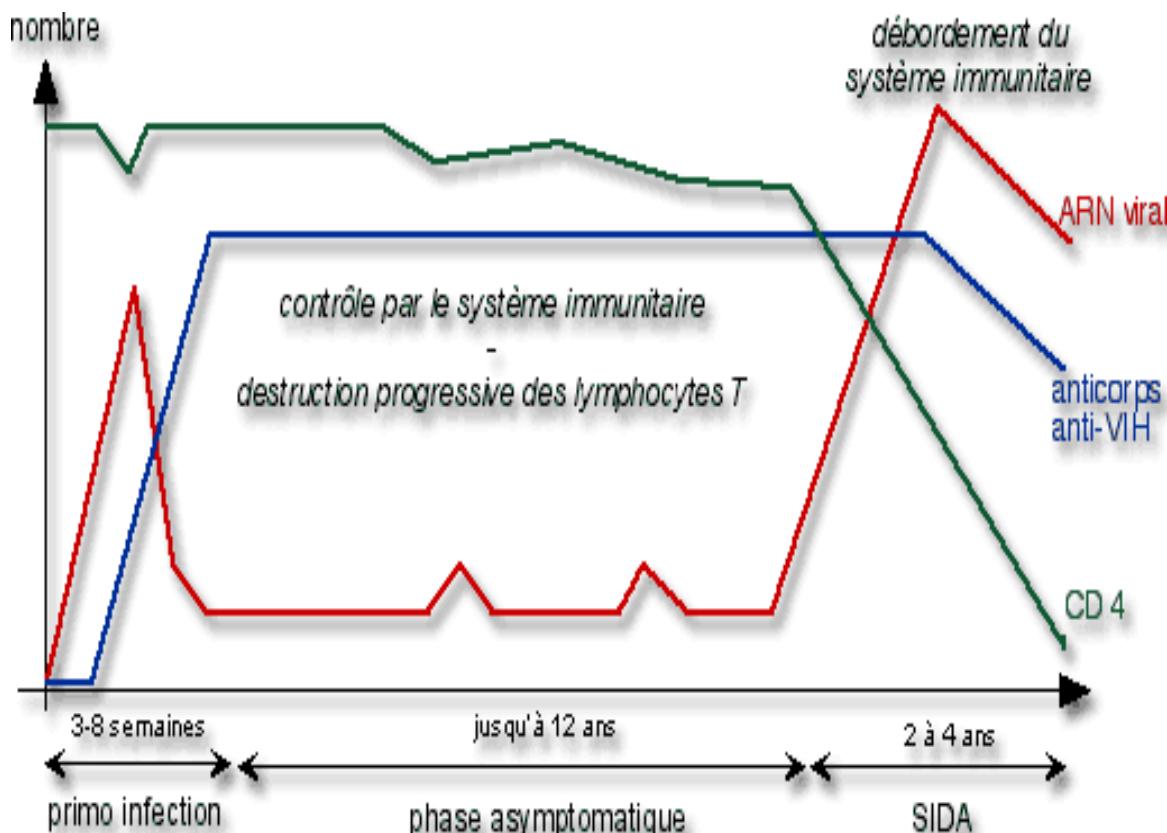


Figure n°9 : Evolution des paramètres immunologiques lors de l'infection à VIH

<http://chronos.activeweb.fr>

1.3.3.1 Stades de l'infection

1.3.3.1.1 Primo-infection

La primo-infection survient dix à quinze jours après le premier contact avec le virus quelque soit le mode de contamination et dure en moyenne deux semaines. Cette phase est cliniquement symptomatique dans 30 à 50 % des cas. La primo-infection est de grand intérêt pour le pronostic vital du patient. En effet on a observé que la mise en place précoce du traitement antirétroviral pendant cette phase pouvait ralentir l'évolution de l'infection en limitant la destruction des lymphocytes T CD4+ et en restaurant le pool de CD4 périphériques et tissulaires (Leport C *et al* 2002, Girard JM *et al* 2007).

Les symptômes sont peu spécifiques et pour 90 % des malades une fièvre survient très

rapidement associée à des adénopathies, une odynophagie, une éruption cutanée maculopapuleuse pour la moitié des cas, une asthénie, des céphalées, des ulcérations buccales et génitales, des symptômes digestifs et neurologiques (méningites aiguës lymphocytaires, paralysie faciale...). Dans deux tiers des cas, une angine érythémateuse, érythémato-pultacée ou pseudomembraneuse se déclare.

Les symptômes neurologiques sont observés à titre plus exceptionnel. La pathologie SIDA doit être recherchée devant des signes cliniques compatibles avec un syndrome viral aigu persistant.

D'autres modifications ont lieu sur le plan biologique et notamment au niveau hématologique et hépatique.

On observe une augmentation anormale du nombre de lymphocytes T CD8+ accompagnée d'une forte diminution du taux de lymphocytes T CD4+ et d'une élévation des transaminases dans 50 % des cas.

La déplétion en lymphocytes CD4+ provoque la survenue d'infections opportunistes ou IO. Cinq principales pathologies sont des diagnostics différentiels du SIDA et doivent être différencier au moment de la primo-infection: les syndromes mononucléosiques, la syphilis, la grippe, les hépatites virales aiguës et les infections à streptocoques.

1.3.3.1.2 Phase asymptomatique ou de latence

La phase asymptomatique suit la primo-infection et a une durée variable (0 à 15 ans).

Aucun signe clinique n'est observé, seulement quelques lymphadénopathies sont possibles.

A l'inverse, elle est très active sur le plan biologique. En effet le virus se multiplie de façon constante et est présent à la fois dans le plasma du patient mais aussi dans les lymphocytes circulants.

Durant cette phase le système immunitaire s'épuise et se détruit. On voit alors apparaître certains signes cutanés non spécifiques et certaines pathologies opportunistes.

Cependant avec la mise en place précoce de traitement par trithérapie, la phase asymptomatique est très largement allongée.

1.3.3.1.3 *Le stade SIDA*

Le stade SIDA est une étape de forte immunodépression avec un taux de lymphocytes T CD4+ pouvant être inférieur à 200 cellules/mm³.

Le système immunitaire est dépassé et les maladies opportunistes surviennent.

Le patient doit alors faire face à de nombreuses complications de type infectieux telles que la toxoplasmose, la pneumocystose, les mycoses, la tuberculose et les infections à mycobactéries atypiques.

D'autres types de complications peuvent apparaître et notamment les néoplasies secondaires dues à une prolifération cellulaire excessive (sarcome de Kaposi, lymphomes, maladie de Hodgkin et autres cancers).

1.3.3.2 *Classification de la pathologie SIDA*

La définition du SIDA diffère aujourd'hui encore dans le monde, c'est pourquoi il existe deux types de classifications pour caractériser l'infection par le VIH.

L'une repose sur le taux de lymphocytes CD4+ et sur l'apparition de signes cliniques tandis que l'autre repose uniquement sur l'évolution clinique.

La première classification se nomme « classification CDC » pour « Center for Diseases Control » et date de 1993 (Tableau III).

Tableau III : Classification CDC (1993)

http://www.revihop06.org/clinique/classif_VIH.php

Nombre de lymphocytes T CD4+ (cellules/mm³)	Catégories cliniques		
	<u>Catégorie A</u>	<u>Catégorie B</u>	<u>Catégorie C</u>
> 500/mm ³	A1	B1	C1
200-499/mm ³	A2	B2	C2
<200/mm ³	A3	B3	C3

Voici la définition des stades A, B et C :

Catégories A

Un des critères listés ci-dessous chez un adulte ou un adolescent infectés par le VIH, s'il n'existe aucun des critères des catégories B et C:

- infection VIH asymptomatique;
- lymphadénopathie généralisée persistante;
- primo-infection symptomatique

Catégorie B*

Manifestations cliniques chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH ne faisant pas partie de la catégorie C et répondant au moins à l'une des conditions suivantes:

- elles sont liées au VIH ou indicatives d'un déficit immunitaire
- elles ont une évolution clinique ou une prise en charge thérapeutique compliquée par l'infection VIH.

Les pathologies suivantes font parties de la catégorie B, la liste n'est pas limitative:

- angiomatose bacillaire;
- candidose oro-pharyngée;
- candidose vaginale, persistante, fréquente ou qui répond mal au traitement;
- dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome *in situ*;
- syndrome constitutionnel: fièvre ($>38,5^{\circ}\text{C}$) ou diarrhée supérieure à 1 mois;
- leucoplasie chevelue de la langue;
- zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome;
- purpura thrombocytopénique idiopathique;
- salpingite, en particulier lors de complications par des abcès tubo-ovariens;
- neuropathie périphérique

* Cette catégorie est hiérarchique, c'est-à-dire qu'un sujet classé dans la catégorie B ne peut passer dans la catégorie A lorsque les signes cliniques ont disparu.

Catégorie C

Cette catégorie correspond à la définition du sida chez l'adulte. Lorsqu'un sujet a présenté une des pathologies de cette liste, il est classé définitivement dans la catégorie C:

- candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire
- candidose de l'oesophage
- cancer invasif du col
- coccidioïdomycose, disséminée ou extrapulmonaire;
- cryptococcose extrapulmonaire;
- cryptosporidiose intestinale supérieure à un mois;
- infection à cytomégalovirus (autre que foie, rate ou ganglions);
- rétinite à cytomégalovirus (avec altération de la vision);
- encéphalopathie due au VIH;
- infection herpétique, ulcères chroniques supérieurs à 1 mois, ou bronchique, ou oesophagienne;
- histoplasmose disséminée ou extrapulmonaire;
- isosporidiose intestinale chronique (supérieure à 1 mois);
- sarcome de Kaposi;
- lymphome de Burkitt
- lymphome immunoblastique;
- lymphome cérébral primaire;
- infection à *Mycobacterium avium* ou *kansasii*, disséminée ou extrapulmonaire;
- infection à *Mycobacterium tuberculosis*, quel que soit le site (pulmonaire ou extrapulmonaire)
- infection à mycobactéries, identifiée ou non, disséminée ou extrapulmonaire;
- pneumonie à *pneumocystis carinii*;
- pneumopathie bactérienne récurrente;
- leuco-encéphalite multifocale progressive;
- septicémie à *Salmonella non typhi* récurrente;
- toxoplasmose cérébrale;
- syndrome cachectique dû au VIH

* Cette catégorie est hiérarchique, c'est-à-dire qu'un sujet classé dans la catégorie B ne peut passer dans la catégorie A lorsque les signes cliniques ont disparu.

La seconde classification, diffusée par l'Organisme Mondial de la Santé (OMS) est aujourd'hui la plus utilisée (Tableau IV).

Tableau IV : Classification en stades cliniques proposée par l'OMS (1990)

Stade clinique 1:

1. Patient asymptomatique
2. Adénopathies persistantes généralisées.

Degré d'activité 1: patient asymptomatique, activité normale.

Stade clinique 2:

3. Perte de poids inférieure à 10% du poids corporel
4. Manifestations cutanéomuqueuses mineures (dermatite séborrhéique, prurigo, atteinte fongique des ongles, ulcérations buccales récurrentes, chéilite angulaire).
5. Zona, au cours des 5 dernières années.
6. Infections récidivantes des voies respiratoires supérieures (sinusite bactérienne, par exemple)

Et/ou degré d'activité 2: patient symptomatique, activité normale.

Stade clinique 3:

7. Perte de poids supérieure à 10% du poids corporel
8. Diarrhée chronique inexpliquée pendant plus de 1 mois.
9. Fièvre prolongée inexpliquée (intermittente ou constante) pendant plus de 1 mois.
10. Candidose buccale (muguet).
11. Leucoplasie chevelue buccale.
12. Tuberculose pulmonaire, dans l'année précédente.
13. Infections bactériennes sévères (pneumopathie, pyomyosite, par exemple).

Et/ou degré d'activité 3: patient alité moins de la moitié de la journée pendant le dernier mois.

Stade clinique 4:

14. Syndrome cachectisant du VIH, selon la définition des CDC*.
15. Pneumopathie à *Pneumocystis carinii*
16. Toxoplasmose cérébrale
17. Cryptosporidiose, accompagnée de diarrhée pendant plus de 1 mois
18. Cryptococcose extrapulmonaire
19. Cytomégalovirose (CMV) touchant un autre organe que le foie, la rate ou les ganglions lymphatiques.
20. Herpès cutanéomuqueux pendant plus de 1 mois ou viscéral quelle qu'en soit la durée
21. Leuco-encéphalopathie multifocale progressive.
22. Toute mycose endémique généralisée (histoplasmose, coccidioidomycose, par exemple).
23. Candidose de l'oesophage, de la trachée, des bronches ou des poumons.
24. Mycobactériose atypique, généralisée.
25. Septicémie à salmonelles non typiques.
26. Tuberculose extrapulmonaire
27. Lymphome.
28. Sarcome de Kaposi (SK).
29. Encéphalopathie à VIH, selon la définition des CDC**.

Et/ou degré d'activité 4: patient alité plus de la moitié de la journée pendant le dernier mois.

(Remarque: les diagnostics sont acceptables qu'ils soient de certitude ou présomptifs)

*Syndrome cachectique du VIH: perte de poids supérieure à 10% du poids corporel, plus diarrhée chronique inexpliquée (>1mois), ou asthénie chronique accompagnée de fièvre prolongée inexpliquée (> 1mois).

** Encéphalopathie à VIH: manifestations cliniques consistant en non fonctionnement cognitif et/ou moteur incapacitant, perturbant les activités quotidiennes, évoluant depuis plusieurs semaines à plusieurs mois, en l'absence d'affection ou de maladie concomitante non dues au VIH et susceptible d'expliquer le tableau clinique.

2 Antirétroviraux et stratégies thérapeutiques

En 2009, dix-huit molécules antirétrovirales étaient commercialisées et utilisées pour le traitement ou la prévention de l'infection par le VIH (Launay O 2008).

Actuellement les différents traitements antirétroviraux disponibles agissent essentiellement au niveau de cinq cibles différentes:

- la transcriptase inverse
- la protéase
- l'entrée du virus dans la cellule cible
- l'intégrase
- le co-récepteur CCR5

2.1 Classes pharmacologiques

2.1.1 Inhibant la transcriptase inverse

Les inhibiteurs de la transcriptase inverse empêchent la synthèse de l'ADN complémentaire à partir de l'ARN viral. Par conséquent l'ADN du virus ne s'intègre pas dans le génome de la cellule hôte et la réplication virale est stoppée. Parmi les inhibiteurs de transcriptase inverse on distingue, les analogues nucléotidiques et nucléosidiques d'une part et les inhibiteurs non nucléosidiques d'autre part.

2.1.1.1 Les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques (INTI)

Les analogues nucléosidiques constituent la première classe d'antirétroviraux mise sur le marché alors que la classe des nucléotides a été développée fin des années 1990. Actuellement la classe des analogues nucléosidiques compte six représentants et les nucléotidiques, un seul. Les sept représentants des INTI sont les suivants (Dariosecq JM *et al* 2007, Girard JM *et al* 2007)

- abacavir (Ziagen®)
- didanosine (Videx®)
- emtricitabine (Emtriva®)

- lamivudine (Epivir®)
- stavudine (Zerit®)
- zidovudine (Rétrovir®)
- ténofovir (seul représentant des analogues nucléotidiques)

A partir de ces molécules ont été développées cinq associations:

- abacavir associée à lamivudine (Kivexa®)
- zidovudine associée à lamivudine (Combivir®)
- tenofovir associé à emtricitabine (Truvada®)
- zidovudine, lamivudine et abacavir (Trizivir®)
- emtricitabine, ténofovir et efavirenz (Atripla®)

Les associations permettent de diminuer le nombre de prises journalières et d'améliorer l'observance du traitement. Le premier comprimé en prise unique associant une multithérapie a été commercialisée aux États Unis en 2007, il s'agit du médicament Atripla®.

Les INTI sont tous qualifiés de prodrogues car ils subissent une triphosphorylation par quelques enzymes intracellulaires avant d'être actifs sur la transcriptase.

Ils vont ensuite être utilisés par la transcriptase inverse et bloquer l'elongation de l'ADN viral.

La zidovudine est le premier inhibiteur nucléosidique ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché en 1987.

L'avantage de cette classe thérapeutique est qu'elle présente peu d'interactions médicamenteuses sauf entre le ténofovir et la didanosine. En effet le ténofovir augmente les concentrations plasmatiques de la didanosine et leur association est déconseillée avec un risque de toxicité plus important et une moindre efficacité des antirétroviraux.

Une seconde interaction est à déconseiller: stavudine-zidovudine et stavudine-didanosine car il y a un risque de toxicité mitochondriale.

2.1.1.2 **Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)**

Les INNTI sont chimiquement et structurellement différents des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Ce sont des inhibiteurs très puissants mais aussi très sélectifs de la transcriptase inverse du VIH-1 et sont inactifs sur le VIH-2.

Contrairement aux inhibiteurs nucléosidiques, les INNTI ne sont pas considérés comme des prodrogues puisqu'ils sont actifs sans phosphorylation. Ils agissent en inhibant de façon non compétitive la transcriptase inverse, en se fixant directement sur le site catalytique de l'enzyme au niveau d'une poche hydrophobe (Merluzzi VJ *et al* 1990, Girard JM *et al* 2007).

La fixation de l'INNTI sur le site catalytique entraîne des modifications conformationnelles de l'enzyme induisant une perte de flexibilité et l'incapacité pour la transcriptase de synthétiser l'ADN viral. Une seule mutation au niveau du site catalytique de l'enzyme peut entraîner un mécanisme de résistance de haut niveau aux INNTI.

Actuellement deux molécules sont commercialisées en France :

- éfavirenz (Sustiva® ou Stocrin® (dans certains pays étrangers))
- névirapine (Viramune®)

En 2006, la delavirdine était disponible par la procédure d'ATU nominative mais aujourd'hui elle n'est plus prescrite en France (Dariosecq JM *et al* 2007).

L'étravirine commercialisée sous le nom d'Intelence® par le laboratoire Tibotec a obtenu son AMM en France en Août 2009 et est active sur les virus résistants aux autres inhibiteurs non nucléosidiques/nucléotidiques de la reverse transcriptase en association à d'autres antirétroviraux.

Ils sont métabolisés uniquement par voie hépatique et notamment par le cytochrome P450, ce qui entraîne de nombreuses interactions médicamenteuses.

Leur demi-vie longue permet l'administration du médicament en une prise unique journalière et leur absorption est rapide.

2.1.2 Bloquant la protéase ou inhibiteur de protéase

A partir de 1996, le développement des inhibiteurs de protéase (IP) a constitué une avancée considérable pour le traitement des patients infectés par le VIH-1 (Girard JM *et al* 2007, Launay O 2008).

Cette classe thérapeutique compte actuellement neuf représentants:

- saquinavir (Invirase®)
- ritonavir (Norvir®)
- indinavir (Crixivan®)
- nelfinavir (Viracept®)
- fosamprénavir (Telzir®)
- tipranavir (Aptivus®)
- lopinavir (Kaletra® Meltrex®)
- darunavir (Prezista®)
- atazanavir (Reyataz®)

Les inhibiteurs de protéase agissent en empêchant l'activité de la protéase et par conséquent la production de particules virales infectieuses. Ce sont des analogues de peptides qui se lient compétitivement au site actif de la protéase.

Cependant l'accès à la cible est possible si des précurseurs polypeptidiques sont synthétisés au préalable par la cellule ayant intégré l'ADN proviral.

Les inhibiteurs de protéase sont métabolisés par certains cytochrome P450 et en particulier le cytochrome 3A4.

Le ritonavir a un statut particulier dans la classe des inhibiteurs de protéase. En effet il potentialise l'action pharmacologique des autres inhibiteurs de protéase (saquinavir, indinavir, nelfinavir, fosamprénavir, tipranavir, lopinavir, darunavir et atazanavir) et par conséquent est utilisé en association à dose faible (100-400 mg) comme « booster » des autres molécules.

L'utilisation du ritonavir est désormais recommandée pour augmenter les concentrations plasmatiques et la demi-vie des autres inhibiteurs de protéase et ainsi diminuer le nombre de comprimés ou de gélules par prise. Par exemple le ritonavir a la capacité d'augmenter d'un

facteur 20 à 40 la concentration du saquinavir.

Le lopinavir est commercialisé depuis 2001 en association fixe avec le ritonavir sous le nom de Kaletra® (133,3mg de lopinavir + 33,3mg de lopinavir) et il est le seul inhibiteur de protéase pour lequel la tolérance est améliorée et la conservation au froid n'est plus indispensable.

Le ritonavir augmente les concentrations des autres Inhibiteurs de protéase par au moins deux mécanismes:

- L'inhibition du cytochrome P450 pendant l'absorption gastro-intestinale
- L'inhibition métabolique du cytochrome P450 hépatique

2.1.3 Empêchant l'entrée du virus dans la cellule cible

L'entrée du virus se décompose en trois phases distinctes (Moore JP *et al* 2003) :

- attachement du virus à la membrane cellulaire
- interaction avec les corécepteurs cellulaires CCR5 et CXCR4 (développés dans la partie III)
- Fusion des membranes cellulaires et virales

2.1.3.1 Inhibiteur d'attachement

Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti-CD4 (TNX-355) qui se fixe au récepteur CD4 et bloque ainsi les modifications conformationnelles de la glycoprotéine gp120 empêchant la fixation du virus à la membrane cellulaire (Kuritzkes DR *et al* 2004).

Cette nouvelle classe thérapeutique est actuellement en essai clinique mais montre déjà une activité antivirale prometteuse.

2.1.3.2 Inhibiteur du corécepteur CCR5

Il s'agit de molécules antagonistes du corécepteur CCR5 et actives uniquement sur les souches présentant un tropisme viral pour le corécepteur CCR5 (voir partie III).

2.1.3.3 Inhibiteur de fusion

Le seul représentant de cette classe thérapeutique est l'enfuvirtide (T20 ou Fuzéon®) et est actif uniquement sur le VIH-1. C'est un peptide de 36 acides aminés agissant au niveau du domaine HR-1 de la glycoprotéine gp41. Au moment de la reconnaissance de la glycoprotéine gp120 par le CD4, le domaine HR-1 de la glycoprotéine gp41 est démasqué et la fusion des membranes cellulaire et virale devient impossible (Cooley LA and Lewin SR 2003).

L'intérêt du traitement par l'enfuvirtide est confirmé chez les patients en échec thérapeutique après plusieurs lignes de traitements.

L'administration du Fuzéon® se fait uniquement par voie parentérale sous-cutanée à raison de deux injections quotidiennes.

2.1.4 Inhibant l'intégrase

Les inhibiteurs d'intégrase constituent une nouvelle classe dans l'arsenal thérapeutique et seront développés en détail dans la partie III « Inhibiteurs d'intégrase: Raltegravir (Isentress®)

2.2 Principaux effets indésirables

La plupart des effets indésirables des traitements antirétroviraux sont bien décrits même si leurs mécanismes restent généralement inconnus.

2.2.1 Syndrome lipodystrophique

La lipodystrophie est une anomalie de la répartition des graisses et doit être suspectée devant une transformation morphologique indépendante d'une variation de poids corporelle sous traitement antirétroviral (Dariosecq JM *et al* 2007, Girard JM *et al* 2007).

Il peut s'agir soit d'une lipoatrophie avec fonte graisseuse au niveau du visage, des fesses ou des membres ou d'une lipohypertrophie avec accumulation du tissu adipeux au niveau des seins, du cou, de la région cervicale et abdominale. Ces deux anomalies sont très souvent associées même si leur physiopathologie est différente.

Ce syndrome est observé chez les patients sous traitement par inhibiteur de protéase et

inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI) ou sous INTI seuls.

Parmi les INTI, ce sont les analogues de la thymidine (stavudine et zidovudine) qui sont responsables en priorité de ce syndrome.

D'autres facteurs de risque ont été identifiés et ce sont notamment l'âge du patient, le sexe, l'ancienneté et la sévérité de la maladie mais aussi la durée cumulée de prise d'antirétroviraux.

La physiopathologie de ce syndrome repose sur l'action des INTI sur la mitochondrie et l'inhibition de la polymérase γ .

La stavudine et la zidovudine induisent quant à elles une lipolyse et quelque fois une apoptose des adipocytes. Certains inhibiteurs de protéase induisent également une altération de la différenciation et de la maturation des adipocytes, un stress oxydant et la production de cytokines pro-inflammatoires mais leur implication reste encore discutée (Lagathu C *et al* 2007).

Une modification de la sécrétion hormonale des patients est également probable.

La prise en charge de la lipoatrophie repose sur la modification du traitement antirétroviral, une ou plusieurs interventions chirurgicales et la mise en place d'un traitement médicamenteux. En revanche le syndrome de lipohypertrophie peut être corrigé par une modification des habitudes de vie, du traitement antirétroviral et la prise en charge des anomalies métaboliques associées. La prise en charge des lipohypertrophies reste compliquée et souvent peu satisfaisante.

2.2.2 Risque cardiovasculaire

Les complications cardiovasculaires représentent aujourd'hui la quatrième cause de décès et d'hospitalisation chez les patients atteints par le VIH dans les pays industrialisés (Lewden C *et al* 2008).

Ceci peut s'expliquer par différentes raisons, notamment le tabagisme actif deux fois plus important dans la population atteinte par le VIH que dans la population générale, mais aussi des facteurs de risques plus spécifiques, comme un traitement d'une durée supérieure à deux ans par un inhibiteur de protéase, une obésité abdominale, une dyslipidémie et une augmentation des protéines pro-inflammatoires et d'adhésion (Tableau V) (Yeni P, 2008).

Tableau V : Facteurs de risque cardiovasculaires selon l'Afssaps (Mars 2005)
Yeni P, 2008

	Facteurs de risque
Age	<ul style="list-style-type: none">• Hommes de 50 ans ou plus• Femmes de 60 ans ou plus ou ménopausée
Antécédents familiaux	<ul style="list-style-type: none">• Maladie coronaire précoce chez l'un des deux parents• Infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez un des deux parents
Tabagisme	<ul style="list-style-type: none">• Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de trois ans
Paramètres physiologiques	<ul style="list-style-type: none">• Hypertension artérielle permanente traitée ou non• Diabète sucré• HDL-cholestérol inférieur à 0,40g/L

La prévention des complications cardiovasculaires passe par la prise en charge du sevrage tabagique et de la dyslipidémie, un apprentissage des règles hygiéno-diététiques, un exercice physique régulier et soutenu, la prescription d'aspirine à la posologie de 75 à 325 mg/jour en prévention d'un infarctus du myocarde (Girard PM *et al* 2007).

2.2.3 Troubles métaboliques

Il est fréquent, sous traitement antirétroviral, d'observer des anomalies lipidiques (hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie) et des anomalies glucidiques (insulinorésistance, diabète sucré) (Yeni P, 2008). Le mécanisme de ces anomalies reste difficile à expliquer.

Néanmoins il existe une relation entre le trouble du métabolisme lipidique, le syndrome lipodystrophique et le VIH.

Les inhibiteurs de protéase et quelques INNTI et INTI sont responsables de ces modifications et notamment le ritonavir qui est toxique pour le foie et exerce un effet direct sur la production de VLDL (lipoprotéines de très basse densité responsable du transfert du cholestérol vers le foie).

D'autres inhibiteurs de protéase entraînent beaucoup moins de modifications lipidiques comme l'atazanavir ou bien encore le saquinavir.

Une prise en charge est nécessaire pour les personnes présentant ces différentes anomalies avec la mise en place d'un traitement médicamenteux et des règles hygiéno-diététiques adaptées.

2.2.4 Complications hépatiques

Ce type de complications se divise en deux groupes en fonction du délai d'apparition des symptômes: anomalies précoces et anomalies tardives. Les anomalies précoces surviennent dans les huit premières semaines de traitement antirétroviral tandis que les anomalies tardives apparaissent après plusieurs mois.

Il s'agit le plus souvent d'une élévation anormale des enzymes hépatiques associées ou non à un syndrome cholestatique.

Les complications précoces apparaissent sous traitement par différentes classes pharmacologiques et notamment les INNTI et IP.

Les complications tardives sont de trois types:

- La toxicité mitochondriale due à l'utilisation prolongée de la stavudine et de la didanosine qui inhibent la polymérase mitochondriale γ et entraîne une réduction de l'énergie apportée par la chaîne respiratoire.
- La stéatose hépatique, conséquence directe de la toxicité mitochondriale induite par l'exposition prolongée aux INTI.
- L'hyperplasie nodulaire régénérative, caractérisée par la présence de petits nodules au niveau du foie sans fibrose hépatique. Elle est liée à une anomalie vasculaire induite par les antirétroviraux (Mallet V *et al* 2007).

Il est nécessaire d'établir un bilan hépatique initial avant la mise en place du traitement antirétroviral afin de choisir le traitement avec la meilleure tolérance hépatique.

2.2.5 Complications osseuses

Deux complications osseuses peuvent être observées chez les patients sous traitement antirétroviral, ce sont notamment l'ostéoporose et l'ostéonécrose.

L'ostéoporose se définit comme une maladie du squelette avec une masse osseuse basse et pouvant conduire à des fractures. La prévalence chez les patients infectés se situe entre 3 à 22 % selon les études avec un risque plus important chez la femme ménopausée (42 % versus 23% chez les femmes non infectées par le virus) (Mondy K *et al* 2003, Arnsten JH *et al* 2006, Cazanavea C *et al* 2008).

L'étiologie n'est pas encore parfaitement expliquée et plusieurs facteurs de risque ont été mis en cause. Le premier facteur de risque est l'effet néfaste du virus sur les cellules osseuses mais aussi l'activation permanente des cytokines pro-inflammatoires, l'altération de la synthèse de la vitamine D, les infections opportunistes, les maladies chroniques et les altérations mitochondrielles dues au traitement (Paton NIJ *et al* 1997).

Enfin les facteurs propres à l'individu comme l'âge, un indice de masse corporelle élevé, une corticothérapie associée, l'ancienneté de l'infection et le tabagisme sont des paramètres à prendre en compte quant à l'apparition de complications osseuses (Mondy K *et al* 2003).

La prise en charge de l'ostéoporose consiste à mettre en place un traitement médicamenteux par les biphosphonates (Fosamax® ou Actonel®), une supplémentation en calcium et en vitamine D (Amorosa V and Tebas P 2006).

L'ostéonécrose se définit comme une maladie dégénérative de l'os et est induite par l'ancienneté de l'infection et une longue durée de traitement.

Son incidence est augmentée de 45 fois chez les patients infectés par le VIH par rapport à l'incidence attendue (Allison GT *et al* 2003).

2.2.6 Vieillissement prématûré

Des études récentes ont montré que certains traitement antirétroviraux notamment les INTI thymidiniques accélèrent le vieillissement cellulaire en produisant des espèces réactives de l'oxygène (Caron M *et al* 2003).

Par ailleurs, certains inhibiteurs de protéase induisent des anomalies au niveau du noyau cellulaire avec accumulation de substance toxique impliquée dans des pathologies très sévères

du vieillissement prématué.

Ces données nécessitent d'être confirmées par d'autres études cliniques complémentaires.

2.3 Stratégie thérapeutique

Le choix de la thérapeutique initiale est une décision essentielle pour l'avenir thérapeutique du patient et les objectifs du traitement doivent être parfaitement définis.

2.3.1 Les objectifs du traitement

L'objectif principal du traitement antirétroviral est de réduire la morbidité et la mortalité liées à l'infection par le virus du SIDA en restaurant au mieux l'immunité.

Pour atteindre cet objectif, il est nécessaire de restaurer le taux de lymphocytes CD4 dans le sang à une valeur supérieure à $500/\text{mm}^3$ et de diminuer la charge virale plasmatique (< 50 copies/mL) afin d'empêcher la progression de la maladie vers le stade final SIDA (Porco TC *et al* 2004).

L'objectif « indétectabilité de la charge virale » est devenu une priorité et doit s'observer au plus tard six mois après le début du traitement antirétroviral.

Parallèlement, d'autres objectifs doivent être recherchés: la meilleure tolérance possible du traitement à court, moyen et long terme, l'amélioration ou la préservation de la qualité de vie et la réduction de la transmission verticale mère-enfant.

Actuellement le facteur pronostique le plus révélateur de la progression clinique reste la mesure de la charge virale plasmatique à l'instauration du traitement, en effet une réduction de la charge virale de l'ordre de 1 log₁₀ est associée à une réduction de la progression de la maladie de 80% (Girard JM *et al*, 2007).

D'autres facteurs sont également importants, ce sont le taux de lymphocytes CD4 à l'initiation du traitement, l'observance du traitement et la vitesse de réduction de la charge virale après l'instauration du traitement (Yamashita TE *et al* 2001).

2.3.2 Recommandations actuelles

2.3.2.1 Quand faut-il débuter le traitement?

Les recommandations actuelles préconisent de débuter un traitement par les antirétroviraux chez le patient (Yéni P, 2008) :

- symptomatique au stade SIDA
- asymptomatique avec un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 350/mm³
- asymptomatique avec un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 350/mm³ et dans certaines circonstances: une charge virale plasmatique supérieure à 100000 copies/mL, une diminution rapide des lymphocytes CD4 ou bien encore un taux de CD4 inférieur à 15% (<200/mm³)
- asymptomatique co-infecté par le virus de l'hépatite B ou C
- asymptomatique de plus de 50 ans et/ou facteur de risque cardiovasculaire
- asymptomatique avec une néphropathie liée au VIH

Cependant lorsque le taux de CD4 est inférieur à 200/mm³, la priorité est la mise en route d'un traitement prophylactique contre la pneumocystose et de différer légèrement la mise en place du traitement antirétroviral.

Lorsque le taux de lymphocytes CD4 est supérieur à 500/mm³, il n'existe pas encore suffisamment de données pour recommander systématiquement la mise en place d'un traitement antirétroviral.

2.3.2.2 Initiation du traitement

Le choix thérapeutique initial est essentiel pour l'avenir thérapeutique du patient.

Il doit être déterminé par un médecin hospitalier expérimenté et bien formé dans la prise en charge des patients infectés par le virus du SIDA. Mais le patient doit aussi participer à l'élaboration du choix de son traitement antirétroviral en fonction de ses contraintes, des effets secondaires, des bénéfices attendus et de la surveillance nécessaire dans le but d'une observance optimale.

Tableaux VI : Recommandations pour le choix du traitement antirétroviral
(Yeni P, 2008)

Trithérapie avec un inhibiteur de protéase (choisir un médicament dans chaque colonne)			Commentaires
Abacavir Ténofovir	Lamivudine Emtricitabine	Atazanavir/r Fosamprénavir/r Lopinavir/r	ATV/r: 300/100 mg (1 fois par jour) FPV/r: 700/100 mg (2 fois par jour) LPV/r: 400/100 mg (2 fois par jour)
Trithérapie avec un INNTI (choisir un médicament dans chaque colonne)			
Abacavir Ténofovir Didanosine	Lamivudine Emtricitabine	Efavirenz	600 mg (1 fois par jour), de préférence le soir

Autre option	Commentaires
2 INTI Zidovudine/lamivudine (Combivir®)	Intérêt démontré au cours de la grossesse mais risque plus élevé d'anémie et de toxicité mitochondriale
IP/r Saquinavir/r 1000/100 mg 2 fois par jour	Bonne tolérance lipidique, mais peu de données disponibles
INNTI Névirapine	Alternative possible à l'Efavirenz, notamment en cas d'intolérance ou de syndrome dépressif. Respecter les précautions d'emploi et l'administration en deux prises quotidiennes après deux semaines à demi-dose

Il est également conseillé de procéder à la réalisation d'un test génotypique de résistance au moment du diagnostic de la maladie et de fonder le choix du premier traitement en tenant compte de ces données, surtout lorsque la thérapeutique initiale comporte un INNTI.

Actuellement il est recommandé d'utiliser une association de trois antirétroviraux (Tableau VI) pour une première trithérapie.

Il existe deux schémas thérapeutiques différents:

- deux INTI et un IP potentialisé par le ritonavir
- deux INTI et un INNTI

Aujourd'hui encore, il est impossible de recommander l'utilisation de l'un ou l'autre des deux schémas thérapeutiques en première intention.

Certains essais ont comparé une trithérapie avec Efavirenz *versus* une trithérapie avec Lopinavir/r et il est apparu une meilleure réponse virologique et clinique avec efavirenz avec cependant une meilleure réponse immunologique et moins de résistance avec le lopinavir.

2.3.2.2.1 Choix de l'inhibiteur de protéase

L'inhibiteur de protéase est utilisé uniquement en association avec le ritonavir à faible dose pour augmenter soit sa demi-vie d'élimination ou sa concentration maximale.

Ceci a pour conséquence de diminuer la fréquence des prises mais aussi de réduire la dose.

Il existe très peu de phénomènes de résistance par rapport à la classe des INTI.

Le lopinavir est associé au ritonavir dans une même forme galénique et de récents essais thérapeutiques montrent qu'ils peuvent être administrés en une seule fois par jour avec la même efficacité immunovirologique et la même tolérance que le schéma en deux prises journalière.

Le fosamprénavir/r à la dose de 700/100 mg deux fois par jour en association avec abacavir et lamivudine a démontré sa non-infériorité en terme d'efficacité immunovirologique par rapport au lopinavir/r.

Le saquinavir/r en association au ténofovir et à l'emtricitabine à la dose de 1000/100 mg deux fois par jour paraît aussi efficace sur le plan virologique que le lopinavir/r avec une tolérance lipidique supérieure.

L'atazanavir/r a obtenu son autorisation de mise sur le marché en 2008 en France pour le traitement des patients naïfs de traitements antirétroviraux.

Le tipranavir/r ne doit pas être utilisé en première ligne de traitement antirétroviral.

2.3.2.2.2 Choix des deux INTI de la trithérapie

L'association lamivudine et zidovudine a montré son efficacité et sa tolérance au sein d'une multithérapie. Elle existe sous forme combinée, Combivir®, à la dose de un comprimé deux fois par jour.

Les associations ténofovir et lamivudine ou emtricitabine permettent une administration en monoprise quotidienne avec une efficacité équivalente à l'association précédente et une tolérance supérieure au niveau lipidique. L'association ténofovir et emtricitabine existe sous la forme d'une co-formulation (Truvada®) à la posologie de un comprimé par jour.

Cependant l'utilisation de ces trois médicaments impose de rechercher le statut sérologique VHB du patient.

Kivexa® et Truvada® offrent l'avantage d'être combinés dans un seul comprimé et d'être administré en une seule fois par jour. Ils sont préférés aux associations stavudine et lamivudine ou zidovudine et didanosine car elles sont plus contraignantes et moins bien tolérées.

Le Kivexa® qui associe deux INTI (abacavir et lamivudine) offre l'avantage d'une administration en prise journalière unique et une grande tolérance avec une efficacité virologique confirmée par plusieurs essais cliniques.

Cette association peut néanmoins engendrer une réaction d'hypersensibilité due à l'abacavir, pouvant mettre en danger le pronostic vital du patient.

Cette réaction est due à la liaison des métabolites de l'abacavir à une protéine endogène pour former une protéine du « soi » altérée, présentée aux lymphocytes T cytotoxiques.

Plusieurs travaux ont démontré qu'il existait un lien entre la réaction d'hypersensibilité à l'abacavir et la présence de l'allèle HLA-B*5701.

Les résultats de ces études ont aboutit à une modification du résumé des caractéristiques du produit, qui stipule l'obligation du dépistage de l'allèle chez tout les patients infectés par le VIH, quelque soit son origine ethnique, avant de débuter un traitement par abacavir.

De récentes études montrent que l'utilisation d'abacavir ou de didanosine augmenterait le risque prédit à dix ans d'infarctus du myocarde respectivement de 90 et 49 %.

De plus l'association abacavir et lamivudine a montré une efficacité virologique moindre comparée à l'association emtricitabine et ténofovir. Si les résultats de l'essai ACTG A5202 se confirment, l'utilisation du Kivexa® en première intention chez les patients ayant une charge virale supérieure à 100 000 copies/mL pourrait être reconsidérée.

L'association didanosine et stavudine est moins bien tolérée et contre-indiquée chez la femme enceinte et lors du traitement de l'hépatite C (Yeni P, 2008).

2.3.2.2.3 *Les trithérapies d'INTI*

L'association Trizivir® (zidovudine, lamivudine, abacavir) ne doit plus être utilisée en première intention car elle est moins efficace qu'une trithérapie avec efavirenz chez les patients avec une charge virale supérieure à 100 000 copies/mL (Gulik RM *et al* 2004).

Aucune autre trithérapie d'INTI ne doit être utilisée en traitement de première intention en raison d'un risque élevé d'échec et de sélection de virus résistant (Yeni P, 2008).

2.3.2.2.4 *Stratégies alternatives*

- Induction par une quadrithérapie et poursuite du traitement par une trithérapie

L'efficacité virologique d'une quadrithérapie par rapport à une trithérapie en première ligne de traitement n'a pas été prouvée quel que soit le schéma testé (Orkin C *et al* 2005).

Cette stratégie n'est pas recommandée car la fréquence des effets indésirables est très élevée et conduit souvent à l'arrêt du traitement.

- Induction par une trithérapie et enfuvirtide et poursuite du traitement sans enfuvirtide

Cette stratégie montre une efficacité réelle chez les patients à un stade de SIDA très avancé et atteints d'une leuco-encéphalite multifocale progressive.

Les résultats préliminaires montrent une survie améliorée à 12 mois (Yeni P, 2008).

- Induction par une trithérapie et raltégravir ou maraviroc et poursuite du traitement sans ces nouvelles molécules

Cette stratégie est en cours d'évaluation et concerne les patients à un stade très avancé de la maladie.

2.3.3 Cas particuliers

2.3.3.1 La femme enceinte

La tendance actuelle est d'utiliser systématiquement ou presque une multithérapie afin d'obtenir une charge virale plasmatique maternelle indétectable au moment de l'accouchement et de limiter ainsi la transmission verticale mère-enfant. Le traitement comporte généralement un inhibiteur de protéase et deux INNTI en privilégiant les molécules pour lesquelles le recul est suffisant.

Il est conseillé de continuer le traitement antirétroviral chez une femme ayant reçu un traitement avant la grossesse sauf si celui-ci comporte un risque pour le fœtus. En effet il existe quelques molécules contre-indiquées chez la femme enceinte, ce sont notamment l'association stavudine et didanosine, abacavir et ténofovir qui passent la barrière placentaire. (Girard JM *et al* 2007)

L'efavirenz (Sustiva®), INNTI, est contre-indiqué dès le premier trimestre de la grossesse car il existe un risque de malformation du tube neural chez le fœtus (Dariosecq JM *et al* 2007).

Chez une femme enceinte dont la charge virale est faible, il est conseillé de limiter l'exposition médicamenteuse en proposant une bithérapie (zidovudine-lamivudine) ou une monothérapie (zidovudine) associée à une césarienne programmée.

La prise en charge du nouveau-né repose sur le traitement préventif par la zidovudine ou AZT pendant 4 à 6 semaines et doit être renforcé dès lors que la prévention chez la mère a été tardive ou insuffisante. On utilise alors la lamivudine ou 3TC pendant un mois associée à un inhibiteur de protéase, le plus souvent néfinavir.

2.3.3.2 L'enfant

La maladie de l'enfant est assez semblable à celle de l'adulte et aboutit aux mêmes complications infectieuses (Girard JM *et al* 2007).

Quasiment toutes les molécules utilisées chez l'adulte peuvent l'être chez l'enfant.

La prise en charge de l'enfant infecté doit se faire dans un centre spécialisé compte tenu de la complexité des traitements.

En première intention, une multithérapie est recommandée avec un inhibiteur de protéase boosté et deux analogues nucléosidiques

La mortalité et la morbidité chez l'enfant ont considérablement diminué et la toxicité des traitements reste limitée. Cependant la difficulté majeure chez l'enfant reste l'acquisition rapide de résistance virale, compromettant gravement l'avenir de l'enfant.

2.4 Résistance

Le premier phénomène de résistance aux antirétroviraux fut rapporté en 1989 chez des patients traités par zidovudine en monothérapie et depuis cette date le phénomène de résistance est reconnu comme l'une des premières causes d'échec thérapeutique (Lader BA *et al* 1989).

La résistance aux antirétroviraux est liée à des mutations sur les gènes codant des enzymes (la transcriptase inverse, la protéase et l'intégrase) ou des protéines de fusion, cibles des antirétroviraux (Yeni P 2008).

La sélection de mutations de résistance dépend de facteurs pharmacologiques, de la puissance du traitement antirétroviral et de la « barrière génétique » du virus vis-à-vis des différents antirétroviraux, c'est à dire du nombre de mutations virales requises pour que le virus devienne résistant.

Plusieurs phénomènes de résistance aux antirétroviraux ont émergé avec de nombreuses étiologies liées notamment à la pharmacologie, à l'individu ou encore au virus.

2.4.1 Résistance liée à la pharmacologie

2.4.1.1 Les analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)

Il existe deux mécanismes moléculaires distincts à l'origine de la résistance à cette classe thérapeutique: (Girard JM *et al* 2007)

- la diminution de l'incorporation de l'analogue lors de la synthèse de l'ADN
- l'excision de l'analogue de la chaîne d'ADN.

La diminution d'incorporation des nucléosides ou nucléotides artificiels au profit de nucléotides naturels entraîne une résistance de haut niveau à tous les INTI.

L'excision de l'analogue nucléosidique déjà incorporé est due à un groupe de mutations appelées TAM (Thymidine Analog Mutations) et comprend six mutations.

Les TAM favorisent le phénomène d'excision de l'analogue, en modifiant la structure de la transcriptase inverse. Les TAM sont responsables d'une résistance à l'ensemble des INTI, sauf à la lamivudine.

2.4.1.2 Les inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI)

Ce type de molécules sélectionne des mutations situées au niveau de leur site de fixation qui entraîne une modification de la flexibilité de la transcriptase inverse, bloquant ainsi la synthèse de l'ADN.

Ce type de mutation est commun à toutes les molécules de première génération.

Cependant des INNTI de deuxième génération tel que l'étravirine sont actifs sur des virus ayant un profil de résistance à certains INNTI classiques.

2.4.1.3 Les inhibiteurs de protéase (IP)

Les IP posent d'importants problèmes de résistance croisée et elle est liée à des mutations au niveau du site actif de l'enzyme d'une part et à distance de celui-ci d'autre part.

La résistance aux IP est un phénomène graduel du à l'accumulation progressive de mutations.

On différencie les mutations majeures et mineures : les mutations majeures sont généralement sélectionnées les premières lors d'un échappement et diminuent la liaison des IP à leur substrat enzymatique.

Les mutations mineures apparaissent plus tardivement et vont augmenter la résistance aux IP et aider le virus à retrouver ses capacités réplicatives (Lorenzi P *et al* 1999).

De nombreuses études ont démontré qu'il existe une grande différence entre les IP potentialisés par le ritonavir et ceux qui ne le sont pas chez les patients naïfs d'antirétroviraux.

Les échappements aux IP non potentialisés, s'accompagnent, dans un certain nombre de cas de sélection de mutations de résistance.

Il est donc toujours recommandé de prescrire un IP potentialisé par le ritonavir (Hirsch MS *et al* 2003).

2.4.1.4 Les inhibiteurs d'entrée

La résistance à l'enfuvirtide, inhibiteur de fusion, est associée à des changements des acides aminés (36 à 45) du domaine HR-1 de la glycoprotéine 41 (Wei X *et al* 2002).

Ces modifications réduisent la sensibilité de l'inhibiteur de fusion et apparaissent très rapidement sous traitement par enfuvirtide.

D'autres mutations sont sélectionnées plus tardivement dans HR-2, mais elles n'ont pas d'impact sur la résistance à l'enfuvirtide (Xu L *et al* 2004).

2.4.1.5 Les inhibiteurs d'intégrase

Les mutations de résistance aux inhibiteurs d'intégrase se trouvent au niveau du site actif de l'enzyme (Yeni P 2008).

2.4.2 Résistance liée à l'individu

2.4.2.1 Patients en phase de primo-infection

Une surveillance épidémiologique annuelle a été instaurée en France pour observer une éventuelle augmentation de transmission de virus résistant pendant la phase de primo-infection.

En France, en 2005-2006, la fréquence de virus résistant à au moins un traitement antirétroviral était de 10% (Chaix ML *et al* 2007).

Les virus résistant aux INTI sont les plus fréquents et surtout sous traitement par zidovudine ou stavudine.

Il existe un peu moins de résistance sous traitement par INNTI ou IP.

Depuis quelques années, la transmission d'un virus résistant de sous types non-B augmente de façon significative.

2.4.2.2 Patients chroniquement infectés non traités par antirétroviraux

Chez les patients naïfs de tout traitement antirétroviral, la prévalence globale du virus portant au moins une mutation de résistance en 2006-2007 était de 10,6% (Yeni P 2008).

La prévalence du virus ayant au moins une mutation de résistance aux IP, INTI et INNTI est respectivement de 4,7%, 5,8% et 2,8%.

Les caractéristiques propres au patient telles que le sexe, l'âge, le groupe et le pays de transmission de l'infection par le VIH, le stade clinique, le taux de CD4 ainsi que la charge virale VIH-1 plasmatique ne sont pas associées à la présence de virus résistants.

La prévalence de virus avec au moins une mutation de résistance chez des patients naïfs de traitement antirétroviral justifie la mise en place de tests génotypiques de résistance avant la mise en place d'un traitement.

2.4.2.3 Patients traités par traitements antirétroviraux

Depuis 1996, le nombre de nouveaux cas de résistance a diminué du fait d'une plus grande efficacité des traitements antirétroviraux de première intention et de l'augmentation du

pourcentage de patients traités avec une charge virale inférieure à 50 copies/mL.

De plus la probabilité de résistance aux antirétroviraux sous traitement tend à se stabiliser, voire à diminuer.

2.4.3 Résistance liée au virus

Le virus VIH-1 sous type non B présente un polymorphisme naturel sur le gène codant la protéase. Ainsi on observe des substitutions au niveau des codons impliqués dans la résistance aux antirétroviraux actifs sur le virus de sous type B (Girard JM *et al*, 2007).

De plus, de nombreuses études montrent que les substitutions correspondantes aux mutations mineures de résistance aux IP sont différentes selon les sous types non B du VIH-1 et différentes de celle du sous type B.

La diversité génétique du virus peut avoir des conséquences sur les voies génétiques utilisées par le virus pour acquérir une résistance aux antirétroviraux.

Les VIH-1 groupe O sont naturellement résistants aux INNTI, en raison de la grande fréquence de la mutation 181C.

En pratique, il semble que les indications thérapeutiques soient les mêmes que pour l'infection par les sous-types B du VIH-1.

Il existe peu de données sur la résistance aux antirétroviraux chez les patients infectés par le VIH-2, du fait de sa très faible prévalence dans le monde.

Le VIH-2 est naturellement résistant aux INNTI et à l'enfuvirtide.

3 Nouvelles molécules sur le marché

3.1 Inhibiteurs d'intégrase: Raltégravir (Isentress®)

Le traitement de l'infection à VIH nécessite l'association de plusieurs antirétroviraux afin d'obtenir l'inhibition complète et durable de la réplication virale.

Cependant l'efficacité du traitement est à plus ou moins long terme limitée par le risque de toxicité et l'émergence de résistance du virus.

Il est donc nécessaire de développer constamment de nouvelles classes thérapeutiques, ayant un site d'action différent et actives sur les virus résistants aux médicaments issus des trois principales classes thérapeutiques (Richmann D *et al* 2004).

3.1.1 L'intégrase

L'intégrase est l'une des trois enzymes indispensables à la réplication virale du virus et en fait, par conséquent, une cible pharmacologique essentielle pour combattre l'infection à VIH. Il est donc nécessaire d'étudier sa structure, son rôle dans le cycle de réplication viral et d'aborder l'étude du raltégravir, premier inhibiteur d'intégrase autorisé en France pour le traitement du VIH-1.

3.1.1.1 Structure de l'intégrase

3.1.1.1.1 Généralités

Les intégrases (IN) appartiennent toutes à la superfamille des nucléases et recombinases et elle est une enzyme essentielle à la réplication du virus de l'immunodéficience humaine permettant l'intégration de l'ADN viral dans le noyau de la cellule hôte (Pommier Y *et al* 2005).

Elle est composée de 288 acides aminés et est codée par l'extrémité du gène *pol*.

Elle comporte trois domaines distincts (figure n°10) :

- un domaine central relativement résistant aux protéases, responsable de l'activité catalytique
- un domaine N-terminal, formé de monomères, eux-mêmes structurés en quatre hélices, nécessaires à l'oligomérisation de l'intégrase
- un domaine C-terminal qui possède une activité de fixation à l'ADN de caractère non spécifique

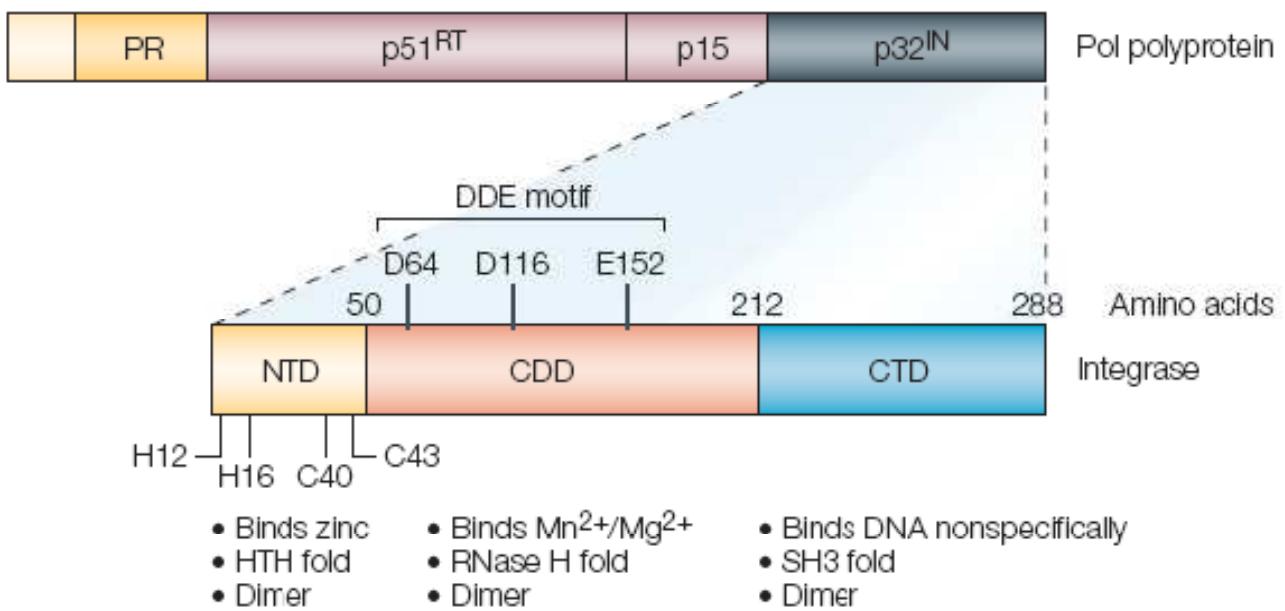


Figure n°10: Domaines fonctionnels de l'intégrase

Pommier Y *et al* 2005

3.1.1.2 Le domaine N-terminal

Le rôle du domaine N-terminal (figure 11) dans l'étape d'intégration de l'ADN n'est pas élucidé mais est néanmoins nécessaire au processus.

Ce domaine interagit avec l'ADN au sein du complexe intégrase-ADN mais ne fixe pas l'ADN *in vitro*.

Le domaine N-terminal comporte un motif HHCC (histidine-histidine-cystéine-cystéine) analogue à un doigt de zinc et dont le rôle pourrait être de favoriser le processus clé d'intégration (Pandey KK, Grandgenett DP 2008).

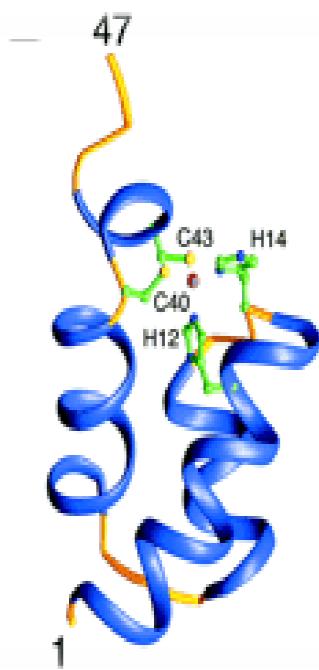


Figure n°11 : Représentation cristallographique du domaine N-terminal de l'intégrase

Craigie R 2001

3.1.1.3 *Le domaine catalytique*

Le domaine catalytique (figure n°12) ou cœur catalytique contient le site actif de l'intégrase et le motif D-D(35)-E, lui même constitué de trois aminoacides D64, D116, E152 (Chiu TK, Davies DR 2004).

Ce motif permet la fixation d'ions Mg²⁺ et entraîne un changement de conformation du site actif, essentiel à l'activité de l'enzyme.

Une seule mutation au niveau du site catalytique peut entraîner l'inactivation de l'enzyme et par conséquent inhiber la réplication du virus.

D'autres résidus (Q148, Y143, K156, K159) situés au niveau du site catalytique de l'enzyme sont importants pour l'interaction spécifique avec l'ADN viral.

De plus le cœur catalytique joue un rôle clé pour le positionnement correct de la protéine sur l'ADN cible.

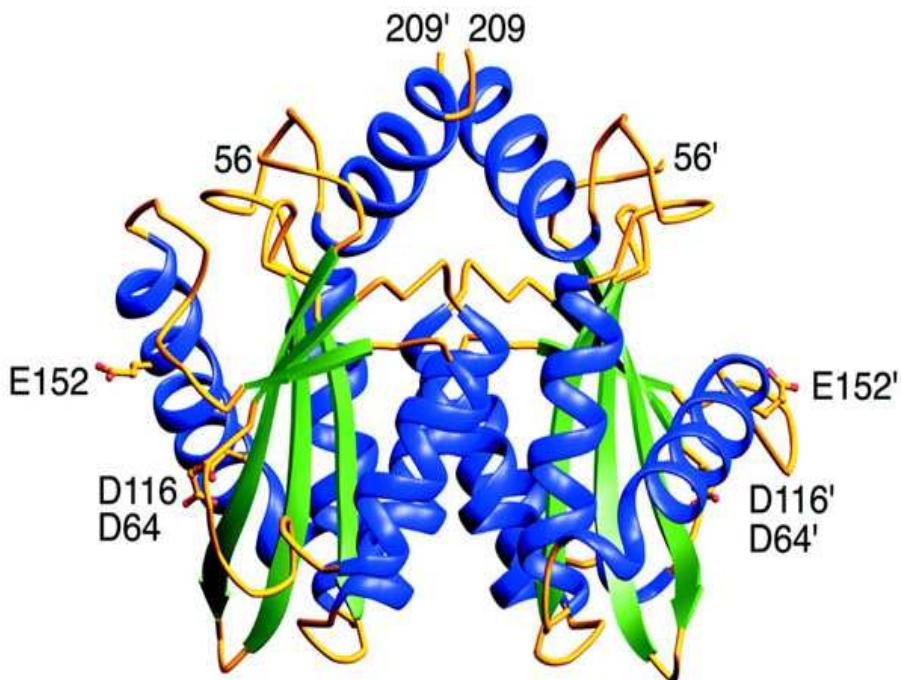


Figure n°12 : Représentation cristallographique du domaine catalytique de l'intégrase

Craigie R 2001

3.1.1.4 *Le domaine C-terminal*

Le domaine C-terminal (figure n°13), contrairement aux deux autres domaines de l'intégrase, interagit de façon non spécifique avec l'ADN et a davantage un rôle de stabilisation du complexe ADN-IN.

Il est constitué de quatre-vingt acides aminés et de deux protomères orientés de façon parallèle l'un par rapport à l'autre (Chiu TK, Davies DR 2004).



Figure n°13 : Représentation du domaine C-Terminal

Craigie R 2001

3.1.1.5 *Modèle de l'oligomère actif*

L'intégrase fonctionne sous forme multimérique (figure n°14) et il se forme, en présence d'ADN viral, un dimère à chaque extrémité responsable de l'activité catalytique de l'enzyme. Il se produit alors un rapprochement des deux extrémités de l'ADN viral par l'association des deux dimères, stabilisé par les domaines N et C-terminaux de l'intégrase.

Ceci aboutit à la formation d'un tétramère représentant la forme active pour l'étape d'intégration de l'ADN viral au cœur du génome de la cellule hôte.

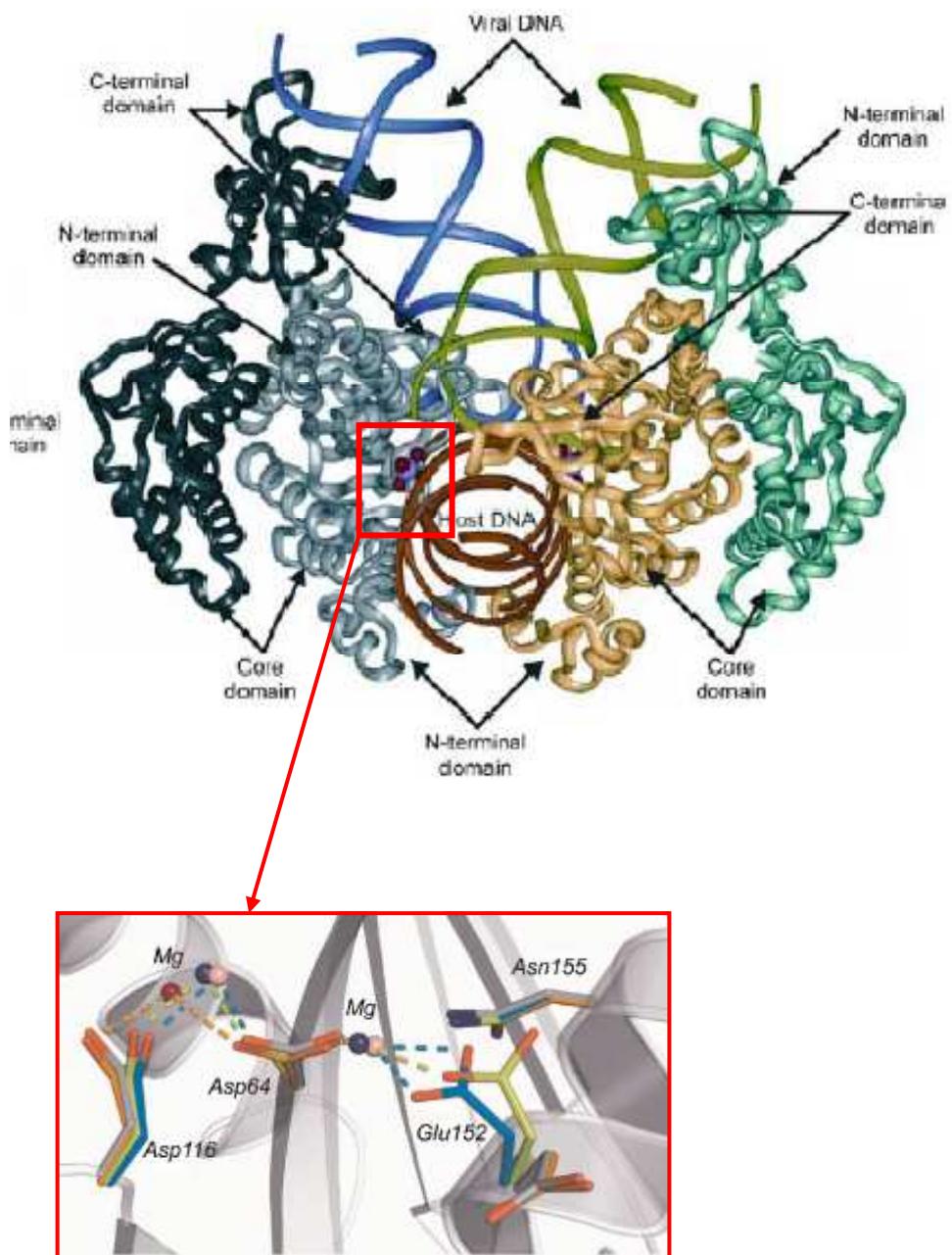


Figure n°14 : Modèle de l'oligomère actif

Wielens J et al 2005

Les deux sous-unités de l'intégrase qui interagissent avec l'ADN viral sont représentées en jaune et gris.

Les domaines C et N-terminaux de l'intégrase sont représentés en vert et noir.

La formation du complexe IN-ADN viral induit un changement de conformation conduisant à un complexe extrêmement stable et présent dans la majeure partie des étapes pré-intégratives, ce qui en fait une cible pharmacologique intéressante.

3.1.1.2 Fonction de l'intégrase dans le cycle viral

3.1.1.2.1 Généralités

L'intégrase est une des trois enzymes virales indispensables à la réplication du virus de l'immunodéficience humaine 1.

Cette troisième enzyme catalyse l'insertion d'une copie de l'ADN viral dans les chromosomes des cellules hôtes infectées par le virus.

D'autres fonctions de l'enzyme ont été identifiées, ce sont notamment la stabilisation des complexes pré-intégratifs et leur transport dans le noyau cellulaire.

Les fonctions catalytiques sont strictement nécessaires au bon déroulement du processus d'intégration (Mouscadet JF *et al* 2007).

3.1.1.2.2 Activités catalytiques

Les trois étapes permettant l'intégration de l'ADN viral dans le génome cellulaire (figure n°15) requièrent les trois domaines de l'intégrase et donc l'intégrité de l'enzyme.

Dans un premier temps, l'intégrase se fixe sur une courte séquence située aux deux extrémités LTR (pour *Long Terminal Repeat*) de l'ADN viral (Lewinski MK, Bushmann SD 2005).

Ensuite deux réactions catalytiques sont nécessaires à l'intégration de l'ADN viral dans l'ADN de la cellule hôte:

- le processus de maturation de l'ADN viral appelé « 3'-processing »
- le transfert des brins vers l'ADN cellulaire

La première réaction appelée « 3'-processing » est l'étape où l'enzyme catalyse une maturation endonucléolytique des extrémités 3'-OH de l'ADN viral.

Cette étape aboutit à l'élimination d'un dinucléotide à chaque extrémité de la chaîne d'ADN.

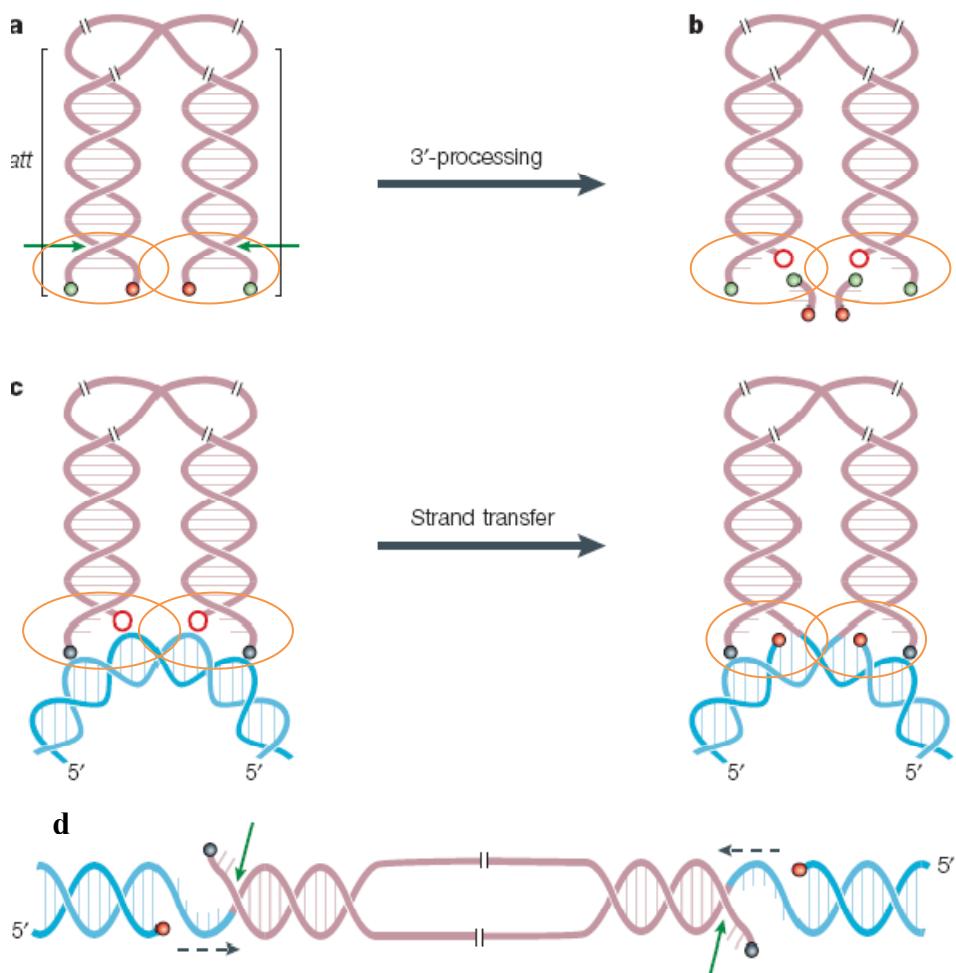


Figure n°15 : Processus d'intégration de l'ADN viral par l'intégrase

Pommier Y et al 2005

Légende :

- Le multimère d'intégrase (cercle orange) se fixe aux extrémités de l'ADN viral (rose), produit de la transcriptase inverse.*
- Il s'agit d'une coupure endonucléolytique des dinucléotides terminaux aux extrémités 3'OH (cercles rouges). Le multimère d'intégrase demeure attaché aux extrémités virales, formant un complexe de préintégration (CPI) qui migre dans le noyau.*
- Le CPI se lie à l'ADN cellulaire (bleu) dans lequel l'intégrase catalyse, par transfert de brins, l'insertion des deux extrémités de l'ADN viral.*
- Intégration de l'ADN viral à l'ADN hôte*

Dans un second temps, l'ADN clivé sert de substrat pour le transfert de brin conduisant à l'insertion de l'ADN viral dans le génome de la cellule infectée.

Ces deux réactions n'ont pas lieu en même temps et se produisent à des endroits différents de la cellule. En effet la maturation des extrémités a lieu dans le cytoplasme tandis que le transfert des brins s'effectue dans le noyau.

De plus elles sont énergiquement indépendantes: il s'agit d'une transestérification en une seule étape.

Pour terminer la réaction globale d'intégration, il est nécessaire de couper les dinucléotides aux extrémités et de réparer l'ADN.

In vitro une troisième réaction peut être mise en évidence, il s'agit de la désintégration, que l'on peut percevoir comme la réaction inverse du transfert de brin.

Cette étape s'est avérée utile pour démontrer que l'essentiel du site actif de l'intégrase réside dans le cœur central de la protéine mais aussi pour tester les mécanismes de certains inhibiteurs.

3.1.1.2.3 Les cofacteurs indispensables

a. Les cofacteurs métalliques

Les deux principales réactions d'intégration c'est-à-dire l'étape de « 3'-processing » et de « transfert de brins » nécessitent l'intervention d'un cofacteur métallique.

Il peut s'agir soit du manganèse Mn^{2+} soit de l'ion magnésium et l'ion Mg^{2+} est très certainement l'ion utilisé par l'enzyme *in vivo* (figure n°16) (Engelmann A and Craigie R 1995, Esposito D and Craigie R 1998).

Plusieurs arguments seraient en faveur de l'utilisation du magnésium, notamment:

- une forte activité nucléase non spécifique en présence de manganèse
- une tolérance plus grande des variations de séquences aux extrémités de l'ADN en présence de magnésium
- de nombreuses mutations de l'intégrase restent silencieuses dans les tests Mn^{2+} dépendants et pas dans les tests Mg^{2+} dépendants.

Ces arguments ont conduit à utiliser des groupements chimiques chélatant le magnésium

pour la conception d'inhibiteurs d'intégrase notamment pour le raltégravir et l'elvitegravir.

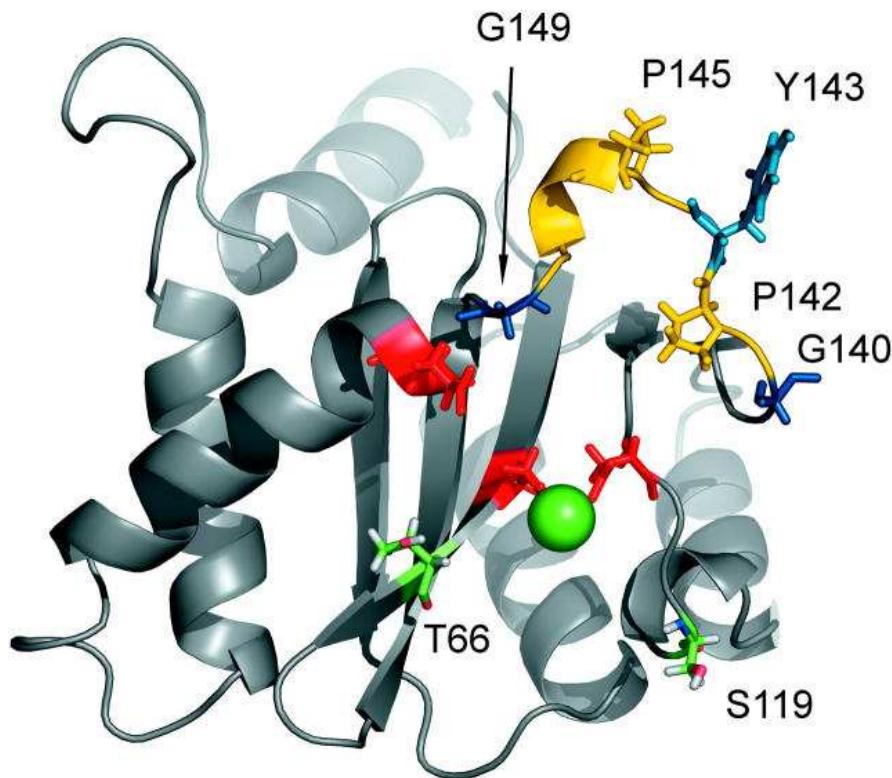


Figure n°16 : Insertion du cofacteur métallique Mg2+ au niveau du site actif de l'enzyme

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1305464/?tool=pubmed>

La sphère verte représente l'ion magnésium au niveau du site actif de l'intégrase

b. Cofacteur SNF5/INI1

Le cofacteur SNF5/INI1 est le premier cofacteur cellulaire de l'intégrase du VIH-1 à avoir été identifié.

SNF5/INI1 est une protéine composée de 385 acides-aminés et se compose de trois domaines comprenant deux régions répétées Rpt1 et Rpt2 ainsi qu'un domaine super-enroulé.

La région Rpt1 interagit avec le domaine CCD de l'intégrase et le cofacteur intervient à de multiples étapes du cycle de la réplication virale (Morozov A *et al* 1998).

Indépendamment de sa capacité à interagir avec l'intégrase, SNF5/INI1 est aussi impliqué au niveau d'étapes de post-intégration.

En effet plusieurs études ont montré qu'il participe à la régulation de la transcription par la protéine virale *tat* (Ariumi Y *et al* 2006).

Le cofacteur intervient aussi lors des étapes plus tardives du cycle de réplication en inhibant fortement l'assemblage et le bourgeonnement du VIH1 (Yung E *et al* 2001).

c. La protéine Rad 18

La protéine Rad 18 est identifiée comme cofacteur de l'intégrase du VIH-1. En effet elle participe à la stabilisation de l'enzyme et augmente son niveau d'expression lors de la réplication virale.

L'absence de Rad 18 se traduit par une accumulation d'ADN viral et favorise la réplication du virus (Lloyd AG *et al* 2006).

La protéine Rad 18 est constituée de plusieurs domaines fonctionnels:

- un domaine RING finger dans la partie N-terminale
- un domaine à doigt de zinc
- un motif permettant la liaison à l'ADN

L'interaction avec l'intégrase se fait par l'intermédiaire du domaine à doigt de zinc (Cribier A 2007).

d. Le cofacteur LEDGF/p75

Le cofacteur LEDGF/p75 (*pour Lens Epithelial Derived Growth Factor/p75*) est une protéine nucléaire appartenant à la famille des protéines HRP (*pour Hepatoma Derived Growth Factor Related Proteins*) et possède un signal de localisation nucléaire ainsi que deux copies d'un motif appelé « crochet AT ».

De plus elle possède dans sa partie N-terminale un motif PWWP très conservé retrouvé dans de nombreuses protéines associées à la chromatine (Cherepanov P *et al* 2004).

Le rôle de ce cofacteur dans la réplication virale du VIH-1 a été démontré très récemment.

En effet il interagit avec le domaine CDD de l'intégrase par l'intermédiaire de sa région IBD (*pour integrase-binding domain*) au niveau du domaine C-terminal et stimule l'activité enzymatique.

Selon différentes études, il existe une très bonne corrélation entre la perte d'interaction avec LEDGF/p75 et une diminution de la capacité du virus à se répliquer.

Le cofacteur LEDGF/p75 est donc nécessaire à la réplication du VIH-1.

De plus la protéine *Rev* peut se révéler comme un excellent inhibiteur compétitif du complexe intégrase/LEDGF et empêcher ainsi la multiplication du virus (figure n°17) (Levin A *et al* 2009).

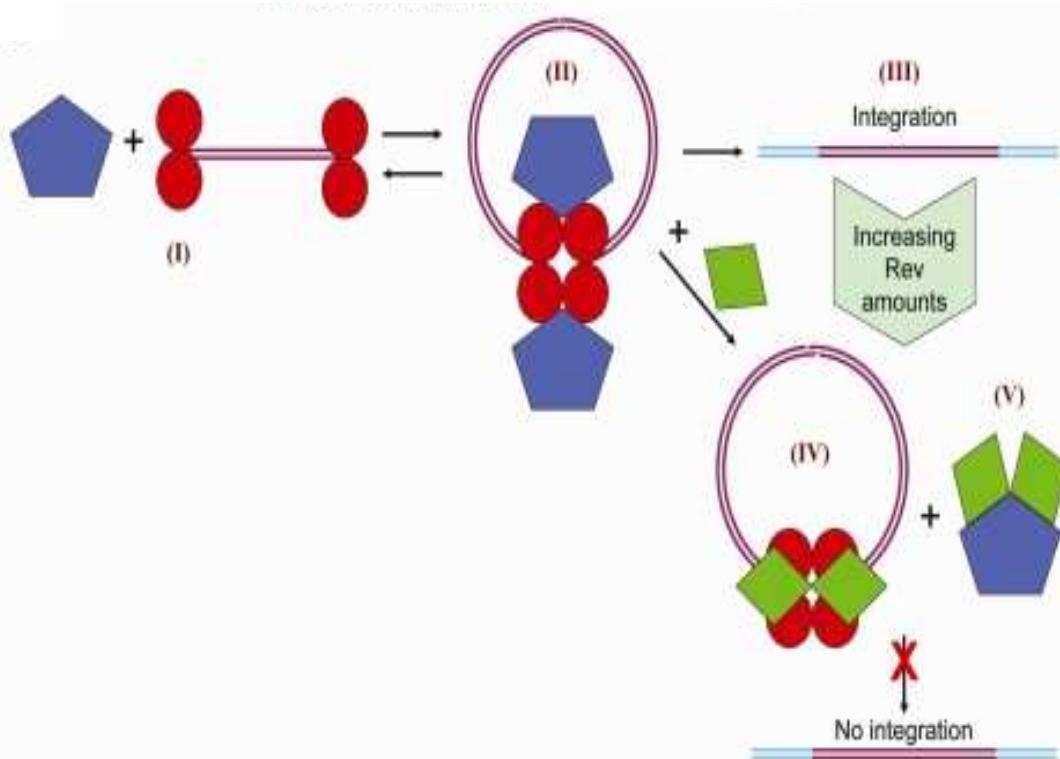


Figure n°17 : Mécanisme d'intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte en présence du cofacteur LEDGF/75

Aviad Levin *et al* 2009

L'intégrase est représentée en rouge, le cofacteur LEDGF/p75 est en bleu, la protéine rev est en vert, l'ADN viral est représenté en rose et l'ADN de la cellule hôte est en bleu turquoise. Le cofacteur se lie à l'intégrase et forme un complexe indispensable à l'intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte.

Cependant en présence de protéine rev, le processus d'intégration n'aboutit pas.

e. Le cofacteur VBP1

VBP1 est une sous-unité de la préfoldine représentée par une structure de six sous-unités et au sein de ce complexe, VBP1 représente la préfoldine 3.

L'inhibition de l'expression de VBP1 entraîne une stabilisation de l'intégrase et une diminution de la réPLICATION virale

3.1.2 Raltégravir (Isentress®), nouvel inhibiteur d'intégrase

3.1.2.1 Présentation

Le raltégravir est le premier inhibiteur puissant et sélectif de l'intégrase, commercialisé en 2008.

Il est très rapidement efficace chez les patients en échec thérapeutique et une extension d'AMM récente autorise l'utilisation du raltégravir chez les personnes infectées par le VIH-1 naïves de traitement antirétroviral (Chaix ML *et al* 2009).

3.1.2.2 Propriétés pharmacodynamiques

Dans un premier temps, nous étudierons le mécanisme d'action de cette nouvelle classe thérapeutique.

Dans une seconde partie nous aborderons le raltégravir et son activité antirétrovirale étudiée sur milieu de culture cellulaire (cellules lymphoïdes et cellules mononucléées infectées).

Enfin nous verrons la tolérance du raltégravir ainsi que l'émergence de problèmes de résistance à cette nouvelle classe thérapeutique.

3.1.2.2.1 Mécanisme d'action

L'intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte passe par trois étapes (figure n°18) :

- l'étape de « 3' processing »
- la formation du complexe de pré-intégration
- le transfert de brin

En cas d'inhibition de l'étape de transfert de brin, le complexe de pré-intégration reste dans le cytoplasme nucléaire (Katlama C *et al* 2009).

Les génomes non intégrés ne peuvent donner lieu à la production de nouvelles particules virales infectieuses, et par conséquent l'inhibition de l'intégration empêche la propagation de l'infection virale.

Les inhibiteurs d'intégrase développés actuellement sont des inhibiteurs de transfert de brins ou « strand transfer inhibitors » en anglais et bloquent l'insertion de l'ADN viral dans l'ADN de la cellule hôte.

L'ADN du virus s'associe à l'intégrase pour former un complexe extrêmement stable, présent dans la cellule pendant la majeure partie des étapes préintégratives.

Les inhibiteurs de transferts de brins tels que le raltegravir agissent en se fixant sur le complexe intégrase-ADN viral à proximité de l'extrémité 3' de l'ADN de la cellule hôte et bloquent par conséquent sélectivement l'étape de transfert de brin.

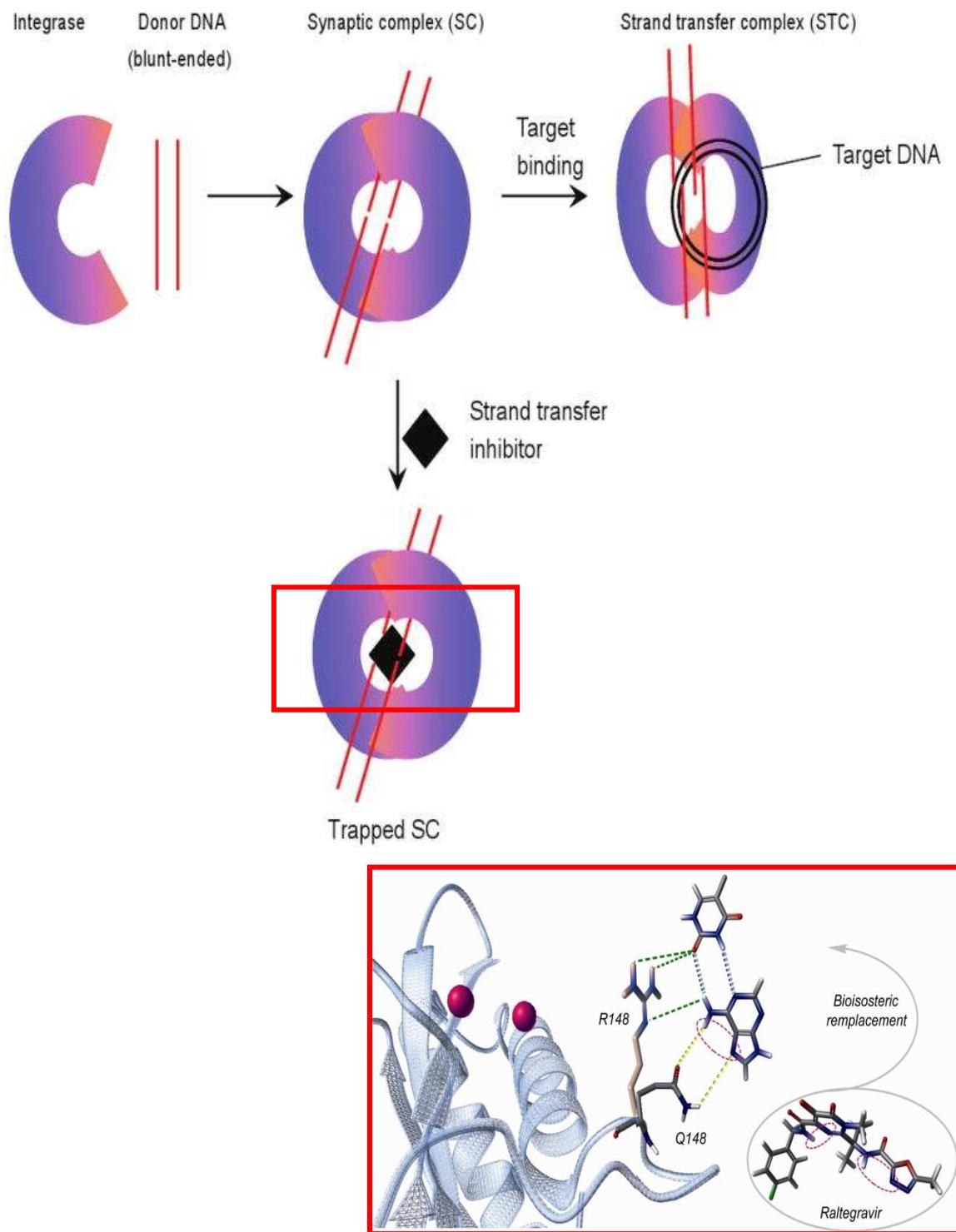


Figure n°18 : Mécanisme d'action du raltegravir

<http://www.lbpa.ens-cachan.fr>

Strand transfer inhibitor : raltegravir qui se fixe sur le complexe ADN viral et intégrase.

Synaptic complex (SC) : constitué d'ADN viral

Strand transfer complex (STC) : complexe de pré-intégration

3.1.2.2.2 Activité antirétrovirale *in vitro*

Dans des milieux de culture de cellules lymphoïdes T humaines infectées par une lignée cellulaire adaptée (le variant H9IIIB du VIH), le raltégravir, à des concentrations de 31+/- 20 nM, inhibe la réplication du VIH-1 à 95% par rapport à une culture non traitée infectée par le virus.

Par ailleurs, le raltégravir a inhibé la réplication virale dans des cultures de cellules mononucléées du sang périphérique humain activées par un mitogène, infectées par divers isolats cliniques primaires de VIH-1, y compris des isolats résistant aux inhibiteurs de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de protéase (Merck and Co 2009).

3.1.2.2.3 Tolérance et innocuité

Le traitement antirétroviral par raltégravir est dans l'ensemble bien toléré avec toutefois la survenue de quelques effets secondaires.

Les plus fréquents sont des diarrhées, des maux de tête et des nausées.

En effet, Raltégravir, 400 mg, administré deux fois par jour engendre chez 2,2 % des patients des diarrhées et pour 4,4% d'entre eux des nausées (Croxtall JD *et al* 2008, Katlama C *et al* 2009).

Dans toutes les études comportant du raltégravir, une faible incidence de rash cutané a été observée et celle-ci augmente lorsque le raltégravir est coadministré soit avec l'atazanavir soit avec le darunavir.

Il s'agit d'un rash peu intense ou modéré et n'entrant que très rarement l'arrêt du traitement.

Aucun effet métabolique (lipidique ou glucidique) n'a été observé avec le raltégravir contrairement aux autres molécules antirétrovirales mais les transaminases s'élèvent légèrement.

La tolérance du raltégravir chez les patients coinfestés par le virus de l'hépatite B ou C est sensiblement la même.

3.1.2.2.4 Résistance

Le raltégravir présente une faible barrière génétique à la résistance.

Le risque de développer une ou plusieurs mutations est d'autant plus grand que la charge virale initiale est élevée et que le traitement associé au raltégravir est peu optimisé (Katlama C *et al* 2009).

Selon certaines études, deux profils distincts comportant soit la mutation N155H, soit la mutation Q148K/R/H associées à une ou plusieurs mutations secondaires ont été mis en évidence (Cooper DA *et al* 2008).

L'addition des mutations secondaires aux mutations « primaires » restaure en partie l'infectivité du virus.

Une seconde étude réalisée par Calvez *et al* chez des patients recevant du raltégravir, a identifié quatre profils de mutations au moment de l'échec : E92Q, G140S+Q148H, N155H et E157Q.

Les mutations semblent apparaître très rapidement en cas d'échappement virologique sous traitement par raltégravir et notamment quand la mutation N155H survient.

Si la réPLICATION virale persiste sous raltégravir, la mutation N155H qui affaiblit le virus devient moins prééminente et est remplacée par le complexe 148 qui présente un avantage sélectif pour le virus et engendre un plus haut degré de résistance.

Une seule de ces mutations sur le gène de l'intégrase est suffisante pour constater un échec virologique chez des patients résistant aux autres antirétroviraux.

Il est donc nécessaire d'associer le raltégravir à d'autres antirétroviraux actifs afin d'éviter l'apparition rapide de variant viraux.

3.1.2.3 Propriétés pharmacocinétiques

Le raltégravir se caractérise par différents paramètres et notamment son temps d'absorption, son fort taux de liaison protéique pouvant engendrer quelques interactions médicamenteuses (Tableau VII) mais aussi son métabolisme et son mode d'élimination.

3.1.2.3.1 *Absorption*

Il a été démontré chez les volontaires sains ayant reçu des doses uniques de raltégravir par voie orale à jeun, que le raltégravir est rapidement absorbé avec un Tmax d'environ 3 heures après son administration.

L'état d'équilibre pharmacocinétique du raltégravir, administré deux fois par jour par voie orale, est atteint rapidement, dans un délai d'environ deux jours.

Isentress® peut être administré au cours ou en dehors des repas :

- L'administration du raltégravir après un repas modérément riche en graisses n'a pas eu d'incidence clinique significative
- L'administration du raltégravir après un repas riche en graisses a multiplié l'aire sous la courbe et la concentration maximale d'un facteur 2
- L'administration du raltégravir après un repas pauvre en graisses a diminué l'aire sous la courbe et la concentration maximale respectivement de 46 et 52%

L'administration avec de la nourriture semble accroître la variabilité pharmacocinétique par rapport à l'administration à jeun.

Une forte variabilité de la pharmacocinétique du raltégravir a été observée et elle peut être due à l'administration concomitante d'autres médicaments (EMEA, 2008).

3.1.2.3.2 Distribution

Le raltégravir est fortement lié aux protéines plasmatiques humaines à environ 83%.

3.1.2.3.3 Métabolisme et élimination

Le raltégravir est métabolisé principalement dans le foie par le mécanisme de glucuronidation médié par une enzyme hépatique, l'uridine diphosphate glucuronyl transférase 1A1 ou UGT1A1.

La demi-vie d'élimination du raltégravir est d'environ 9 heures et il est excrété à la fois dans les fèces (51%) et dans les urines (32%) (Kassahun K *et al* 2007).

Dans les selles, seul le raltégravir a été retrouvé alors que dans les urines, deux composants à savoir le raltégravir et le glucuronide du raltégravir ont été détectés.

L'UGT1A1 est la principale enzyme responsable de la formation du glucuronide de raltégravir.

Aucune différence pharmacocinétique n'a été observée chez l'insuffisant rénal ou hépatique modéré par rapport au sujet sain.

3.1.2.3.4 Interactions médicamenteuses

Le raltégravir n'est pas un substrat des enzymes du cytochrome P450 (CYP) et il n'y a donc pas d'effet inhibiteur sur les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A et d'effet inducteur sur le CYP3A4 (EMEA, 2008) (Buxeraud J 2009).

De plus le raltégravir n'est pas un inhibiteur des UDP-glucuronosyltransférases (UGTs) 1A1 et 2B7 et du transport médié par la glycoprotéine P.

En cas de coadministration avec l'atazanavir/r (Tableau VII), les concentrations plasmatiques du raltégravir augmentent de 50% mais aucune toxicité due à l'association de ces deux molécules n'a été observée et il n'est donc pas nécessaire de modifier la dose de raltégravir à administrer.

De plus l'administration concomitante de substances qui induisent l'UGT1A1 telles que la rifampicine, la phénytoïne ou le phénobarbital est à éviter.

Cependant si la coadministration avec ces médicaments ne peut être évitée, les doses de

raltégravir doivent être doublées.

Quelques inducteurs moins puissants tels que l'efavirenz, la névirapine, la rifabutine, les glucocorticoïdes, le millepertuis, la pioglitazone peuvent être utilisés avec la dose recommandée de raltégravir.

Chez les sujets sains, la co-administration d'Isentress® avec l'oméprazole (inhibiteur de la pompe à protons) augmente les concentrations plasmatiques du raltégravir. Les effets de l'augmentation du pH gastrique due à l'administration des inhibiteurs de la pompe à protons ou des antagonistes des récepteurs H₂, sont mal connus et cette association est donc à éviter.

Le raltégravir n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du ténofovir, des contraceptifs hormonaux ou du midazolam.

Tableau VII : Interactions et données pharmacocinétiques du raltégravir (EMEA, 2008)

Médicaments	Interaction (mécanisme si connu)	Recommandations
ANTIRETROVIRaux (400 mg deux fois par jour)		
atazanavir/ritonavir	Concentration plasmatique du raltégravir augmentée	
tipranavir/ritonavir		
Efavirenz	Concentration plasmatique du raltégravir diminuée	Aucune adaptation posologique
Ténofovir	Mécanisme d'action inconnu	
ANTIBIOTIQUES (400 mg une fois par jour)		
Rifampicine	Concentration plasmatique du raltégravir diminuée	Doubler la dose d'Isentress ®
SEDATIFS (400 mg deux fois par jour)		
Midazolam	Mécanisme d'action inconnu	Aucune adaptation posologique
ANTIULCEREUX (400 mg en dose unique)		
Oméprazole	Concentration plasmatique du raltégravir augmentée	Ne pas utiliser Isentress® avec des médicaments qui augmentent le pH gastrique
CONTRACEPTIFS HORMONaux (400 mg deux fois par jour)		
Ethinylestradiol norelgestromine	Mécanisme d'action inconnu	Aucune adaptation posologique

3.1.2.4 Recommandations d'utilisation

3.1.2.4.1 Recommandations européennes

Le raltégravir ou Isentress® est un médicament antirétroviral utilisé pour le traitement des adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) (EMEA 2008).

Il est utilisé chez les patients prétraités par traitement antirétroviral et est désormais étendu aux patients naïfs de traitement antirétroviral.

Le traitement par Isentress® doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH et il n'est délivré que sur ordonnance.

Il est administré à la posologie de 400 mg deux fois par jour au cours ou en dehors des repas.

Il n'existe pas encore de données pertinentes concernant l'utilisation du raltégravir chez la femme enceinte, chez la femme allaitante et chez l'enfant et ne doit pas être utilisé dans ces trois cas.

Il doit être utilisé avec prudence chez le sujet âgé et l'insuffisant hépatique.

La commission européenne a délivré l'autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'union européenne à Merck Sharp et Dohme Limited, le 20 Décembre 2007.

Depuis le 09 Juillet 2009, le traitement par raltégravir est validé comme traitement de première intention contre le VIH-1 par le FDA (Food and Drug Administration) en association avec d'autres molécules.

3.1.2.4.2 Recommandations pratiques au patient lors de la délivrance d'Isentress® par le pharmacien

Isentress® ne guérit pas de l'infection par le VIH et les infections et autres maladies associées à la contamination par le virus peuvent survenir sous traitement par raltégravir.

Le patient atteint de l'infection par le VIH traité par Isentress® doit rester sous la surveillance d'un médecin (EMEA 2008).

Le traitement par Isentress® ne diminue pas le risque de transmission du virus par contact sexuel ou par contamination sanguine.

Le médecin doit réaliser un bilan de l'état de santé général du patient avant la mise en place du traitement par Isentress®.

Isentress® peut interagir avec d'autres médicaments mais n'a pas d'effet sur les concentrations sanguines des autres médicaments utilisés dans le traitement du VIH. De plus les autres médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH ne sont pas censés modifier de façon majeure les concentrations sanguines du raltégravir.

Cependant le patient doit prévenir son médecin ou son pharmacien s'il prend ou a pris récemment :

- de la rifampicine, inducteur enzymatique.
- des médicaments utilisés pour le traitement des ulcères gastriques ou brûlures d'estomac qui augmentent le pH gastrique.
- tout autre médicament obtenu avec ou sans ordonnance.

Isentress® doit toujours être utilisé en association avec d'autres médicaments antirétroviraux à la dose de 400 mg deux fois par jour par voie orale.

Il est déconseillé de croquer, d'écraser ou de couper les comprimés de raltégravir.

Si le patient oublie de prendre le comprimé de raltégravir, il doit le prendre dès qu'il s'en aperçoit sauf s'il s'en rend compte au moment de la prise suivante.

Dans le second cas, le patient ne doit pas prendre une double dose et reprend le rythme habituel d'administration.

Quelques effets secondaires sont susceptibles de survenir lors du traitement par Isentress® :

- Des sensations vertigineuses et des vertiges
- Des douleurs abdominales, des flatulences, une constipation,
- Un prurit, des arthralgies, une fatigue et une asthénie.

Le traitement médicamenteux doit être bien expliqué au patient et il doit l'avoir bien compris afin que l'observance soit la meilleure possible (Buxeraud J 2009).

Le patient doit faire particulièrement attention au lieu de conservation du médicament. En effet Isentress® doit être conservé dans un endroit sec, à une température ambiante ne dépassant pas 25°C et dans son emballage d'origine.

Il est également important de rappeler au patient l'obligation d'effectuer des bilans sanguins selon l'avis du médecin.

3.2 Inhibiteur du corécepteur CCR5

De nombreuses cibles pharmacologiques existent pour inhiber l'entrée du virus dans la cellule hôte et le corécepteur CCR5 en est une.

Nous étudierons dans un premier temps le corécepteur CCR5 et notamment sa structure, les circonstances de sa découverte et le mode d'action des antagonistes du corécepteur CCR5 tel que le maraviroc (MVC).

3.2.1 Le corécepteur CCR5

CCR5 est exprimé par de nombreux types cellulaires, tels les cellules dendritiques immatures, les monocytes et macrophages, les lymphocytes T ou encore les cellules de Langerhans, mais aussi les fibroblastes ou les cellules épithéliales.

Le corécepteur CCR5 est aussi exprimé dans les organes lymphoïdes primaires et secondaires, dans le système nerveux central.

3.2.1.1 Découverte du corécepteur CCR5

La fonction du corécepteur CCR5 lors de la réplication virale a été découverte par la mise en évidence d'un mutant de CCR5, consistant en une délétion de 32 paires de bases sur le gène codant CCR5 (Benkirane M *et al* 1997).

Cette délétion génère une protéine tronquée (figure n°19), séquestrée dans le réticulum endoplasmique.

Le corécepteur CCR5 devient alors indétectable à la surface cellulaire et inhibe l'entrée du virus dans la cellule hôte.

Les individus porteurs de cette mutation sont résistants à l'infection par le VIH-1.

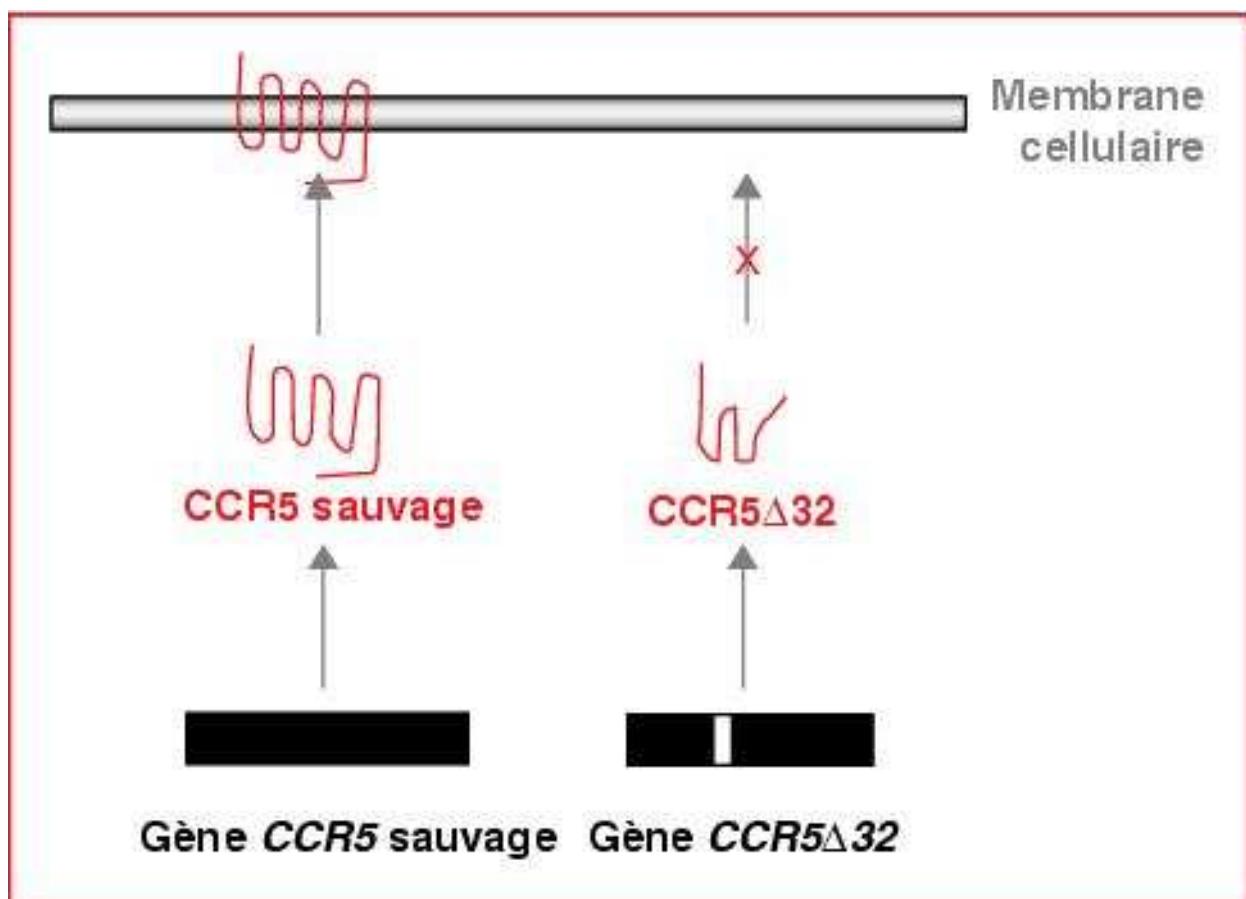


Figure n°19 : L'impact du niveau d'expression du corécepteur CCR5 sur l'histoire naturelle de l'infection par VIH

Corbeau P 2006

Protéine CCR5 codée par gène CCR5 sauvage et tronqué.

Le gène CCR5DELTA32 code pour une protéine tronquée CCR5delta 32

3.2.1.2 Structure du corécepteur

Le corécepteur CCR5 possède les caractéristiques des récepteurs à chimiokines constitués de sept domaines transmembranaires couplés à la protéine G (figure n°20)

(Eberhard *et al* 2005) et capable de se lier à trois ligands : RANTES, MIP-1 alpha, MIP-1 beta.

Des résidus cystéines dans les domaines extracellulaires, le motif DRYLAVHA de la deuxième boucle intracellulaire et une courte boucle enrichie en résidus chargés positivement sont les éléments caractéristiques du récepteur CCR5.

L'activation du récepteur en réponse à la liaison du ligand se déroule en deux étapes :

- Dans un premier temps, le site actif du ligand interagit avec le domaine amino-terminal exposé du récepteur ainsi qu'avec la seconde partie de la deuxième boucle extracellulaire (Samson *et al* 1997).
- Dans un second temps, le domaine amino-terminal libre de la chimiokine interagit avec des résidus situés dans les domaines transmembranaires du récepteur (Zhou *et al* 2000).

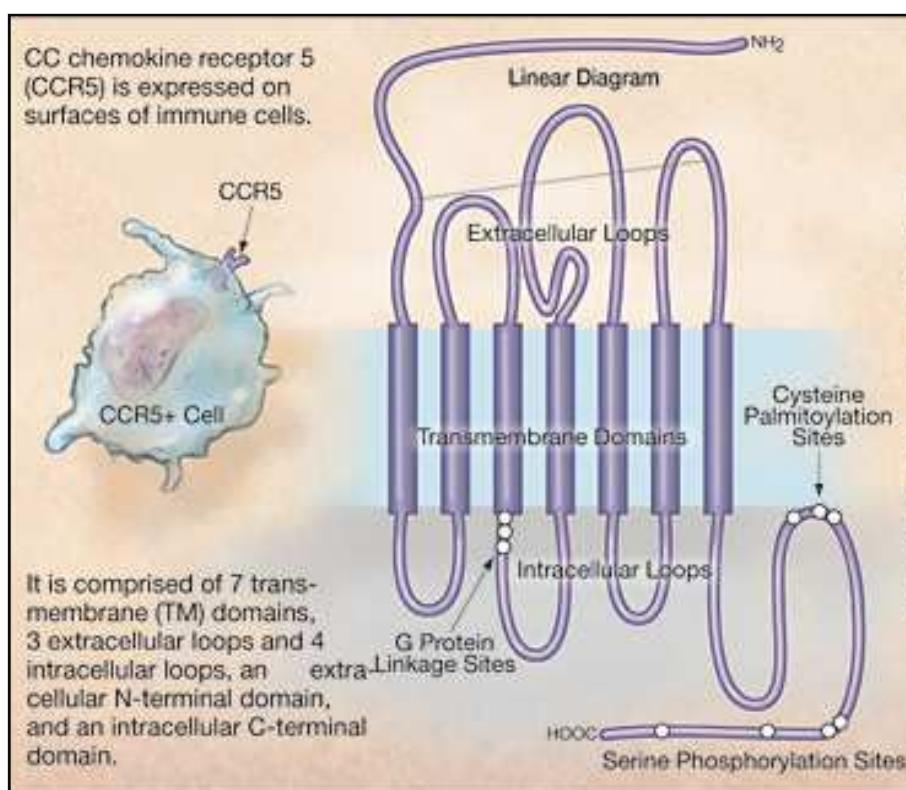


Figure n°20 : Récepteur à chimiokines CCR5

3.2.1.3 Mécanisme d'action des antagonistes des CCR5

Les antagonistes du corécepteur CCR5 sont actifs sur les souches virales présentant un tropisme pour CCR5.

Le virus accède aux cellules T CD4+ par interactions entre les glycoprotéines de l'enveloppe virale (gp 120) et les récepteurs et corécepteurs présents à la surface de la cellule hôte (figure n°21).

L'ensemble permet la fusion des membranes cellulaire et virale et aboutit à l'entrée du virus dans la cellule cible.

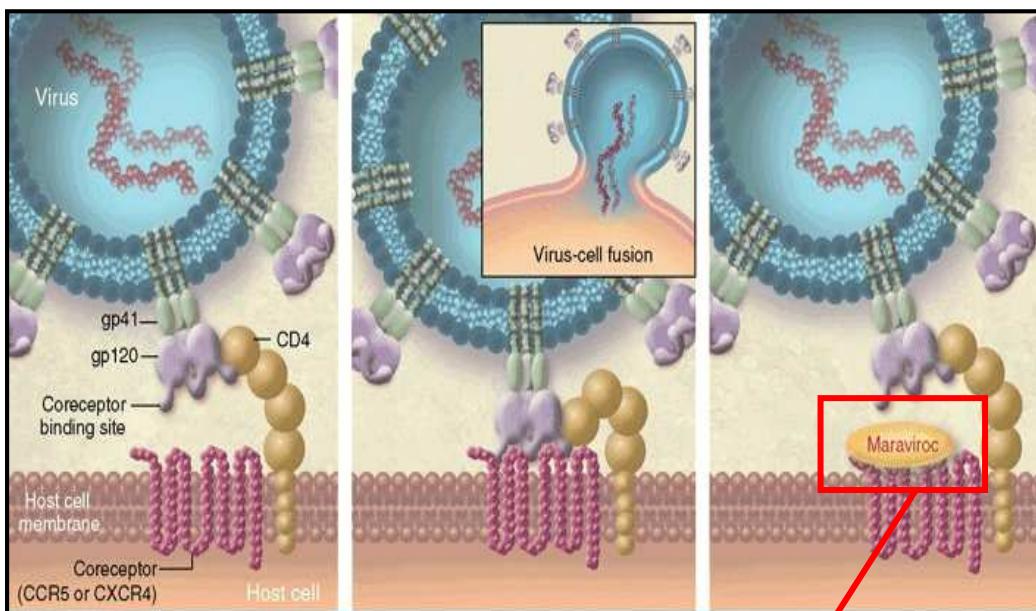
Le maraviroc (MVC) est la première molécule active d'une nouvelle classe d'antirétroviraux : les inhibiteurs du corécepteur CCR5.

Il s'agit en effet d'un antagoniste hautement sélectif et non compétitif du récepteur aux chimiokines CCR5, jouant un rôle essentiel dans la liaison du VIH-1 aux cellules qu'il infecte (Tsamis F *et al* 2003).

Les anti-CCR5 se fixent sur la région transmembranaire du corécepteur CCR5, induisant une modification conformationnelle des domaines extracellulaires du corécepteur (figure n°21).

Le corécepteur ne peut plus interagir avec la gp120, or cette interaction est nécessaire à l'entrée du virus dans la cellule hôte (Launay O 2008).

a)



b)



Figure n°21 : Mécanisme d'action des antagonistes du corécepteur CCR5

http://www.medscape.com/viewarticle/705842_3,

<https://www.hivpro.com/sites/HIVPro/pages/SELZENTRY.aspx#PageTop>

- a) Avant la fusion des deux membranes virales et cellulaires, les gp 41 et 120 doivent s'associer avec un récepteur CD4 de la cellule hôte et les corécepteurs CCR5 et CXCR4 interviennent aussi pendant cette étape.
Sur la 3^{ème} image, le maraviroc est fixé sur le corécepteur CCR5 et la fusion des deux membranes est impossible.
- b) L'encadré rouge est une représentation de la liaison du maraviroc, inhibiteur du corécepteur CCR5, sur le corécepteur CCR5. Cette liaison aboutit à un changement conformationnel du corécepteur CCR5 qui devient non fonctionnel et l'entrée du virus dans la cellule hôte est inhibée.

3.2.2 Caractéristiques d'une molécule ciblant le corécepteur CCR5

3.2.2.1 Formule chimique développée du maraviroc

La structure chimique (figure n°22) du MVC lui confère un mécanisme d'action original permettant d'empêcher la liaison du virus aux corécepteurs CCR5.

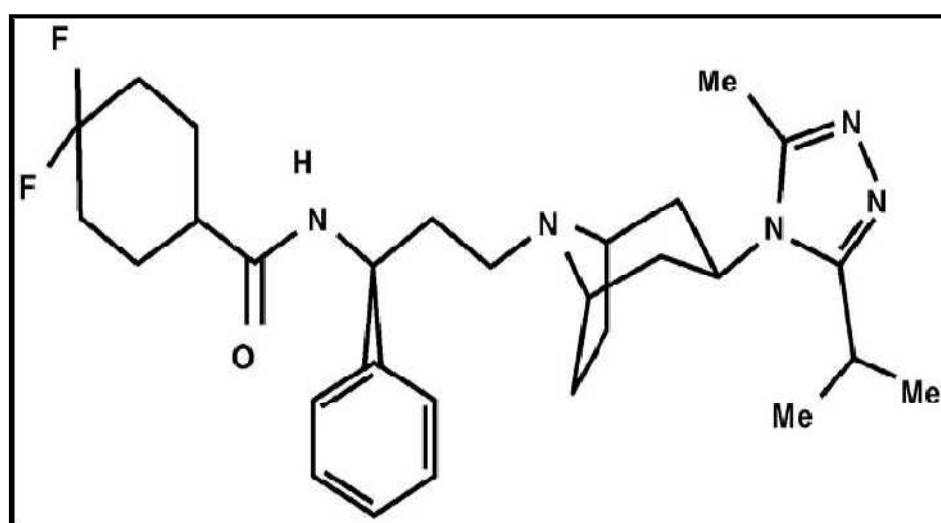


Figure n°22 : Formule chimique développée du maraviroc (MVC) :
4,4-difluoro-N-{(1S)-3-[*exo*-3-(3-isopropyl-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-yl]-1-phenylpropyl}cyclohexane carboxamide)

Walker DK 2005

3.2.2.2 Propriétés physiques de la molécule

Les antagonistes des corécepteur CCR5 et notamment le maraviroc (MVC, UK-427,857) sont des molécules de petites tailles.

Le principe actif est représenté par la formule moléculaire suivante : C₂₉H₄₁F₂N₅O.

Sur un plan physicochimique, le maraviroc est un composé basique avec une masse moléculaire de l'ordre de 514 daltons (Walker DK 2005).

Le produit se décrit comme une poudre blanche ou pâle, très soluble à tous les pH de l'intervalle physiologique (1 à 7,5) (Pfizer Canada Inc 2009).

3.2.2.3 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du maraviroc est caractérisée par une non-linéarité entre les doses administrées aux patients et les concentrations plasmatiques, due notamment à l'étape d'absorption intestinale (Peytavin G 2008).

3.2.2.3.1 Absorption du MVC

La concentration plasmatique maximale du maraviroc est atteinte entre 30 min et 4 h après une prise orale unique de 1200 mg (figure n°23) (Walker DK 2005, Abel S *et al* 2008).

La biodisponibilité par voie orale du MVC, estimée par un modèle pharmacocinétique de population, est de l'ordre de 23% après une dose de 100 mg de principe actif et elle atteint 33% pour une dose de 300mg.

La prise d'aliments ne modifie pas l'absorption du maraviroc et par conséquent il peut être administré avec ou sans nourriture.

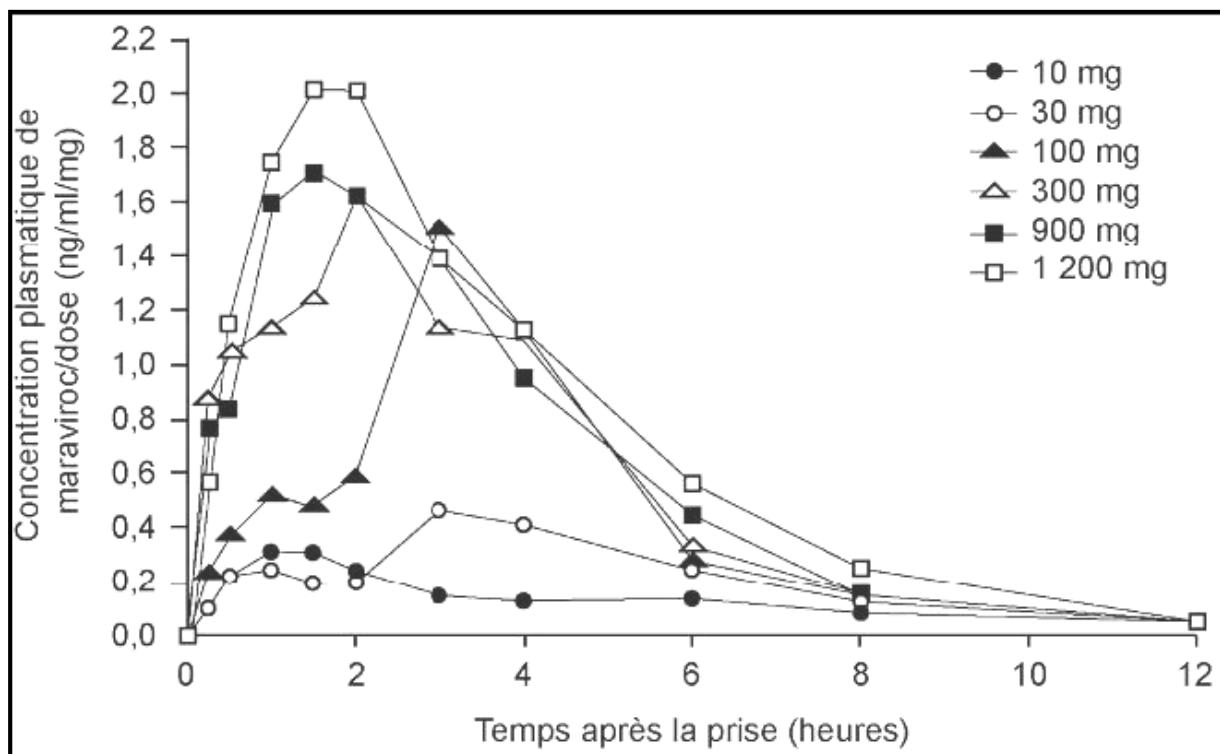


Figure n° 23: Profils pharmacocinétique plasmatique du MVC

Peytavin G, 2008

3.2.2.3.2 *Distribution du MVC*

Le principe actif se lie aux protéines plasmatiques humaines dans une proportion de 75 % et il présente une affinité particulière pour l'albumine et l'alpha-1 glycoprotéine acide.

Chez l'homme, le volume de distribution du maraviroc représente environ 194 L et le rapport des concentrations dans les compartiments sang/plasma est de 60%.

La concentration du MVC dans le liquide céphalorachidien représente environ 10% de la concentration plasmatique libre (Peytavin G 2008, Pfizer Canada Inc 2009).

3.2.2.3.3 Métabolisme et excrétion du MVC

Le maraviroc est métabolisé au niveau du foie *via* le cytochrome P450 3A4 en métabolites essentiellement inactifs contre le VIH-1 retrouvés dans les selles et les urines (figure n°24).

Le métabolite le plus important quantitativement (22%) est une amine secondaire.

Le MVC reste néanmoins la molécule circulante majoritaire (42%) dans le plasma, dans les urines et dans les selles par rapport à ses métabolites (Peytavin G, 2008).

La demi-vie terminale du MVC administré par voie orale varie entre 14 à 18 h.

La proportion de maraviroc retrouvée dans les urines est de 20% et de 76% dans les selles.

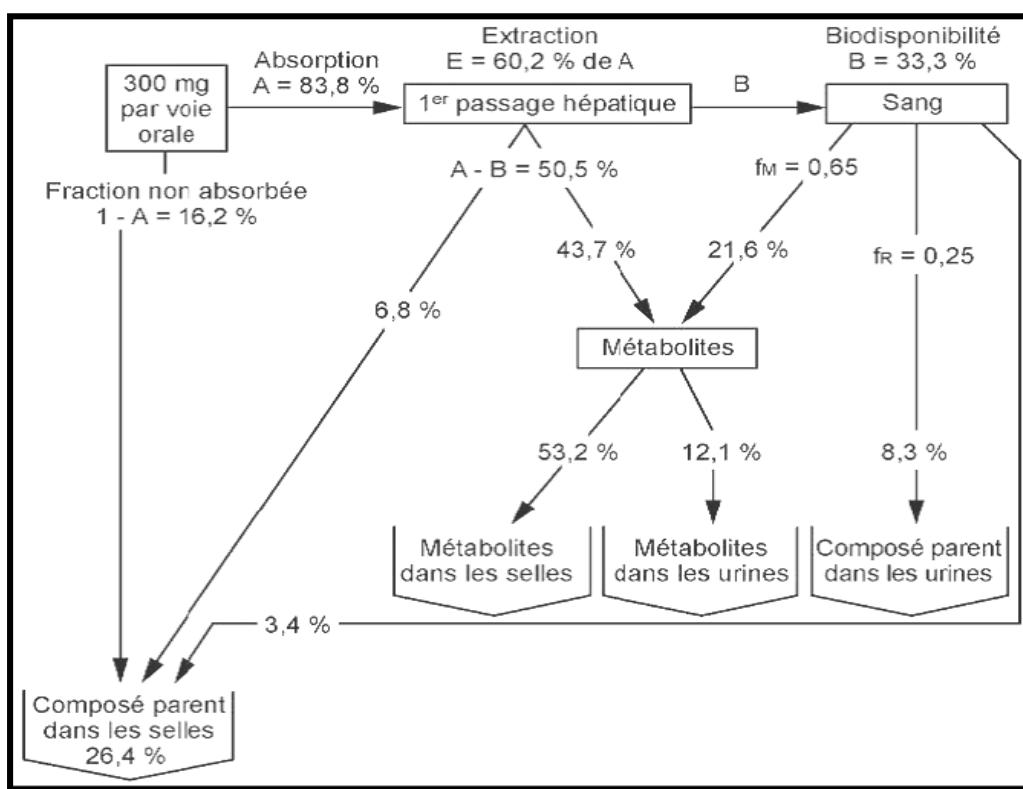


Figure n°24 : Représentation schématique des principales voies d'excrétion du MVC chez l'homme après administration de 300mg par voie orale

Peytavin G, 2008

fR : fraction rénale

fM : fraction métabolique

3.2.2.3.4 *Interactions médicamenteuses*

Le MVC est métabolisé par le cytochrome P450 (CYP3A4) et l'administration concomitante de médicaments qui activent ou inhibent ce dernier, sont susceptibles de modifier les concentrations du maraviroc (Pfizer Canada Inc 2009).

De plus le maraviroc n'exerce pas d'effet inhibiteur sur les sept isoenzymes du cytochrome P450 et par conséquent n'interfère pas sur la biotransformation des médicaments métabolisés par le cytochrome P450.

L'administration du MVC n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de la zidovudine, de la lamivudine, du midazolam, de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel.

Cependant la pharmacocinétique du MVC est susceptible d'être modifiée par les inhibiteurs tels que le kéroconazole, l'association lopinavir/ritonavir, le ritonavir, le saquinavir et l'atazanavir ou les inducteurs (rifampicine, éfavirenz) du CYP3A4 et de la glycoprotéine P. Enfin l'utilisation concomitante du millepertuis ou de produits à base de millepertuis et du maraviroc est déconseillée car elle risque d'engendrer une forte diminution des concentrations de MVC et ceci peut se solder par une perte de la réponse virologique et l'apparition d'une résistance au maraviroc.

3.2.3 Conséquences possibles du MVC

Certaines questions au sujet du MVC restent en suspens et notamment la tolérance et effets secondaires du médicament sur les patients, l'éventualité d'un changement de tropisme et l'émergence de souches résistantes.

De plus les tests pour déterminer le tropisme des souches virales avant la mise en place du traitement présentent encore certaines contraintes.

3.2.3.1 *Tolérance et effets secondaires du traitement par MVC*

3.2.3.1.1 La tolérance des patients au maraviroc

Certains essais cliniques ont démontré qu'il n'existe pas une fréquence plus importante de toxicité hépatique lorsque les patients sont sous traitement antirétroviral contenant le

maraviroc par rapport au groupe de contrôle (Tribonnière X *et al* 2008).

3.2.3.1.2 Effets secondaires possibles

Parallèlement des questions se posent sur l'inhibition à long terme de la fonction du corécepteur CCR5 (Ledermann MM *et al* 2006).

En effet le récepteur CCR5 aide à initier certaines réponses immunes et à orienter des cellules immunes effectrices vers le site inflammatoire et joue un grand rôle dans l'immunité innée.

Le récepteur CCR5 est indispensable pour lutter contre certains agents pathogènes tels que le virus West Nile, *Toxoplasma gondii*, *Cryptococcus neoformans*, *Trypanosoma cruzi* ou bien encore *Mycobacterium tuberculosis* et par conséquent l'inhibition prolongée de ce type de récepteur pourrait augmenter l'incidence de ces infections.

A l'inverse, l'inhibition du récepteur semble engendrer certains effets positifs tels que la diminution du processus athérogène.

3.2.3.2 Changement de tropisme et résistance des souches R5 au anti-CCR5

Le mécanisme de résistance aux anti-CCR5 peut suivre deux voies distinctes :

- Le changement de tropisme au cours d'un traitement par anti-CCR5 avec l'apparition de souches X4.

L'apparition de souche X4 peut révéler une évolution du tropisme R5 vers X4 ou alors l'émergence d'une sous-population X4 préexistante, non détectée au départ, par blocage de la sous-population R5 (Wolinsky SM *et al* 2004).

- Des souches rétrovirales de tropisme R5 peuvent en présence d'anti-CCR5 devenir résistantes, alors que l'antagoniste est encore lié au récepteur CCR5 (Pugach P *et al* 2007). La résistance aux anti-CCR5 peut être la conséquence de mutations au niveau de la région V3 de la glycoprotéine d'enveloppe dite « gp 120 ».

Par ailleurs, les tests disponibles pour déterminer le tropisme viral avant la mise en place du traitement, présentent certaines contraintes et notamment l'impossibilité de phénotyper des sous-populations minoritaires (5 à 10% de l'ensemble des souches), la non-distinction des

souches de tropismes R5/X4 et la charge virale minimale requise qui est de 1000 copies/mL (Whitcomb JM *et al* 2007).

Actuellement deux tests phénotypiques sont disponibles :

- Le test Trofile® commercialisé par Monogram Biosciences
- Le test du CHU de Toulouse

D'autres tests dits « génotypiques » sont en cours de développement afin de pallier ces différentes contraintes et ils s'intéressent surtout à l'analyse de la séquence de la région V3 de la gp 120 (Jensen MA *et al* 2003).

La technique des tests génotypiques de détermination du tropisme viral se base sur le même principe que les tests génotypiques de résistance aux antirétroviraux.

3.2.3.3 **La stratégie thérapeutique**

Le MVC est indiqué en association avec d'autres agents antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1 à tropisme R5 chez les adultes (Reynes J 2007).

L'une des questions cruciales reste le choix de la période optimale pour mettre en place le maraviroc durant la période de traitement.

L'utilisation chez les patients naïfs de tout traitement antirétroviral paraît idéale dans la mesure où les souches R5 sont majoritaires.

Les anti-CCR5 sont également très intéressants pour les patients en échec thérapeutique avec d'autres molécules mais la difficulté réside dans le fait que les souches X4 deviennent majoritaires alors l'utilisation du MVC semble inutile dans 50% des cas.

L'utilisation du MVC peut être envisagée dans le cadre d'un « switch » de molécule antirétrovirale pour éviter une intolérance et une toxicité à long terme.

La difficulté est alors l'impossibilité de tester le tropisme de la souche sur une charge virale indéetectable, à moins de l'avoir réalisé auparavant.

3.2.4 Conseils du pharmacien pour la délivrance du MVC

Celsentri® (maraviroc) doit être administré obligatoirement en association avec d'autres antirétroviraux (Pfizer Canada Inc 2009).

La dose recommandée est de 300 mg par jour en deux prises mais cette posologie doit être ajustée en fonction des médicaments administrés en concomitance.

Celsentri® peut être administré pendant ou en dehors des repas sans aucune restriction alimentaire.

MVC ne doit pas être administré chez l'enfant de moins de 16 ans car son efficacité, son innocuité et sa pharmacocinétique n'ont pas encore été établies.

En cas d'oubli d'un comprimé de Celsentri®, la dose oubliée doit être administrée dès que possible et la suivante doit être prise à l'heure habituelle.

Toutefois si l'heure de la dose suivante est arrivée, il est recommandé de ne pas prendre la dose oubliée.

Il ne faut pas doubler la dose pour compenser la dose oubliée.

Enfin Celsentri® doit être conservé dans son emballage d'origine entre 15 et 30° C.

4 Etudes cliniques et résultats

Le raltégravir et le maraviroc viennent compléter l'arsenal thérapeutique disponibles pour la lutte contre le VIH-1 et il est essentiel de disposer aujourd'hui des données d'efficacité, d'identifier les posologies efficaces, leurs profils de tolérance et de toxicité, les voies de sélection de résistance, le niveau de barrière génétique ainsi que les interactions médicamenteuses à travers les essais thérapeutiques.

L'ensemble de ces données permet de proposer des stratégies thérapeutiques adaptées et une utilisation optimale de ces deux nouvelles classes pharmacologiques.

4.1 Résultats d'études : Isentress® (raltégravir)

Isentress® a fait l'objet de plusieurs essais cliniques sur des patients en échec thérapeutiques ou naïfs de tout traitement antirétroviral.

Nous aborderons dans un premier temps les études concernant les patients en échec thérapeutique : étude MK005, les deux essais BENCHMRK 1 et 2 et l'essai TRIO puis dans un second temps les deux essais réalisés chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral (essai 004, étude STARTMRK).

4.1.1 Résultats des études sur patient en échec thérapeutique

4.1.1.1 Etude MK005

L'étude MK005 est un premier essai de phase II, randomisé en double aveugle et concerne les patients en échec virologique sous traitement antirétroviral.

4.1.1.1.1 Population de l'essai

L'étude MK005 a été réalisée chez 178 patients infectés par le VIH-1, ayant une charge virale supérieure à 5000 copies/mL sous traitement antirétroviral stable et une résistance virale documentée à au moins une molécule des trois principales classes thérapeutiques (INTI, INNTI, IP) (Grinsztejn B 2008).

Les 178 patients prétraités ont en moyenne dix ans de traitement antirétroviral derrière eux,

avec une charge virale initiale élevée (médiane de charge virale 4,7log) et un taux de 220 à 274 cellules CD4/mm³ dans le sang.

Les patients, après randomisation, ont reçu un des quatre traitements suivants :

- Le traitement optimisé (TO) associé au placebo
- Le TO associé au raltégravir 200 mg deux fois par jour
- Le TO associé au raltégravir 400 mg deux fois par jour
- Le TO associé au raltégravir 600 mg deux fois par jour

Le TO a été sélectionné avant la randomisation, basé sur l'historique des traitements antirétroviraux ainsi que leur tolérance chez les patients.

Il contient en moyenne quatre molécules (2 à 7) dont l'enfuvirtide pour 36 % des patients et 25% d'entre eux le prenaient pour la première fois.

De plus les études préliminaires de pharmacocinétique ayant montré que la coadministration d'atazanavir augmentait l'exposition au raltégravir, deux sous-études ont été conduites dans l'essai 005.

Les résultats des deux sous-études, atazanavir et raltégravir et raltégravir seul sans atazanavir dans le TO, ont montré que les réponses virologiques étaient semblables (Tubiana R 2007).

4.1.1.1.2 Résultats à 24 semaines

Le pourcentage de patients à 24 semaines avec une charge virale inférieure à 50 copies/mL est de 13% pour le bras placebo et de 65,1, 55,6 et 66,7% respectivement pour les doses de 200,400 et 600 mg de raltégravir administré 2 fois par jour (Tubiana R 2007, Grinsztejn B 2008).

De plus la proportion de patients ayant à S24 une charge virale inférieure à 400 copies/mL est de 69,8, 71,1 et 71,1% dans le bras 200, 400 et 600 mg respectivement, comparée à 15,6% dans le bras placebo.

La diminution moyenne de la charge virale est de - 1,80, - 1,87, - 1,84, - 0,35 log 10 copies/mL respectivement dans les bras 200, 400, 600 mg et placebo.

La réduction de la charge virale s'accompagne d'une augmentation de cellules T CD4+ avec une différence entre les groupes placebo et raltégravir de 58, 107 et 89 cellules/mm³ à S24 respectivement pour les doses 200, 400 et 600 mg.

L'utilisation de l'enfuvirtide dans le TO a amélioré la réponse virologique tant dans les groupes raltégravir que dans les bras TO plus placebo.

Parmi les patients ne recevant pas d'enfuvirtide, 60 à 65% de ceux traités par raltégravir contre 11% de ceux sous placebo ont une charge virale inférieure à 400 copies/mL à S24.

L'essai EASIER avait pour objectif d'évaluer si la simplification du traitement, à savoir remplacer l'enfuvirtide par le raltégravir permettait de maintenir une charge virale inférieure à 400 copies/mL.

L'essai s'est déroulé dans 44 centres en France métropolitaine et a inclus 170 personnes ayant reçu les trois classes d'antirétroviraux (INTI, INNTI, IP) avec une résistance à chacune de ces trois classes, traités par une association inchangée depuis au moins trois mois comprenant l'enfuvirtide.

85 patients sont répartis dans chacun des deux groupes :

- groupe de « maintien », poursuite du traitement par enfuvirtide jusqu'à la 24ème semaine.
- groupe de « substitution », l'enfuvirtide est remplacé par le raltégravir à 400 mg deux fois par jour dès l'entrée dans l'essai.

Les résultats à S24 indiquent que 88% des patients du groupe de maintien de l'enfuvirtide et 89% des patients du groupe de substitution ont une charge virale inférieure à 50 copies/mL.

En conclusion l'essai EASIER a permis d'établir, sur une durée de 24 semaines, que le remplacement de l'enfuvirtide par le raltégravir dans un traitement antirétroviral efficace est une stratégie sûre tant sur le plan virologique que sur le plan de la tolérance (Act Up Paris, 2009).

La tolérance du raltégravir s'est révélée excellente sans effets indésirables plus fréquents par rapport au groupe placebo (Grinsztejn B 2008).

4.1.1.2 **Essai de phase III : études BENCHMRK1 et BENCHMRK2**

4.1.1.2.1 Présentation de l'essai

L'essai BENCHMRK 1 s'est déroulé dans 65 sites en Europe, en Asie et en Amérique du Sud et BENCHMRK 2 dans 53 sites en Amérique du Nord et du Sud.

Il s'agit de deux larges essais pivots de phase III concernant l'étude du raltégravir administré chez les patients en échec thérapeutique (Steigbigel RT 2008).

Ces deux essais sont multicentriques, réalisés en double aveugle, chez des patients infectés par le VIH-1 dont le virus présente des résistances documentées à au moins une molécule de chacune des trois classes thérapeutiques validées (IP, INTI, INNTI) et une charge virale supérieure à 1000 copies/mL (Tubiana R 2007).

L'essai a comparé l'efficacité, la toxicité et la tolérance d'un traitement par raltégravir à la dose de 400 mg deux fois par jour en association à un TO, à un traitement placebo plus TO.

L'évaluation de la charge virale inférieure à 400 copies/mL, la numération des lymphocytes T CD4+ à 16 semaines ont été les principaux critères d'évaluation. Après ce délai, les patients toujours en situation d'échec virologique pouvaient recevoir le raltégravir.

Au total, 699 patients ont été inclus dans ces deux essais avec 232 et 230 patients dans les bras raltégravir et 118 et 119 patients dans les bras placebo.

Les patients sont des hommes pour 85% de la population et 90% d'entre eux présente en moyenne 155 cellules T CD4+/mm³ avec une médiane de durée de traitement antirétroviral de dix ans (Tubiana R 2007, Steigbigel RT 2008).

Environ 20% des patients ont reçu l'enfuvirtide pour la première fois dans le TO dans les deux essais et 25 et 46% le darunavir pour la première fois respectivement dans les essais BENCHMRK 1 et 2.

4.1.1.2.2 Résultats des deux essais à 16 semaines

Le pourcentage de patients ayant une charge virale inférieure à 400 copies/mL est de 77,5% pour les patients traités par raltégravir et 41,9% chez les patients traités par le TO seul.

De plus le pourcentage de patients ayant atteint une charge virale inférieure à 50 copies/mL à 16 semaines est de 61,8% dans le groupe raltégravir et 34,7% dans le groupe placebo.

Le taux de lymphocytes T CD4+ a augmenté de 83 et 86 cellules/mm³ dans le bras raltégravir et 31 et 40 cellules/mm³ dans le bras placebo, respectivement dans les essais BENCHMRK 1 et 2.

L'étude a montré en outre que l'association du raltégravir avec le darunavir ou l'enfuvirtide a permis d'obtenir à 16 semaines une charge inférieure à 400 copies/mL pour 90% des patients et cette proportion atteint 98% si les trois molécules sont associées *versus* 87% sans le raltégravir (Tubiana R 2007).

Les échecs virologiques ont été constatés chez 16% des patients sous raltégravir et 51% des patients dans le bras placebo.

La tolérance et la toxicité sont comparables dans les deux bras et dans les deux essais.

4.1.1.2.3 Résultats des deux essais à 24 semaines

Les patients utilisant pour la première fois une molécule active, comme le darunavir ou l'enfuvirtide, présentent en plus grande proportion une charge virale indétectable inférieure à 50 copies/mL à S24 dans le bras raltégravir par rapport au bras placebo. En effet la proportion de patients présentant une charge virale dite indétectable augmente de 68-82% et 48-50% respectivement dans le bras raltégravir et TO seul (Steigbigel RT 2008).

4.1.1.2.4 Résultats à 48 semaines

Les résultats obtenus à la seizième et vingt-quatrième semaine de traitement se maintiennent à 48 semaines et ceci démontre l'efficacité dans le temps du traitement, une fois l'indéctabilité obtenue (Figure n°25).

En effet 72,3% et 37,1% des patients ont une charge virale inférieure à 400 copies/mL et 62,1% et 32,9% inférieure à 50 copies/mL respectivement dans les bras raltégravir et TO seul. De plus l'augmentation des cellules T CD4+ est de 109 cellules/mm³ versus 45 cellules/mm³ dans le bras raltégarvir et TO seul.

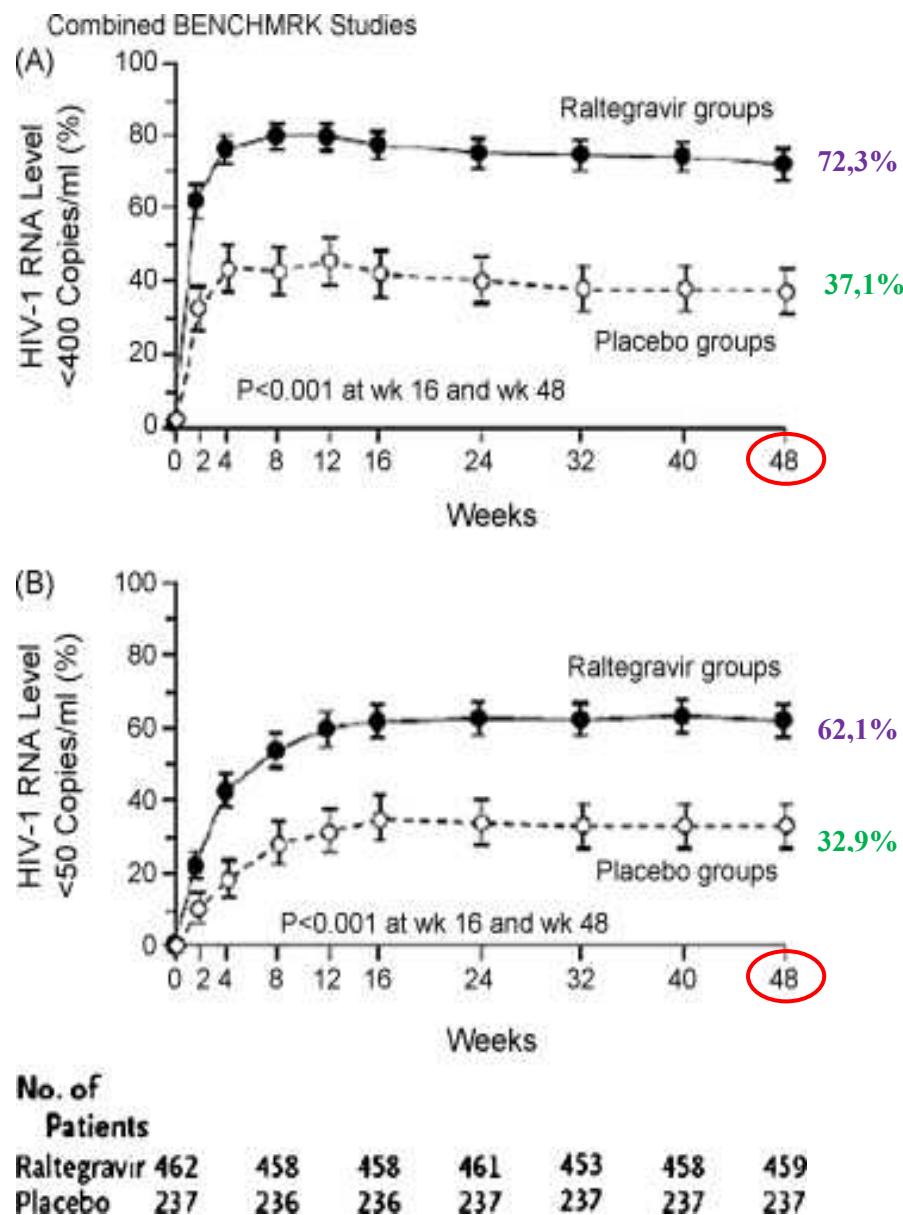


Figure n°25 : Résultats des essais BENCHMRK 1 et 2 à 24 semaines

Steigbigel RT 2008

- A. Proportion de patients avec ARN VIH inférieur à 400 copies/mL
- B. Proportion de patients avec ARN VIH inférieur à 50 copies/mL

4.1.1.2.5 Résultats des essais à 96 semaines

Le suivi à 96 semaines (Figure n°26) des patients prétraités en échec thérapeutique dans les essais BENCHMRK 1 et 2 montre une supériorité de l'association d'antirétroviraux incluant le raltegravir par rapport au bras TO seul.

En effet 62% et 28% des patients ont une charge virale indétectable respectivement dans le bras raltegravir et TO seul (Act Up Paris 2009).

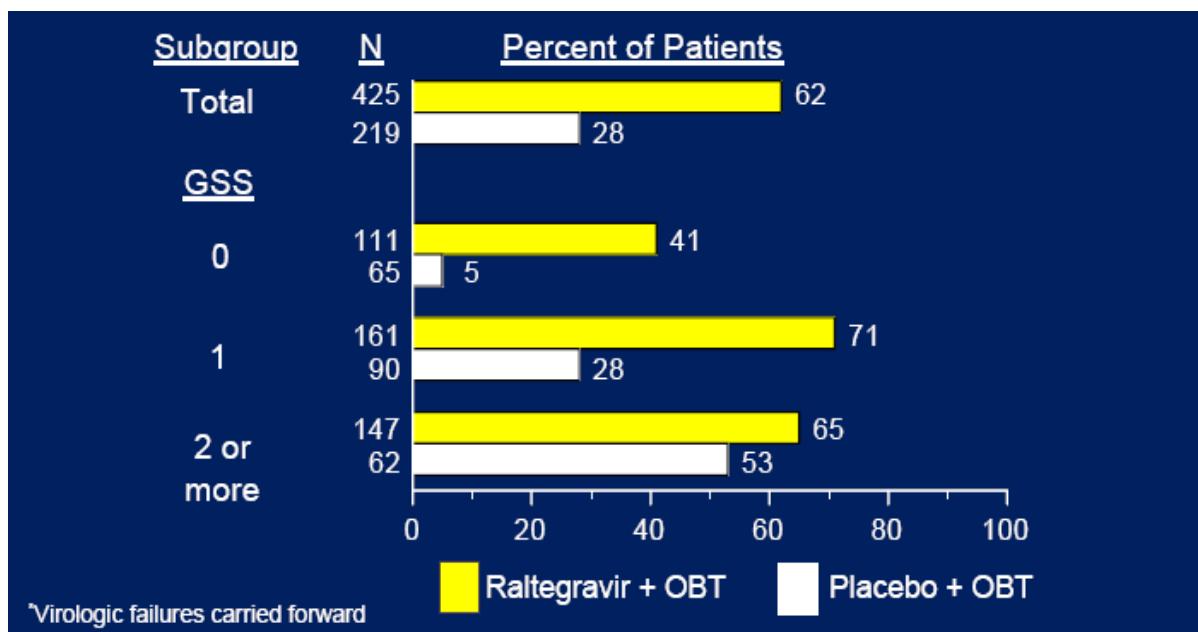


Figure n° 26: Résultats des essais BENCHMRK 1 et 2 à 96 semaines
Pourcentage de patients avec une charge virale inférieure à 50
copies/mL

Schmit JL 2009

Légende :

GSS : score de sensibilité génétique ou genotypic sensitivity score correspond au nombre de molécules pour lesquelles le génotype de résistance d'une souche de VIH testée ne montre pas de mutations conférant une résistance.

4.1.1.3 **Essai TRIO**

4.1.1.3.1 *Population cible de l'essai*

L'essai TRIO encore appelé « essai ANRS 139 » a été réalisé en France dans 49 centres et a débuté en mai 2007.

L'essai TRIO est un essai pilote de phase II multicentrique, ouvert et non comparatif, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité virologique à 48 et à 96 semaines ainsi que la tolérance et les paramètres pharmacologiques d'une nouvelle association de trois antirétroviraux et de décrire l'évolution des paramètres immunologiques (Yazdanpanah Y *et al* 2008).

L'essai inclut 103 patients en situation de multiéchec et de multirésistance virale ayant une charge virale médiane à l'initiation du traitement supérieure à 1000 copies/mL, une médiane de cellules CD4+ de 255 cellules/mm³ et un virus résistant aux trois classes thérapeutiques IP, INTI, INNTI.

La combinaison étudiée lors de cet essai comporte les trois molécules suivantes :

- Darunavir (Prezista®), nouvel IP, utilisé avec une faible dose de ritonavir (Norvir®)
- Etravirine, nouvel inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
- Raltegravir, premier inhibiteur d'intégrase

De plus les patients ont la possibilité de recevoir dans leur traitement de base optimisé un ou plusieurs INTI (83% des patients) et/ou de l'enfuvirtide (12% des patients).

4.1.1.3.2 Résultats à 24 semaines

Après 24 semaines de traitement combinant les trois molécules associées au traitement de base, 86% des patients ont une charge virale indétectable inférieure à 50 copies/mL (Figure n°27) et dix patients n'ont pas atteint une charge virale inférieure à ce seuil.

Cependant trois d'entre eux atteignent l'indétectabilité après 32 semaines.

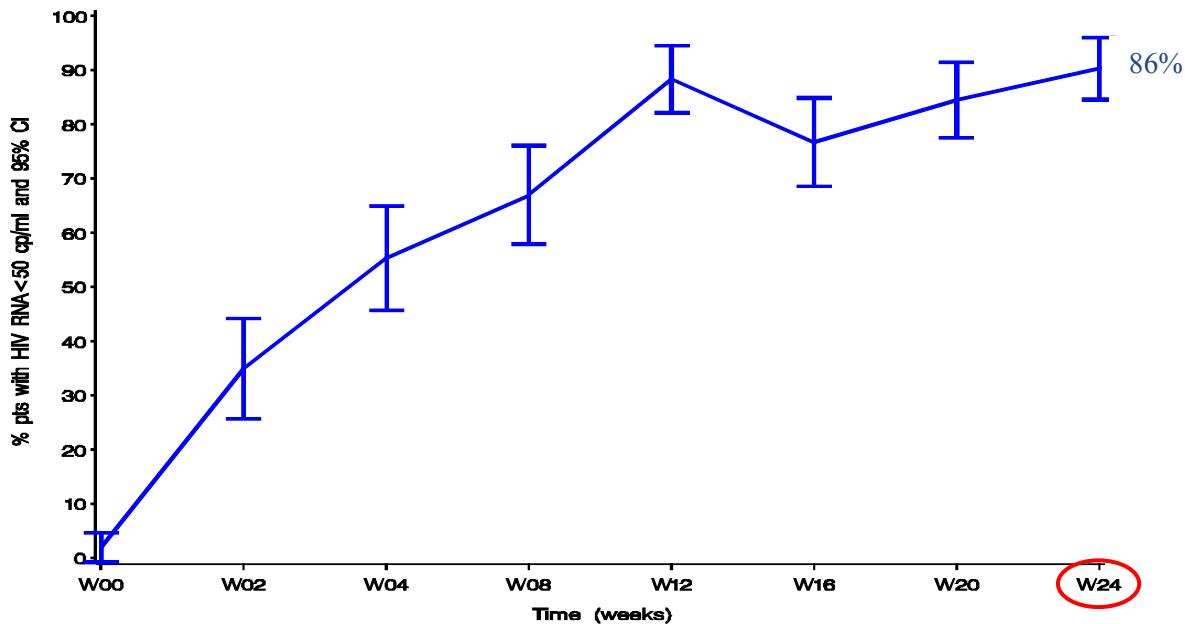


Figure n°27 : Pourcentage de patients avec une charge virale inférieure à 50 copies/mL à 24 semaines

Schmitt JL 2009

4.1.2 Essais sur patients naïfs de traitement antirétroviral

4.1.2.1 Etude de phase II : essai 004

L'essai 004 est un essai de phase II, multicentrique, en double aveugle et randomisé.

Il évalue l'efficacité et la tolérance du raltégravir à différents dosages (100, 200, 400 et 600 mg) *versus* placebo, administré deux fois par jour chez des patients initiant un traitement antirétroviral (Markowitz M *et al* 2007).

4.1.2.1.1 Présentation de l'essai

L'étude inclut 198 patients naïfs de traitement antirétroviral, infectés par le VIH-1, présentant une charge virale supérieure à 5000 copies/mL et un taux de lymphocytes T CD4+ supérieur à 100 cellules/mm³ (Tubiana R 2007, Markowitz M *et al* 2007).

L'essai 004 comporte deux étapes :

- La phase 1 étudie l'efficacité du raltégravir ou placebo en monothérapie pendant 10 jours chez 35 patients
- La seconde phase compare l'efficacité de plusieurs doses de raltégravir associées à deux analogues nucléotidiques et nucléosidiques (ténofovir et lamivudine) avec efavirenz associé aux mêmes analogues nucléotidiques et nucléosidiques.

Cet essai compare donc les cinq bras suivants:

- Efavirenz + ténofovir + lamivudine
- Raltégravir 100mg +ténofovir+lamivudine
- Raltégravir 200mg +ténofovir+lamivudine
- Raltégravir 400mg +ténofovir+lamivudine
- Raltégravir 600mg +ténofovir+lamivudine

4.1.2.1.2 Résultats de l'étude

Dans la phase 1 de l'essai, la proportion de patients ayant une charge virale inférieure à 400 copies/mL à 48 semaines varie de 50 à 57,1% dans les groupes raltégravir comparée à 0% dans le groupe placebo.

De plus la tolérance du raltégravir est satisfaisante et est comparable dans les groupes traités et placebo (Markowitz M *et al* 2007, Tubiana R 2007)

Dans la seconde partie de l'essai, la proportion de patients ayant une charge virale inférieure à 400 copies/mL à 48 semaines est de 85,3% à 100% dans les différents groupes de traitement sans différence entre les patients recevant les traitements comportant le raltégravir et l'efavirenz.

De plus les résultats d'efficacité en termes de réduction de la charge virale (inférieure à 50 copies/mL) montrent à 48 semaines des taux de 85, 83, 88, 88 et 87% respectivement pour les groupes 100, 200, 400, 600 mg de raltégravir deux fois par jour et d'efavirenz 600 mg une fois par jour (figure n°28).

L'augmentation des taux de cellules T CD4 a été comparable pour tous les groupes avec une augmentation de 144 à 221 cellules/mm³.

Bien que la tolérance et l'efficacité aient été comparables pour les différents groupes, la décroissance de la charge virale a été plus rapide dans les bras raltégravir que dans le groupe efavirenz.

Les nausées, les vertiges et les céphalées ont été les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et cela de façon comparable dans les différents bras.

De plus le profil lipidique c'est-à-dire le taux de cholestérol total, de LDL-cholestérol et de triglycérides n'a pas été modifié chez les patients recevant du raltégravir alors que les patients sous efavirenz ont vu leur taux augmenter après 48 semaines de traitement.

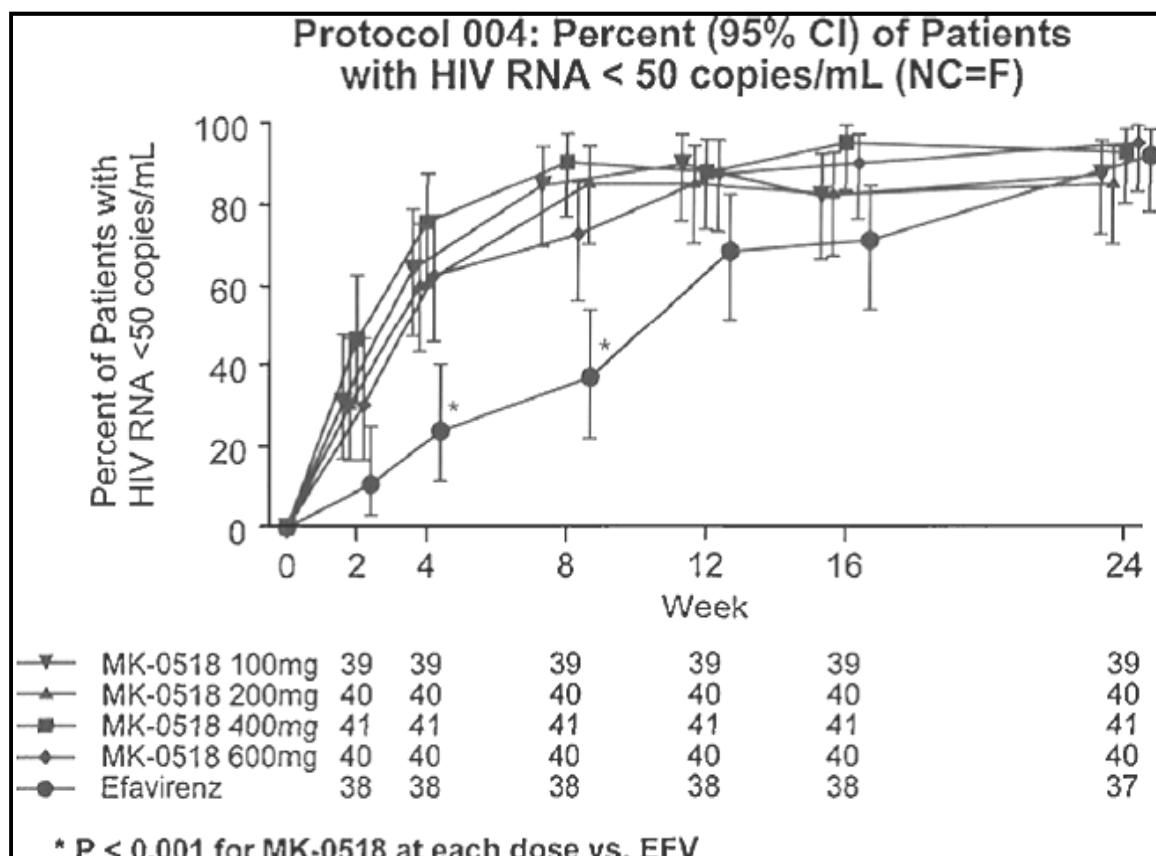


Figure n°28 : Résultats de l'essai 004 à 24 semaines de traitement :
Pourcentage de patients avec une charge virale inférieure à 50 copies/mL

Markowitz M *et al* 2007

4.1.2.2 Etude STARTMRK

Le raltégravir s'est révélé actif comme traitement antirétroviral chez des patients prétraités et il est nécessaire aujourd'hui de démontrer l'efficacité du traitement chez des patients naïfs de tout traitement antirétroviral.

4.1.2.2.1 Présentation de l'étude

L'étude STARTMRK est un essai de phase III, randomisé en double aveugle incluant 563 personnes (81% d'hommes et 19% de femmes) infectées par le VIH-1 en provenance d'Amérique du Nord et du Sud, de l'Union Européenne, d'Inde et de Thaïlande (Lennox JL *et al* 2009).

L'étude inclut des patients âgés de 37 ans en moyenne avec un taux de lymphocytes CD4+ inférieur à 200 cellules/mm³ et une charge virale supérieure à 100 000 copies/mL.

De plus 7% des patients sont co-infectés par le virus de l'hépatite C ou B (catie.ca 2009).

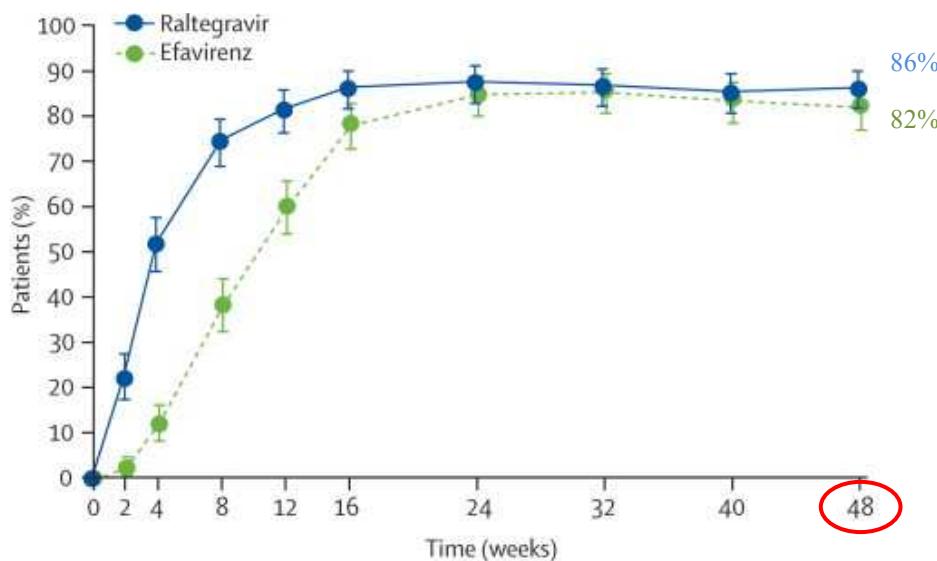
Les patients ont été répartis dans les deux groupes suivants :

- Groupe « raltégravir » : raltégravir en association avec emtricitabine et ténofovir à dosage fixe (400 mg deux fois par jour) qui inclut 281 volontaires
- Groupe « efavirenz » : efavirenz en association avec emtricitabine et ténofovir à dosage fixe (600 mg une fois par jour) qui inclut 282 patients

4.1.2.2.2 Résultats à 48 semaines

L'analyse à 48 semaines de traitement a permis de mettre en évidence que 86% et 82% des patients respectivement dans le groupe raltégravir et efavirenz, ont une charge virale inférieure à 50 copies/mL (figure n°29).

De plus le taux de CD4 a augmenté de 189 cellules/mm³ et de 163 cellules/mm³ respectivement dans les bras raltégravir et efavirenz.



Number contributing data

	281	279	281	279	281	279	278	280	280
Raltegravir group	281	279	281	279	281	279	278	280	280

	282	282	282	282	281	282	280	281	281
Efavirenz group	282	282	282	282	281	282	280	281	281

Figure n°29 : Résultats de l'étude STARTMRK à 48 semaines

Lennox JL *et al* 2009

Les résultats de cette étude montrent la non- infériorité des associations comprenant le raltegravir par rapport à celles comprenant l'efavirenz, pour la mise en place d'un premier traitement antirétroviral.

L'étude a par ailleurs montré que les patients ayant pris le raltegravir ont obtenu l'indétectabilité virale plus rapidement que les patients du groupe «efavirenz».

Le taux de cholestérol total a augmenté de 0,18 g/L dans le groupe « raltegravir » *versus* 0,33 g/L dans le groupe «efavirenz » et la combinaison comprenant le raltegravir a provoqué moins d'effets secondaires indésirables.

4.2 Au sujet du maraviroc

Plusieurs essais cliniques concernent l'étude du nouvel antagoniste du corécepteur CCR5 ont été réalisés sur trois différentes populations de patients.

En effet les deux études de phase II, l'étude MERIT et MERIT ES concernent les patients naïfs de traitement antirétroviral.

Les deux essais MOTIVATE I et II ont été réalisés sur des individus en échec thérapeutique et l'étude A4001029 présente les résultats obtenus chez des patients prétraités à tropisme mixte.

4.2.1 Essais sur patients naïfs de traitement antirétroviral

4.2.1.1 Etudes de phase II en monothérapie: A4001007 et A4001015

L'efficacité d'une monothérapie par maraviroc, à différentes posologies, a été étudiée sur une période de dix jours dans deux études de phase II contrôlées *versus* placebo (Fätkenheuer *G et al* 2005).

Au total, 82 patients ont été inclus dans ces études et doivent répondre à différents critères :

- VIH-1 à tropisme CCR5
- Asymptomatiques
- Ne reçoivent pas de traitement antirétroviral

Une insuffisance rénale ou hépatique, un virus non phénotypable, un taux de cellules CD4< 250 /mm³, un virus à tropisme X4 ou mixte ont été les critères d'exclusion de l'étude.

Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion ont été similaires pour les différents groupes, avec une valeur moyenne de la charge virale à 4,62 log₁₀ copies/mL et un taux moyen de cellules T CD4 de 544/mm³.

Les patients ont été randomisés pour recevoir les traitements suivants pendant 10 jours :

- MVC dosé à 25, 100 ou 300 mg en une prise par jour
- MVC dosé à 50, 100, 150 (à jeun ou pas) ou 300 mg deux fois par jour
- placebo

Les résultats ont montré qu'au 11^{ème} jour de l'étude, la réduction moyenne de la charge virale

a été supérieure dans le groupe maraviroc comparativement à celle observée dans le groupe placebo (figure n°30)

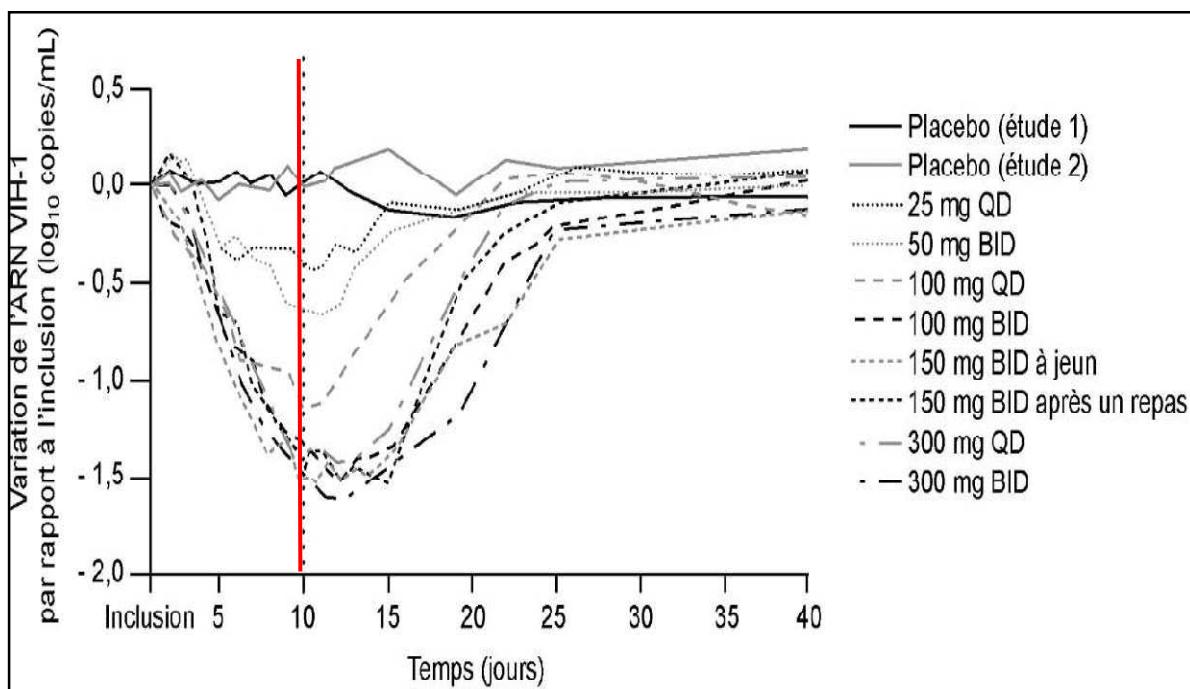


Figure n° 30: Variation de la charge virale plasmatique en fonction du temps selon la posologie de maraviroc dans les deux études de phase II

Fätkenheuer G et al 2005

Une fois le traitement arrêté, le rebond de la charge virale n'a pas été immédiat et la réduction maximale de la charge virale a été observée en médiane 10 jours après la fin de l'administration du MVC.

Ceci témoigne de l'effet antiviral persistant de la molécule.

De plus la réduction de la charge virale est semblable pour tous les groupes de traitement recevant 100 mg de maraviroc deux fois par jour ou plus et semble atteindre son maximum à partir de 300 mg/jour.

La diminution de la charge virale au 11ème jour est identique lorsque le MVC est administré en une ou deux prises journalières.

Enfin une réduction semblable de la charge virale a été observée entre les doses 150 mg pris à jeun deux fois par jour et 150 mg administré après un repas deux fois par jour.

L'augmentation du taux de lymphocytes T CD4 dans les différents groupes maraviroc a été variable et aucune corrélation entre la modification du taux de lymphocytes et la modification de la charge virale ou de la dose de maraviroc administrée n'a été mise en évidence.

Ces résultats de phase II ont permis de valider l'activité antirétrovirale du maraviroc ainsi que le choix des posologies.

4.2.1.2 **Etude MERIT**

L'étude MERIT est un essai de phase III, randomisée, en double aveugle ayant pour but d'évaluer l'activité antirétrovirale du maraviroc 300 mg administré deux fois par jour comparativement à celle de l'éfavirenz (600 mg une fois par jour) en association avec Combivir® (zidovudine/lamivudine).

4.2.1.2.1 Critères d'inclusion dans l'étude MERIT

L'essai inclut les patients avec les caractéristiques suivantes :

- naïfs de traitement antirétroviral
- âgés de plus de 16 ans
- infectés par le VIH-1 à tropisme CCR5 (test Trofile Monogram®)
- nombre de copies virales supérieures à 2000 copies/mL
- pas de résistance à la zidovudine, la lamivudine et l'éfavirenz

4.2.1.2.2 Résultats à 48 semaines

En terme d'efficacité virologique, la combinaison maraviroc 300 mg administré deux fois par jour et Combivir® montre sa non-infériorité quant à la réduction de la charge virale inférieure à 400 copies/mL *versus* éfavirenz 600 mg une fois par jour et Combivir® (Tableau VIII) (70,6% *versus* 73,1%) (Saag M *et al* 2007).

De plus une augmentation plus importante du taux de lymphocytes T CD4 à 48 semaines est observée dans le bras maraviroc+ Combivir®, comparativement au bras éfavirenz et Combivir®.

Cependant le bras maraviroc+ Combivir® n'a pas atteint le critère de non-infériorité quant à la réduction de la charge virale (inférieure à 50 copies/mL) par rapport au bras éfavirenz et Combivir® (65,3% *versus* 69,3%) (Tableau n° IX) (Pfizer Canada Inc, 2008).

Des différences de résultats entre l'hémisphère Nord et l'hémisphère Sud ont été constatées : 68% des patients de l'hémisphère Nord *versus* 67,8% des patients présentent une charge virale inférieure à 50 copies/mL à 48 semaines, alors que dans l'hémisphère Sud, 62,1% des patients *versus* 71% des patients présentent une charge virale inférieure à 50 copies/mL à 48 semaines.

Les effets indésirables de grade 3 et 4 ont été moindres dans le bras MVC que dans le bras éfavirenz (6 patients *versus* 12).

Les principaux effets indésirables signalés dans l'un ou l'autre des deux bras à 48 semaines sont (Pfizer Canada Inc 2008) :

- Nausées
- Céphalées
- Diarrhée
- Étourdissement
- fatigue

Tableau VIII : Résultats de l'essai MERIT à 48 semaines (Saag M *et al* 2007)

	Maraviroc+Combivir®	Efavirenz+Combivir®
Charge virale < 400 copies/mL (%)	70,6	73,1
Charge virale < 50 copies/mL (%)	65,1	69,3
Augmentation moyenne du taux de CD4 (cellules/mm ³)	170	143
Nombre de patients ayant présenté des événements indésirables grade 3 et 4	6	12

4.2.1.3 Essai MERIT ES

L'essai MERIT ES est une réanalyse des résultats de l'essai MERIT à 48 semaines concernant l'efficacité et l'innocuité du maraviroc (Saag M *et al* 2008).

En effet 14,7% des patients de l'étude MERIT, initialement classés à tropisme CCR5, ont été reclassés en réalisant un test optimisé récemment lancé sur le marché (test Trofile® ES pour *Enhanced Sensitivity*) et exclu de la nouvelle analyse MERIT ES.

Dans le cadre de la réanalyse MERIT ES, 68% des patients du bras maraviroc et 68% des patients du bras éfavirenz ont atteint une charge virale inférieure à 50 copies/mL (figure n°31).

Au sein de la population visée par l'étude MERIT ES, 14,2% des patients traités par la combinaison Efavirenz+ Combivir® ont abandonné le traitement en raison de la survenue d'effets indésirables *versus* 4,2% dans le bras maraviroc.

Cependant 9,3% des patients traités par maraviroc ont abandonné le traitement en raison d'un manque d'efficacité, comparativement à 4% des patients dans le bras éfavirenz.

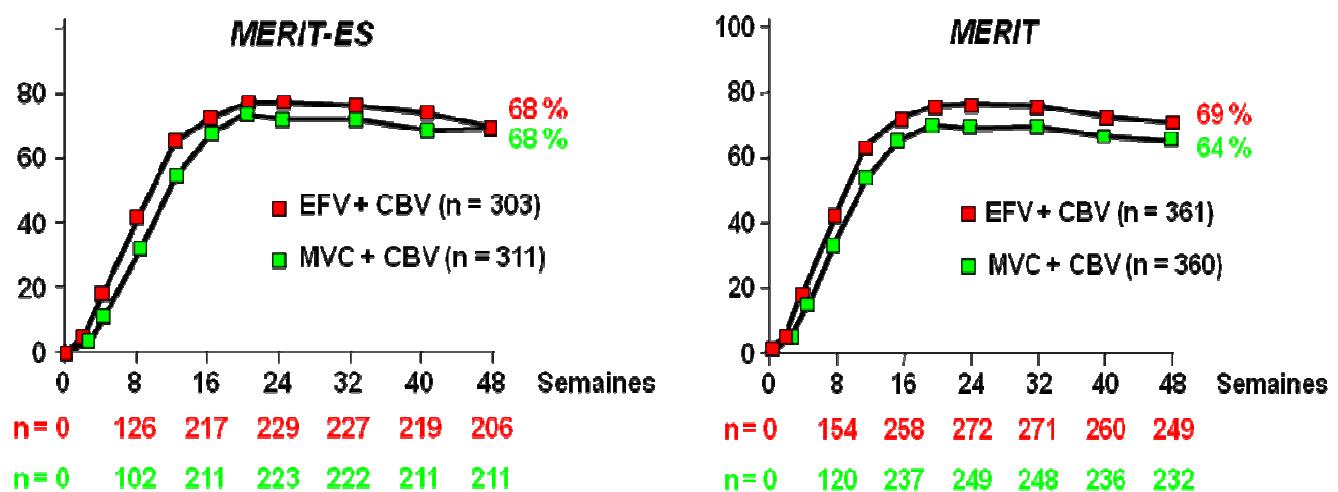


Figure n°31: Pourcentage de patients avec une charge virale < 50 copies/mL dans les deux essais MERIT et MERIT ES

Saag M *et al* 2008

4.2.2 Essai sur patients prétraités par traitement antirétroviral : Essai MOTIVATE 1 et 2

4.2.2.1 Présentation de l'étude

Deux études de phase III, MOTIVATE 1 et 2, randomisées, en double aveugle et multicentriques ont évalué l'efficacité du MVC en association avec d'autres traitements chez les patients ayant déjà reçu un traitement antirétroviral.

L'étude a inclus 1076 patients infectés par le VIH-1 à tropisme CCR5 (test de tropisme) en échec thérapeutique aux trois principales classes d'antirétroviraux ou une résistance documentée à au moins un antirétroviral de chaque classe.

L'âge moyen des patients (89% de sexe masculin) est de 46 ans avec un taux de cellules T CD4+ de 170 cellules/mm³ et une charge virale > 5000 copies/mL (catie.ca 2009).

L'étude MOTIVATE 1 a inclus 601 patients originaires d'Amérique du Nord et MOTIATE 2,

474 patients originaires d'Europe ou d'Australie (Chidiac C *et al* 2008) .

Les patients ont été repartis au hasard dans différents bras pour recevoir les traitements suivants :

- MVC 300 mg une fois par jour + traitement de fond optimisé (TFO)
- MVC 300 mg deux fois par jour + TFO
- Placebo + TFO

Le TFO est constitué de 3 à 6 molécules antirétrovirales choisies en fonction des études de résistance et ne comporte pas de darunavir.

4.2.2.2 Résultats des études

Les résultats d'efficacité immuno-virologique à 48 semaines sont semblables entre les deux études (Tableau IX).

Les résultats à 48 semaines ont démontré une diminution plus importante de la charge virale dans le bras MVC 300 mg deux fois par jour + TFO en comparaison avec le bras placebo+ TFO (Tableau X).

Tableau IX : Variation moyenne de la charge virale dans les études MOTIVATE 1 et 2 (Chidiac C *et al* 2008)

	MOTIVATE 1			MOTIVATE 2		
	Placebo+TFO	MVC une fois par jour+TFO	MVC deux fois par jour+TFO	Placebo+TFO	MVC une fois par jour+TFO	MVC deux fois par jour+TFO
Nombre de patients traités	118	232	235	91	182	191
Variation moyenne de la charge virale entre l'inclusion et la semaine 48	-0,80	-1,66	-1,82	-0,76	-1,72	-1,87
Différence par rapport au bras placebo+TFO		-0,85	-1,02		-0,96	-1,11

Le pourcentage de patients atteignant une charge virale indétectable aux seuils de 400 et 50 copies/mL à 48 semaines a été plus élevé dans les groupes maraviroc 300 mg administrés une ou deux fois par jour par rapport au bras placebo.

Tableau X : Pourcentage de patients atteignant une charge virale indéetectable aux seuils de 400 et 50 copies/mL à 48 semaines dans les études MOTIVATE 1 et 2 (Chidiac C *et al* 2008)

	MOTIVATE 1			MOTIVATE 2		
	Placebo + TFO	MVC une fois par jour + TFO	MVC deux fois par jour + TFO	Placebo + TFO	MVC une fois par jour + TFO	MVC deux fois par jour + TFO
Charge virale <400 copies/mL,%	22	50,9	57,5	23	53	55
Charge virale <50 copies/mL,%	16,1	41,8	46,8	18	45	45

De même le gain de lymphocytes T CD4 + dans les bras maraviroc administré une ou deux fois par jour a été plus important par rapport au bras placebo entre le premier jour et la semaine 48 des deux études.

Au cours des études MOTIVATE 1 et 2, le maraviroc a été bien toléré avec un profil de sécurité similaire à celui du placebo et n'a provoqué aucune infection potentiellement mortelle (catie.ca 2009).

De plus aucune différence de profil de tolérance n'a été observée par rapport à l'âge, au sexe et à l'origine du patient.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les diarrhées, les nausées, les céphalées, la fatigue, la pyrexie et les infections des voies respiratoires supérieures.

Le pourcentage de patients ayant arrêté les études suite à l'apparition d'effets indésirables est de 5%, 4%, 5% respectivement dans les bras maraviroc une fois par jour, maraviroc deux fois par jour et placebo.

4.2.3 Etude chez les patients prétraités à tropisme double ou mixte (A4001029)

4.2.3.1 Présentation de l'étude

L'étude A4001029 est une étude de phase IIb, en double aveugle contre placebo.

L'objectif de l'étude est de comparer l'efficacité du maraviroc chez des patients prétraités présentant un virus à tropisme mixte (R5/X4), indéterminé ou X4 (catie.ca 2009).

Elle inclut 186 patients dont 12% de femmes et 88% d'hommes, âgés en moyenne de 43 ans et présentant une charge virale égale ou supérieure à 5000 copies/mL.

Les patients ont été randomisés dans trois bras différents :

- Placebo+TFO
- MVC 300 mg une fois par jour + TFO
- MVC 300 mg deux fois par jour + TFO

4.2.3.2 Résultats de l'étude

Au cours de cette étude chez les patients prétraités par antirétroviraux et infectés par un VIH-1 à tropisme non CCR5, la supériorité ou la non-infériorité du groupe maraviroc + TFO n'ont pas été démontrées par rapport au groupe placebo + TFO (HAS 2008).

4.3 Conclusion sur les données d'efficacité et de tolérance

Après plusieurs années de recherche, les données issues des études cliniques concernant le raltégravir et le MVC sont plutôt encourageantes et montrent un réel bénéfice pour le patient infecté.

Le raltégravir montre une puissance antirétrovirale importante et une rapidité de décroissance de la charge virale dans tous les essais. Par exemple 60 à 65% des patients de l'étude MK005 obtiennent une charge virale inférieure à 400 copies/mL après seulement 24 semaines de traitement.

La restauration du taux de CD4 est effective dans toutes les études.

Le profil de tolérance et de toxicité du raltégravir semble correct avec peu d'effets indésirables et pourrait permettre, s'il se confirme sur des périodes encore plus longues, de prévenir ou de contenir certaines complications dues à d'autres antirétroviraux (INNTI, INTI, IP).

L'absence de résistance croisée avec les autres familles d'antirétroviraux et la synergie d'action avec ceux-ci ont été mises en évidence dans plusieurs essais et notamment par les résultats des essais BENCHMRK.

L'association du darunavir ou de l'enfuvirtide avec le raltégravir diminue de façon plus importante la charge virale du patient par rapport à l'association darunavir ou enfuvirtide et placebo.

Les études de phase II confirment l'activité antirétrovirale du MVC dosé à 300mg, administrés deux fois par jour.

Le MVC associé à un traitement antirétroviral optimisé permet d'obtenir une réduction importante de la charge virale comparé aux résultats obtenus avec le TO seul chez le patient prétraité et montre sa non-infériorité par rapport à l'association efavirenz et TO chez le patient naïf.

Le profil de tolérance et de toxicité du MVC est satisfaisant sur des effectifs et une durée d'exposition limitée avec quelques effets secondaires.

L'inclusion du maraviroc dans le traitement antirétroviral augmente significativement le taux de lymphocytes T CD4 chez les sujets traités et réduit la charge virale plasmatique.

Toutefois la vigilance s'impose concernant la survenue d'infections ou de cancers, compte tenu du rôle important du corécepteur CCR5 dans l'immunité.

Un nombre limité de patients traités par MVC se sont retrouvés en échec thérapeutique et davantage de patients ont présenté un changement de tropisme viral. Cependant aucun argument en faveur d'une mutation du virus n'a été démontré et les souches virales CXCR4 semblent avoir été présentes, mais indétectables au moment de l'inclusion.

CONCLUSION

Malgré les progrès majeurs réalisés au cours des dernières années ayant permis une diminution très importante de la morbidité et mortalité de l'infection, il n'existe pas encore aujourd'hui de traitement permettant d'éradiquer le virus du SIDA.

Ces progrès thérapeutiques ont permis de transformer l'infection par le VIH-1, auparavant quasi constamment mortelle, en maladie chronique.

Plus récemment, ont été développés des molécules mieux tolérées à court et à moyen termes, ainsi que de nouvelles classes thérapeutiques actives en particulier sur des virus très résistants, permettant d'améliorer le pronostic à tous les stades de l'infection.

Le raltegravir et le maraviroc appartiennent à deux nouvelles classes thérapeutiques : les anti-intégrase et les inhibiteurs du corécepteur CCR5 et sont indiqués en association avec d'autres molécules antirétrovirales.

L'utilisation du Maraviroc chez les personnes non-traitées a été évaluée dans l'essai MERIT et a démontré sa non-infériorité. Cependant il est important et notamment pour les patients naïfs de traitement antirétroviral d'utiliser des molécules plus anciennes pour lesquelles les effets indésirables et les propriétés sont parfaitement connues. Le maraviroc a donc sa place dans l'arsenal thérapeutique uniquement dans le traitement de deuxième intention chez les patients en échec thérapeutique.

Le raltegravir, quant à lui, a désormais sa place chez les patients naïfs de tout traitement antirétroviral et a démontré son efficacité et sa rapidité d'action chez le patient infecté par le virus.

La réalisation de plusieurs essais cliniques permet d'affirmer aujourd'hui que le profil de tolérance et les effets indésirables provoqués par ces deux molécules sont identiques à ceux induits par le traitement de fond optimisé.

Ces deux nouvelles classes d'antirétroviraux présentent un grand intérêt pour le patient en raison de leur administration par voie orale contrairement à l'enfuvirtide, de leur facilité

d'observance et de leur activité antirétrovirale puissante.

L'émergence de nouveaux antirétroviraux tels que les inhibiteurs d'intégrase et les antagonistes du CCR5 et par conséquent de nouveaux schémas thérapeutiques, permettront à l'avenir d'éviter l'utilisation de deux ou trois classes thérapeutiques d'antirétroviraux avec pour conséquence la diminution des toxicités habituellement rencontrées, en particulier métabolique et mitochondriale.

Le frein pourrait être cependant le coût du traitement qui est beaucoup plus élevé que pour d'autres molécules antirétrovirales plus anciennes. En effet le raltégravir coûte environ trois fois plus qu'un autre traitement antirétroviral et fait de celui-ci le traitement de première intention le plus cher sur le marché.

Liste des figures

	Pages
Figure n°1: Structure du virus de l'immunodéficience humaine ou VIH.....	8
Figure n°2: Organisation génomique du VIH	10
Figure n°3: Entrée du VIH dans la cellule hôte	12
Figure n°4: Cycle de multiplication viral.....	14
Figure n°5: Infection à VIH en 2009 : un aperçu mondial.....	17
Figure n°6: Taux de cas de séropositivité diagnostiqués en 2006 par millions d'habitants en Europe	19
Figure n°7: Taux de cas de séropositivité diagnostiqués en France en 2007	20
Figure n°8: Apprêtement et présentation d'un antigène exogène aux lymphocytes T	27
Figure n°9: Evolution des paramètres immunologiques lors de l'infection à VIH	30
Figure n°10: Domaines fonctionnels de l'intégrase	63
Figure n°11 : Représentation cristallographique du domaine N-terminal de l'intégrase.....	64
Figure n°12 : Représentation cristallographique du domaine catalytique de l'intégrase.....	65
Figure n°13 : Représentation cristallographique du domaine C-terminal	66
Figure n°14 : Modèle de l'oligomère actif.....	67
Figure n°15 : Processus d'intégration de l'ADN viral par l'intégrase	69
Figure n°16: Insertion du cofacteur métallique Mg ²⁺ au niveau du site actif de l'enzyme ..	71
Figure n°17 : Mécanisme d'intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte en présence du cofacteur LEDGF/75	74
Figure n°18 : Mécanisme d'action du raltegravir	77
Figure n°19 : L'impact du niveau d'expression du corécepteur CCR5 sur l'histoire naturelle de l'infection par VIH-1	87
Figure n°20 : Récepteur à chimiokines CCR5	88

	Pages
Figure n°21 : Mécanisme d'action des antagonistes du corécepteur CCR5	90
Figure n°22 : Formule chimique développée du maraviroc (MVC).....	91
Figure n°23 : Profils pharmacocinétiques plasmatiques du maraviroc.....	93
Figure n°24 : Représentation schématiques des principales voies d'excrétion du maraviroc chez l'homme	94
Figure n°25 : Résultats des études BENCHMRK 1 et 2 à 24 semaines	106
Figure n°26 : Résultats des études BENCHMRK 1 et 2 à 96 semaines	107
Figure n°27 : Pourcentage de patients sous raltégravir avec une charge virale inférieure à 50 copies/mL à 24 semaines.....	109
Figure n°28 : Résultats de l'essai 004 à 24 semaines de traitement.....	112
Figure n°29 : Résultats de l'étude STARTMRK à 48 semaines	114
Figure n°30 : Variation moyenne de la charge virale plasmatique en fonction du temps selon la posologie du maraviroc dans les deux études A4001007 et A4001015	116
Figure n°31 : Pourcentage de patients avec une charge virale inférieure à 50 copies/mL.....	120

Liste des tableaux

	Pages
Tableau I : Risque d'infection par le VIH en fonction du type de rapport sexuel.....	21
Tableau II : Principaux facteurs de risque de transmission du VIH mère-enfant en dehors des aspects thérapeutiques	23
Tableau III : Classification CDC (1993).....	33
Tableau IV : Classification par stades cliniques proposés par l'OMS (1990).....	36
Tableau V : Facteurs de risques cardiovasculaires selon l'Afssaps.....	46
Tableau VI : Recommandations pour le choix du traitement antirétroviral.....	51
Tableau VII : Interactions et données pharmacocinétiques du raltégravir.....	83
Tableau VIII : Résultats de l'étude MERIT à 48 semaines.....	119
Tableau IX : Variation moyenne de la charge virale dans les études MOTIVATES 1 et 2..	122
Tableau X : Pourcentages de patients atteignant une charge virale indectéctable aux seuils de 400 et 50 copies/mL à 48 semaines dans les études MOTIVATE 1 et 2.....	123

Références bibliographiques

Abel S, Van der Ryst E, Rosario MC, Ridgway CE, Medhurst CG, Taylor-Worth RJ and Muirhead GJ. Assessment of the pharmacokinetics, safety and tolerability of maraviroc, a novel CCR5 antagonist, in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65: 5-18

Allison GT, Bostrom M, Glesby MJ. Osteonecrosis in HIV disease: epidemiology, etiologies, and clinical management. *AIDS* 2003; 17: 1-9

Amorosa V, Tebas P. Bone disease and HIV infection. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 108-14

Anglaret X. VIH/SIDA dans le monde : de l'épidémiologie au traitement universel. *La Revue de médecine interne* 2008 ; 29 :269-73

Ariumi Y, Sherhan F, Turelli P, Telenti A, Trono D. The integrase interactor 1(IN1) proteins facilitate Tat-mediated human immunodeficiency virus type 1 transcription. *Retrovirology* 2006; 3:1- 47

Arnsten JH, Freeman R, Howard AA *et al.* HIV infection and bone mineral density in middle-age women. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1014-20

Benkirane M, Jin DY, Chun RF, Koup RA and Jeang KT. Mechanism of transdominant inhibition of CCR5-mediated HIV-1 infection by CCR5Δ32. *The journal of biological chemistry* 1997; 272(49): 30603-6

Berro R, Sanders RW, Lu M, Klasse PJ, Moore JP. Two HIV-1 Variants Resistant to Small Molecule CCR5 Inhibitors Differ in How They Use CCR5 for Entry. *PLoS Pathogen* 2009; 5(8): 10548-55

Brun-Vézinet F, Damond F, Descamps D, Simon F. Virus de l'immunodéficience humaine. *Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses* 2000 :1-10

Buxeraud J. Isentress-raltegravir. Fiche médicaments sortant de la réserve hospitalière, Actualités pharmaceutiques 2009; 483: 55-6

Caron M, Auclair M, Vissian A et al. Contribution of mitochondrial dysfunction and oxidative stress to cellular premature senescence induced by antiretroviral thymidine analogues. Antivir Ther 2008; 13:27-38

Cazanavea C, Dupona M, Lavignolle-Aurillac V et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. AIDS 2008; 22: 395-402

Chaix ML, Fichou J, Deveau C et al. Stable frequency of HIV-1 transmitted drug resistance mutation over a decade (1996-2006) in France is likely explained by the increase of chronically treated patients in virological success. Antivir Ther 2007; 12: 49

Cherepanov P, Devroe E, Silver PA, Engelman A. Identification on an evolutionarily domain in LEGDF/p75 that binds HIV-1 integrase. J Biol Chem 2004; 279: 48883-92

Chidiac C, Katlama C, Yéni P. Maraviroc : résultats des études cliniques. Médecine et Maladies infectieuses 2008; 38: 17-23

Chiu TK, Davies DR. Structure and function of HIV-1 integrase. Curr Top Med Chem 2004; 965-77

Cooley LA, Lewin SR. HIV-1 cell entry and advances in viral entry inhibitor therapy. J Clin Virol 2003; 348: 2228-38

Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, Rockstroh JK, Katlama C, Yéni P et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV infection. N Engl J Med 2008; 359: 339-54

Corbeau P. L'impact du niveau d'expression du corécepteur CCR5 sur l'histoire naturelle de l'infection par VIH. Virologie 2006 ; 10(4) : 279-86

Costagliola D. Epidémiologie de l'infection à VIH en France et en Europe. La Revue de médecine interne 2008 ; 29 :266-68

Craigie R. HIV integrase, a brief overview from chemistry to therapeutics. *J Biol Chem* 2001; 276: 23213-6

Cribier A, Emiliani S. Les partenaires cellulaires de l'intégrase du VIH-1 : vers de nouvelles cibles thérapeutiques. *Virologie* 2007 ; 11 : 153-62

Croxtall JD, Lyseng-Williamson KA and Perry CM. Raltegravir. *Drugs* 2008; 68(1): 131-8

Dariosecq JM, Taburet AM, Girard PM. Infection VIH., mémento thérapeutique 2009. 9^{ème} édition, Doin édition. 435 p

Eberhard A, Ponceau B, Biron F, Verrier B. Les mécanismes de résistance à la transmission sexuelle du VIH-1. *Médecines et maladies infectieuses* 2005 ; 35(11) : 517-24

Emile C. Le maraviroc, un nouvel antirétroviral qui nécessite un test biologique. *OptionBio* 2009; 412

Engelmann A, Craigie R. Efficient magnesium-dependent human immunodeficiency virus type 1 integrase activity. *J Virol* 1995; 69: 5908-911

Esposito D, Craigie R. Sequence specificity of viral end DNA binding by HIV-1 integrase reveals critical regions for protein-DNA interaction. *EMBO J* 1998; 17: 5832-43

Fätkenheuer G, Pozniak AL, Jonhson MA, Plettenberg A, Stazewski S, Hoepelman AIM et al. Efficacy of short-term monotherapy with maraviroc, a new CCR5 antagonist, in patients infected with HIV-1. *Nature Med* 2005; 11: 1170-2

Fenyö EM, Morfeldt-Mannson L , Chiodi F, Lind B, Von Gergerfelt A, Albert J et al. Distinct replicative and cytopathic characteristics of human immunodeficiency virus isolates. *J Virol* 1988; 62(11):4414-19

Girard JM, Katlama C, Pialoux G. 2007. VIH. Doin Edition 2007. 727 p

Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C et al. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1261-9

Gulik RM, Ribodau HJ, Shikuma CM et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2004; 350: 1850-61

Hirsch MS, Brun-ézinet F, Clotet B et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2003 recommandations of an International AIDS-society-USA panel. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1722-3

Huraux JM, Nicolas JC, Acut H, Peigue-Lafeuille H. *Traité de virologie médicale* 2003 ; 699p

Jensen MA, Li FS, B. Van't Wout AB, Nickle DC, Shriner D, He HX, Sherry McLaughlin S, Shankarappa R, Margolick JB and Mullins JI. Improved coreceptor usage prediction and genotypic monitoring of R5-to-X4 transition by motif analysis of human immunodeficiency virus type 1 *env* V3 loop sequences. *Journal of Virology* 2003; 77(24): 13376-88

Kassahun K, McIntosh I, Gui D et al. Metabolism and disposition in humans of raltegravir (MK-0518), an anti-AIDS drug targeting the human immunodeficiency virus 1 integrase enzyme. *Drug Metab Dispos* 2007; 35(9): 1657-63

Katlama C, Tubiana R, Murphy R. Les nouvelles molécules anti-VIH: la place du raltegravir. *Antibiotiques* 2009 ; 11 : 11-7

Kuritzkes DR, Jacobson J, Powderly WG, Godofsky E, Dejesus E, Haas F et al. Antiretroviral activity of the anti-CD4 monoclonal antibody TNX-355 in patients infected with HIV type 1. *J Infect Dis* 2004; 189: 286-91

Lader BA, Darby G, Richmann DD. HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolonged therapy. *Science* 1989; 243: 1731-34

Lagathu C, Eustace B, Prot M et al. Some HIV antiretrovirals increase oxidative stress and alter chemokine, cytokine or adiponectin production in human adipocytes and macrophages. *Antivir Ther* 2007; 12: 489-500

Launay O. Thérapeutiques antirétrovirales : principes du traitement de l'infection par le VIH. *Presse Med* 2008; 37: 1022-32

Ledermann MM, Penne-Nicholson A, Cho M, Mosier D. Biology of CCR5 and its role in HIV infection and treatment. *JAMA* 2006; 296: 815-26

Lefrère JJ. 1996. Les virus transmissibles par le sang. Montrouge, John Libbey Eurotext. 357 p

Leporte C, Longuet P, Gervais A, Vildé JL. 2002. Manifestations cliniques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Editions Scientifiques et Médicales. 20 p

Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9692): 796-806

Levin A, Rosenbluh J, Hayouka Z, Friedler A, Loyter A. Integration of HIV-1 DNA is regulated by interplay between viral Rev and cellular LEDGF/p75 proteins. *Mol Med* 2009; 16 (1-2): 34-44

Lewden C, May T, Rosenthal E et al. Changes in cause of death among adults infected by the Human Immunodeficiency Virus (HIV) between 2000 and 2005. The "mortalité 2000 and 2005" surveys (ANRS EN 19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48(5): 590-98

Lewinski MK, Bushmann SD. Retroviral DNA and integration mechanism and consequences. *Adv Genet* 2005; 55: 147-181

Lorenzi P, Opravil M, Hirshel B et al. Impact of drug resistance mutations on virologic response to salvage therapy. *AIDS* 1999; 13: 17-21

Llyod AG, Tateishi S, Bieniasz PD, Muesing MA, Yamaizumi M, Mulder LC. Effect of DNA repair protein rad 18 on viral infection. *PLoS Pathog* 2006; 2: 1-40

Mallet V, Blanchard P, Verkarre V et al. Nodular regenerative hyperplasia is a new cause of chronic liver disease in HIV-infected patients. *AIDS* 2007; 21: 187-92

Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E et al. Rapid and durable antiretroviral effect of HIV-1 integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46: 125-33

Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. 2008. Fondements de l'immunologie. Edition de Boeck Université. Traduction de la 11^{ème} édition anglaise du Roitt's essential immunology. 465 p

Merck and Co. Mentions obligatoires complètes. 2008. 10 p

Merluzzi VJ, Hargrave KD, Labadia M, Grozinger K, Skoog M, Wu JC et al. Inhibition of HIV-1 replication by a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Science* 1990; 250: 1411-13

Mondy K, Yarashesky K, Powderly WG et al. Longitudinal evolution of bone mineral density and bone markers in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2003; 36:482-90

Moore JP, Doms RW .The entry of entry inhibitors: a fusion of science and medecine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 10598-602

Morozov A, Yung E, Kaplana GV. Structure-function analysis of integrase interactor 1/HSNF5L1 reveals differential properties of two repeat motifs present in the highly conserved region. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 1120-5

Mouscadet JF, Tchertanov L, Deprez E. Structures et rôles de l'intégrase du VIH dans le cycle viral. *Virologie* 2007 ; 11 : 143-52

Orkin C, Stebbing J, Nelson M et al. A randomized study comparing a three-and a four-drug HAART regimen in firstline therapy (QUAD study). *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 246-55

Pandey KK , Grandgenett DP. HIV-1 integrase strand transfer inhibitors: novel insights into their mechanism of action. *Retrovirology* 2008; 2: 11-6

Paton NIJ, Macallan DC, Griffin GE, Pazianas M. Bone mineral density in patients with human immunodeficiency virus infection 1997; 61: 30-2

Peytavin G. Pharmacocinétique clinique du maraviroc. *Médecine et maladies infectieuses* 2008 ; 38 : 12-6

Pfizer Canada Inc. Monographie du produit Celsentri. 2009. 42 p

Pommier Y, Johnson AA, Marchand C. Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 236-48

Porco TC, Martin JN, Page-Shafer KA et al. Decline of HIV infectivity following the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18:81-8

Pugach P, Marozsan AJ, Ketas TJ, Landes EL, Moore JP, Kuhmann SE. HIV-1 clones resistant to a small molecule CCR5 inhibitor use the inhibitor-bound form of CCR5 for entry. *Virology* 2007; 361:212-28

Reynes J. Inhibiteurs du CCR5: développement clinique et perspectives thérapeutiques antirétrovirales. *Virologie* 2007 ; 11 : 120-9

Richmann D, Morton S, Wrin T et al. The prevalence of antiretroviral drug resistance in the United States. *AIDS* 2004; 18: 1393-401

Roquebert B, Damond F, Brun-Vézinet F, Descamps D. Diversité génétique des VIH et ses conséquences. *Pathologie-Biologie* 2008 ; 57:142-148

Saag M, Prudence I, Heera J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, comparative trial of a novel CCR5 antagonist, maraviroc versus efavirenz, both in combination with Combivir (zidovudine [ZDV]/lamivudine [3TC]), for the treatment of antiretroviral naive patients infected with R5 HIV 1: week 48 results of the MERIT study. Abstracts of the Fourth International AIDS Society (IAS) Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Sydney, Australia, 2007. Abstract WESS 104.

Saag M, Heera J, Goodrich J et al. Reanalysis of the MERIT study with the enhanced Trofile assay. 48th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC 2008). Washington DC 2008. Abstract H-1232a.

Samson M, Larosa F, Libert F, Paindavoine M, Detheux M, Vassart G, Parmentier M. The second extracellular loop of CCR5 is the major determinant of ligand specificity. *J Biol Chem* 1997; 272(40): 24934-41

Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV infection. *N Engl J Med* 2008; 359: 339-54

Soulié C, Calvez V. Tests de tropisme du VIH à l'heure de la mise à disposition du 1^{er} anti-CCR5. *Médecine et Maladies infectieuses* 2008 ; 38 :7-11

Tribonnière X, Yazdanpanah Y, Reynes J. Les inhibiteurs de CCR5 : une nouvelle classe d'antirétroviraux. *Médecine et maladies infectieuses* 2008 ; 38 : 1-6

Tsamis F, Gavrilov S, Kajumo F, Seibert C, Kuhmann S, Ketas T et al. Analysis of the mechanism by which the small-molecule CCR5 antagonists SCH-351125 and SCH-350581 inhibit human immunodeficiency virus type 1 entry. *J Virol* 2003; 77: 5201-8

Tubiana R. Les résultats des essais cliniques concernant les inhibiteurs de l'intégrase du VIH. *Virologie* 2007; 11 : 183-92

Wainberg MA, Jeang KT. 25 years of HIV-1 research-progress and perspectives. *Journal List, BMC Med* 2008; 6:31

Walker DK, Abel S, Comby P, Nedderman ANR, Smith DA. Species differences in the disposition of the CCR5 antagonist, UK-427,857, a new potential treatment for HIV. *Drug Metab Dispo* 2005; 33: 587-95

Whitcomb JM, Huang W, Fransen S, Limoli K, Toma J, Wrin T, Chappay C, Kiss LDB, Paxinos EE and Petropoulos CJ. Development and characterization of a novel single-cycle recombinant-virus assay to determine human immunodeficiency virus type 1 coreceptor tropism. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2007 ; 51(2) : 566-75

Wielens J, Crosby IT, Charmers DK. A three dimensional model of the human immunodeficiency virus type 1 integration complexe. *J Comput Aided Mol Des* 2005; 19: 301-17

Wolinsky SM, Veazey RS, Kunstman KJ, Klasse PJ, Dufour J, Marozsan AJ, Springer MS, Moore JP. Effect of a CCR5 inhibitor on viral loads in macaques dual-infected with R5 and X4 primate immunodeficiency viruses. *Virology* 2004; 328: 19-29

Xu L, Pozniak A, Wildefire A, Ratcliffe D, Workmann J, Joall A et al. Evolution of HR-1 and HR-2 mutations in HIV-1 gp 41 associated with long-term Enfuvirtide therapy. In: Proceedings of the 11th Conference on retroviruses and opportunistics infections 2004 (abstracts 659)

Yamashita TE, Phair JP, Munoz A et al. Immunologic and virologic reponse to highly active antiretroviral therapy in the Multicenter AIDS cohort study. *AIDS* 2001; 15:735-46

Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, Taburet AM, Roquebert B, Tschope I et al. High rate of virologic success with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir I, treatment-experienced with multidrug-resistant virus: results of ANRS 139 trio trial. In: Abstracts of the XVII international AIDS conference 2008.

Yéni P. 2008. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, rapport 2008, recommandations du groupe d'experts. Edition Paris Flammarion médecine-sciences. 412 p

Yung E, Sorin M, Pal A et al. Inhibition of HIV-1 virion production by a transdominant mutant of integrase interactor 1. *Nat Med* 2001; 7: 920-6

Zhou YR, Kottmann AH, Kuroda M, Taniuchi I, Littmann DR. Function of the chemokine receptor CXCR4 in haematopoiesis and in cerebellar development. *Nature* 1998; 393(6685): 595-9

Webographie

[**http://www.stanford.edu/group/virus/retro/2005gongishmail/hiv1.jpg**](http://www.stanford.edu/group/virus/retro/2005gongishmail/hiv1.jpg) (page consultée en Janvier 2010)

[**http://imgt.cines.fr**](http://imgt.cines.fr) (page consultée le 25 Septembre 2009)

[**http://www.john-libbey-eurotext.fr/en/revues/bio_rech/vir/e-docs/00/04/14/7D/article.phtml?fichier=images.htm**](http://www.john-libbey-eurotext.fr/en/revues/bio_rech/vir/e-docs/00/04/14/7D/article.phtml?fichier=images.htm) (page consultée en Décembre 2009)

[**http://www.greenfacts.org/fr/sida/figtableboxes/figure-2.4.htm**](http://www.greenfacts.org/fr/sida/figtableboxes/figure-2.4.htm) (page consultée en Mars 2009)

[**http://inrp.fr/epidemiologie-de-linfection-a-vih-en-europe**](http://inrp.fr/epidemiologie-de-linfection-a-vih-en-europe) (page consultée le 15 Mars 2009)

[**http://www.invs.sante.fr**](http://www.invs.sante.fr) (page consultée le 15 Mars 2009)

[**http://www.aei.fr/sfls/diaporamas/2008/laos/connaissances/transmission_vih.ppt**](http://www.aei.fr/sfls/diaporamas/2008/laos/connaissances/transmission_vih.ppt) (page consultée en Mai 2009)

[**http://virologie.free.fr/documents/virologie/06-CMH_2/CMH_II.htm**](http://virologie.free.fr/documents/virologie/06-CMH_2/CMH_II.htm) (page consultée en Février 2009)

[**http://chronos.activeweb.fr**](http://chronos.activeweb.fr) (page consultée en Février 2009)

[**http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1305464/?tool=pubmed**](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1305464/?tool=pubmed) (page consultée le 10 Décembre 2009)

[**http://www.lbpa.ens-cachan.fr**](http://www.lbpa.ens-cachan.fr) (page consultée le 27 Décembre 2009)

[**http://www.emea.europa.eu**](http://www.emea.europa.eu) (page consultée en Juin 2009)

[**http://www.medscape.com/viewarticle/705842_3**](http://www.medscape.com/viewarticle/705842_3) (page consultée le 20 Décembre 2009)

[**https://www.hivpro.com/sites/HIVPro/pages/SELZENTRY.aspx#PageTop**](https://www.hivpro.com/sites/HIVPro/pages/SELZENTRY.aspx#PageTop) (page consultée le 10 Janvier 2010)

[**http://www.actupparis.org/spip.php?article2997**](http://www.actupparis.org/spip.php?article2997) (page consultée en Septembre 2009)

[**http://www.catie.ca/pdf/ts/ts173.pdf**](http://www.catie.ca/pdf/ts/ts173.pdf) (page consultée en Septembre 2009)

[**http://www.catie.ca/pdf/ts/ts161.pdf**](http://www.catie.ca/pdf/ts/ts161.pdf) (page consultée en Septembre 2009)

[**http://www.catie.ca/pdf/ts/ts157.pdf**](http://www.catie.ca/pdf/ts/ts157.pdf) (page consultée en Septembre 2009)

[**http://www.has-sante.fr**](http://www.has-sante.fr) (page consultée en Septembre 2009)

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 07 Mai 2010

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par BALLY Adeline

Sujet : Deux nouvelles classes thérapeutiques
d'antirétroviraux : inhibiteurs d'intégrase et du corécepteur
CCRS

Jury :

Président et directeur de thèse :

Pr Chantal FINANCE, PU-PH en Virologie, UHP
Nancy 1 et CHU de Nancy

Juges :

Dr Raphaël DUVAL, Maître de conférences en
Microbiologie clinique, UHP Nancy 1

Dr Emmanuelle BOSCHETTI, Pharmacien
Hospitalier au CHU de Nancy

Dr Simone WASSOUMBOU, Moniteur d'études
Cliniques au CHU de Nancy

Vu,

Nancy, le 12 Avril 2010

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse

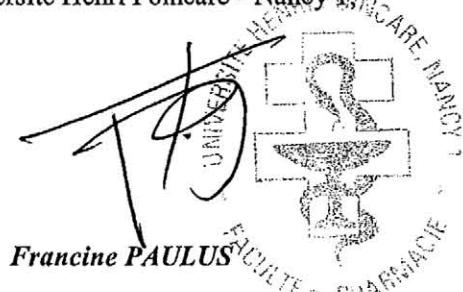


Pr Chantal FINANCE

Vu et approuvé,

Nancy, le 12 AVR. 2010

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1



Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 19.04.2010

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,



Jean-Pierre FINANCE

N° d'enregistrement : 3265

N° d'identification :

TITRE

Deux nouvelles classes thérapeutiques d'antirétroviraux: inhibiteurs d'intégrase et du corécepteur CCR5

Thèse soutenue le 07 Mai 2010

Par : Adeline BALLY

RESUME :

Le virus de l'immunodéficience humaine ou VIH infecte plus de 33 millions de personnes dans le monde et actuellement aucun traitement n'a permis son éradication.

Le raltégravir (Isentress®) et le maraviroc (Celsentri®) sont deux molécules antirétrovirales récemment apparues sur le marché pharmaceutique et ciblent respectivement l'intégrase et le corécepteur CCR5.

Ces deux molécules ont démontré leur efficacité en association à d'autres antirétroviraux et le raltégravir a obtenu récemment une indication en traitement de première intention chez le patient naïf de tout traitement antirétroviral.

La découverte de nouvelles molécules permet de pallier certains effets indésirables causés par d'autres molécules antirétrovirales plus anciennes et d'augmenter l'espérance de vie des patients infectés par le VIH.

Les mesures de prévention et la prise en charge très précoce du patient infecté restent les principaux enjeux du XXIème siècle.

MOTS CLES : VIH, antirétroviraux, CCR5, intégrase, corécepteur

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme Chantal FINANCE	Laboratoire de Microbiologie clinique	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème 3

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**
5 - Biologie **6 – Pratique professionnelle**