

Antirétroviraux

Auteurs : F Barin, V Foulongne, C Pasquier

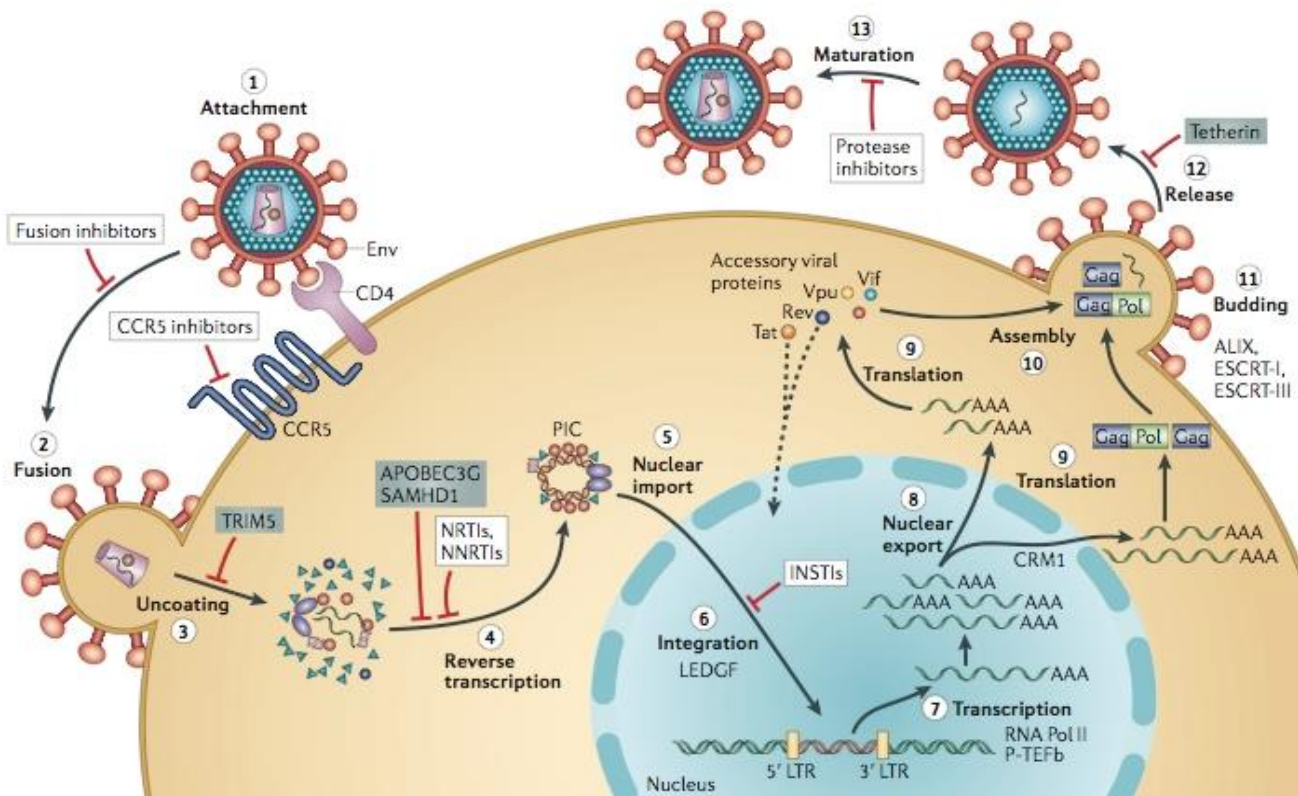
Introduction

- Domaine ayant connu un essor considérable depuis la fin des années 80, le développement de thérapeutiques anti-VIH étant apparu comme une nécessité urgente lors de l'émergence de l'épidémie dramatique de VIH/SIDA.
- En trois décennies, plus de 20 molécules sont devenues disponibles, ouvrant la voie vers des applications à d'autres infections virales (notamment hépatite B et hépatite C).
- Les traitements antirétroviraux (ARV) sont uniquement virostatiques et ne permettent pas d'éradiquer l'infection virale.
- Du fait de la très grande variabilité et de l'évolution génétique très rapide du VIH, l'approche thérapeutique nécessite des associations de molécules actives limitant la sélection de mutants résistants.

Classes thérapeutiques et Mécanisme d'action

- Plusieurs étapes du cycle de la multiplication virale constituent des stades d'action anti-virale (*cf figure ci-dessous*), les cibles majeures étant les enzymes virales : transcriptase inverse (TI), protéase (PR) et intégrase (IN).
- Inhibiteurs de la transcriptase inverse : cette catégorie inclut deux classes thérapeutiques, les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la TI (INTI) et les inhibiteurs non-nucléosidiques de la TI (INNTI).
 - INTI : analogues nucléosidiques ou nucléotidiques. Ces molécules entrent en compétition avec le substrat naturel de l'enzyme, sont incorporées dans la chaîne d'ADN viral en formation et bloquent l'élongation de cette chaîne. Ce sont la zidovudine (ZDV ou AZT), la lamivudine (3TC) et l'emtricitabine (FTC), la didanosine (ddI), la stavudine (d4T), l'abacavir (ABC) et le ténofovir (TDF –tenofovir disoproxil fumarate- et TAF –tenofovir alafenamide-).
 - INNTI : ils se différencient des analogues nucléos(t)idiques par une inhibition non compétitive de la RT en ciblant une poche hydrophobe à distance du site catalytique de la TI. Ce sont l'éfavirenz (EFV), la névirapine (NVP), la rilpivirine (RPV), l'étravirine (ETR) et la doravirine (DOR).
- Inhibiteurs de la protéase (IP). Ces molécules inhibent la maturation du précurseur GAG (p55), générant des virions contenant une capsid immature, et ainsi inhibent le relargage de virions infectieux. Ce sont l'indinavir (IDV), le saquinavir (SQV), le fosamprénavir (FPV), le lopinavir (LPV), l'atazanavir (ATV), le tipranavir (TPV) et le darunavir (DRV). Ces molécules doivent, pour la quasi-totalité d'entre elles, être administrées avec un autre IP, le ritonavir à faible dose, qui augmente la biodisponibilité des IP en inhibant l'action du cytochrome P450 (notamment CYP3A). On parle alors d'« IP boostées » (IP/r).
- Inhibiteurs de l'intégrase (INI). Ces molécules sont des inhibiteurs de transfert de brin ; elles contribuent à la circularisation de l'ADN formé lors de la rétrotranscription, empêchant l'intégration du génome viral. L'ADN circularisé s'accumule mais le cycle viral est stoppé. Ce sont le raltégravir (RAL), l'élvitégravir (EVG/c) nécessitant d'être administré avec le cobicistat (inhibiteur de cytochrome P450), le dolutégravir (DTG) et le bictégravir (BIC).

- Inhibiteur de fusion : le T20, ou enfuvirtide, est un inhibiteur peptidique empêchant le repliement de la gp41 nécessaire à la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire cible. Désormais peu utilisé du fait de l'administration par voie injectable.
- Inhibiteur d'entrée : le maraviroc est un antagoniste compétitif du récepteur de chimiokines CCR5. En se liant au CCR5 il inhibe la fixation de la gp120 au corécepteur. Cette molécule est active uniquement sur les souches virales dites R5, à savoir utilisant uniquement le CCR5 en tant que co-récepteur. Sa prescription nécessite de déterminer le tropisme (type du co-récepteur utilisé, CCR5 ou CXCR4) de la souche virale avant utilisation.



Engelman A & Cherepanov P, Nature Rev Microbiol 2012

NRTI : INTI ; NNRTI : INNTI ; INSTI : INI

Indications

- Indications : depuis 2013, il est recommandé de proposer un traitement antirétroviral à toute personne infectée par le VIH, quel que soit le stade de l'infection. Le traitement de première ligne recommandé est l'association [2 INTI + 1 (INNTI ou IP/r ou INI)]. Cf fiche VIH.

En cas d'échec, choisir un traitement associant si possible 3 médicaments actifs sur la base de l'historique thérapeutique, du ou des génotypes de résistance successifs et des dosages pharmacologiques.

- Même si les molécules anti-rétrovirales les plus récentes (Inhibiteurs d'intégrase, nouveaux IP et INNTI de dernières générations) apportent des avantages significatifs en termes de puissance virologique et de tolérance, l'association de plusieurs ARV reste la règle. Ces dernières années ont également vu le développement de présentations galéniques simplifiées, sous forme d'association de molécules, parfois de classes différentes dans un même comprimé ou gélule. Ces formulations simplifiées (dont la plus aboutie est le STR, pour *Single Tablet Regimen*), permettent une meilleure adhérence aux traitements et participent donc à l'efficacité thérapeutique et à limiter l'émergence de résistance des souches virales.

- Résistance naturelle : Le VIH-1 du groupe O et le VIH-2 sont naturellement résistants aux INNTI. Le VIH-2 est naturellement résistant au T20, et présente une sensibilité diminuée à certains IP (FPV, TPV, ATV).

- Résistance acquise : Les thérapies insuffisamment actives et une mauvaise observance conduisent à sélectionner des variants possédant des mutations de résistance aux ARV. Certaines molécules dites à « faible barrière génétique » sélectionnent rapidement des mutants d'échappement. Ceci signifie qu'une seule mutation à une position donnée de l'enzyme ciblée confère la résistance à la molécule (ex. M184V/I de la TI : résistance à 3TC et FTC ; K101E de la TI : résistance à EFV, NVP et RPV ; E157Q de l'IN: résistance à RAL et EVG). Pour les molécules à « forte barrière génétique », il est nécessaire que plusieurs mutations soient présentes simultanément à certaines positions de l'enzyme cible pour conférer une résistance. Les antirétroviraux à « forte barrière génétique » correspondent en général aux médicaments les plus récemment développés.

En France, environ 10% des souches de VIH-1 transmises sont porteuses de mutations de résistance à au moins une molécule, ce qui justifie de rechercher ces mutations de résistance avant toute instauration de traitement. Dans le cas de la primo-infection, la recommandation est d'instaurer le traitement puis d'adapter si besoin selon les résultats du génotypage

- Méthodes d'étude de la résistance.

Les méthodes d'analyse phénotypique (antivirogramme) sont longues, difficiles, et réservées aux laboratoires impliqués dans le développement et l'évaluation des antiviraux ; donc, non réalisables en routine.

Elles sont remplacées dans la pratique par des méthodes génotypiques. Un génotype de résistance consiste à rechercher des mutations connues pour être associées à la résistance à telle ou telle molécule. Ceci est effectué après amplification génique du gène d'intérêt à partir du plasma à étudier, suivie du séquençage nucléotidique. L'interprétation est faite selon un algorithme d'interprétation indiquant les différentes mutations ou associations de mutations conférant la résistance pour chaque antirétroviral, et actualisé annuellement. La finalité est d'identifier (en terme de prédiction) les médicaments auxquels le virus, chez un patient donné, est sensible. Il est recommandé d'effectuer un génotype de résistance avant la mise en place de tout traitement et lors de tout échec thérapeutique afin d'identifier les associations à privilégier.