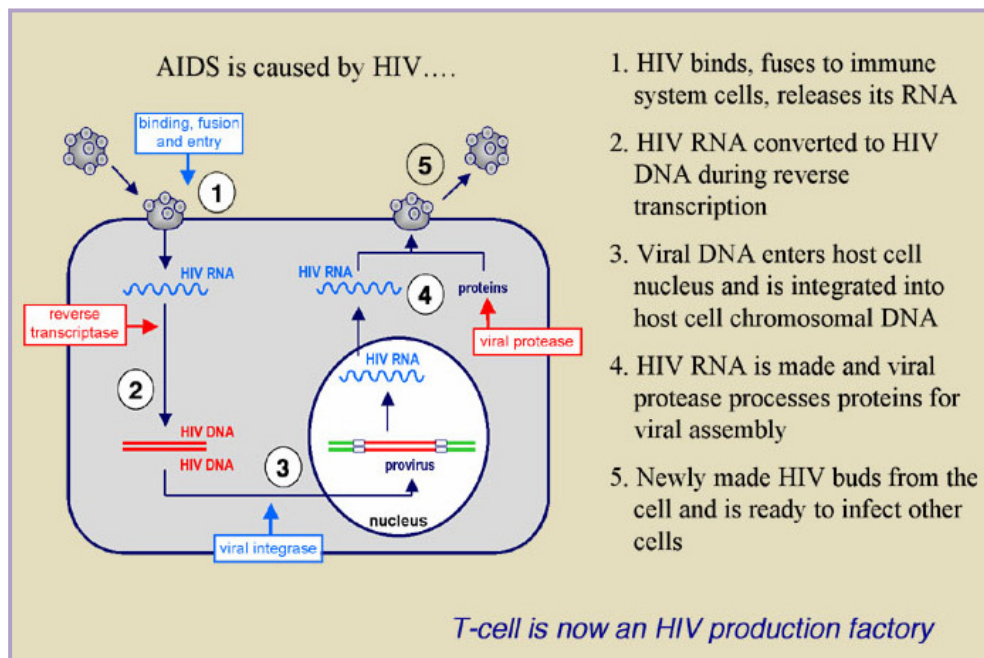


Traitement Anti-rétroviral contre le VIH

Le traitement pour le VIH s'est considérablement amélioré au fil des années. Quand cette maladie a commencé au début des années 80, les personnes atteintes du SIDA avaient à disposition très peu d'options. Et bien qu'il n'y ait toujours pas de traitements contre le SIDA, les thérapies actuelles peuvent empêcher la reproduction du virus et ainsi réduire la mortalité permettant également d'améliorer et de prolonger la vie des personnes concernées.

Les médicaments actuellement disponibles ne permettent pas d'éradiquer le VIH ou le SIDA. Ils peuvent supprimer le virus au tout début lorsqu'il n'est pas encore détecté mais ils ne peuvent pas l'éliminer complètement du corps. Par conséquent, les patients infectés doivent toujours prendre des anti-rétroviraux.

Les anti-rétroviraux, également appelés les médicaments anti-rétroviraux, sont capables de s'intervenir lors de la reproduction des rétrovirus⁽¹⁾. Le VIH est un rétrovirus, ainsi appelé parce que la matériel génétique du virus est fait d'ARN ; tandis que la matériel génétique des humains est fait d'ADN. Ci-dessous l'illustration d'une description simple du cycle de vie du VIH :



Source: Smith Lab Page, 2007⁽²⁾

Le SIDA est causé par le VIH...

1. Le VIH se lie, fusionne avec le système cellulaire immunitaire, délivre son ARN
In blue box: lie, fusionne et pénètre.
2. L'ARN du VIH se convertit en ADN du VIH pendant la transcription inverse
In blue: ARN du VIH – in red: ADN du VIH

3. L'ADN virale pénètre dans le noyau de la cellule hôte et est intégrée dans la cellule chromosomale hôte de l'ADN. In blue box: Intégrase virale. In bubble: noyau – prévirus – ARN du VIH
4. L'ARN du VIH est créé et la protéase virale traite des protéines pour un assemblage viral. In navy blue: protéines – in red: protéase virale
5. De nouveaux bourgeons du VIH nouvellement créé et prêts à infecter d'autres cellules

Cellule T est maintenant une usine de production de VIH

Types de traitement anti-rétroviral contre le VIH

Les médicaments anti-rétroviraux peuvent être classés en 3 catégories principales⁽³⁾:

(1) **Les inhibiteurs de transcriptase inverse (RT)**

Ces inhibiteurs de RT interviennent dans une étape très importante du cycle de vie du VIH appelée la transcription inverse. C'est pendant cette étape que l'ARN virale est convertie en ADN. Celle-ci est donc cruciale pour la reproduction du virus. Une enzyme connue sous le nom de transcriptase inverse doit être présente durant cette étape. Il existe deux types d'inhibiteurs principaux de RT :

- Les Inhibiteurs Nucléosidique/nucléotide de la RT (INRT) -

Ceux-ci sont semblables aux modules employés pour créer l'ADN à moins qu'ils soient défectueux. Dans le processus de convertir l'ARN en ADN, le virus emploie les modules défectueux ayant pour résultat une halte du processus de création. L'ADN du VIH ne peut donc pas être créé et le virus ne peut donc pas être reproduit.

En 1987, le rétrovir®, ou l'AZT est devenu le premier anti-rétroviral à être approuvé. Il est intéressant de voir que l'AZT a été à l'origine employée pour le traitement du cancer mais elle n'a pas passée les essais d'efficacité et a été associée à trop d'effets secondaires. Aujourd'hui, il y a actuellement 13 médicaments INRT approuvés par la FDA. Ces médicaments fonctionnent de manière semblable :

Tableau 1. Les Inhibiteurs Nucléosidiques/nucléotides de la RT (INRT) ⁽⁴⁾ actuellement approuvés par la FDA		
Marque	Nom Générique	Fabricant
◦ Rétrovir	azidothymidine (AZT); zidovudine (ZDV)	GlaxoSmithKline
◦ Videx	didanosine (ddI)	Bristol Myers-Squibb
◦ Videx EC	enteric coated didanosine (ddI EC)	Bristol Myers-Squibb
◦ Hivid	zalcitabine; dideoxycytidine (ddC)	Hoffmann-La Roche
◦ Zerit	stavudine (d4T)	Bristol Myers-Squibb
◦ Epivir	lamivudine (3TC)	GlaxoSmithKline
◦ Combivir	lamivudine + zidovudine	GlaxoSmithKline
◦ Ziagen	abacavir sulfate, ABC	GlaxoSmithKline
◦ Trizivir	abacavir + zidovudine + lamivudine	GlaxoSmithKline
◦ Viread	tenofovir disoproxil fumarate (TDF)	Gilead
◦ Emtriva	emtricitabine (FTC)	Gilead Sciences
◦ Epzicom	abacavir + lamivudine	GlaxoSmithKline
◦ Truvada	tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine	Gilead Sciences, Inc.

- Les Inhibiteurs Non-Nucléosidiques de la RT (INNRT) –
Ceux-ci se lient à l'enzyme de la transcriptase inverse et empêchent le virus de convertir l'ARN en ADN.
Viramune®, approuvé en 1996, fut le premier INNRT. Il existe actuellement 3 médicaments INNRT approuvés par la FDA.

Tableau 2. Les Inhibiteurs Non- Nucléosidiques de la RT (NNRTI) ⁽⁴⁾		
Marque	Nom Générique	Fabricant
◦ Rescriptor	delavirdine, DLV	Pfizer
◦ Sustiva	efavirenz, EFV	Bristol Myers-Squibb
◦ Viramune	névirapine, NVP	Boehringer Ingelheim

(2) Inhibiteurs de la Protéase (PI)

Hormis la transcriptase inverse ou la rétrotranscriptase, le VIH utilise également la protéase, une autre enzyme, pour assembler de nouvelles particules⁽⁵⁾ viraux. Les inhibiteurs de protéine interviennent donc dans l'activité de la protéase. Le premier inhibiteur de protéase, Invirase, a été approuvé en 1995. Il existe actuellement 11 inhibiteurs de protéase approuvés par la FDA pour traiter le VIH.

Tableau 3. Inhibiteurs de Protéase actuellement approuvés par la FDA ⁽⁴⁾		
Marque	Nom Générique	Fabricant
◦ Agenerase	amprenavir, APV	GlaxoSmithKline
◦ Aptivus	tipranavir, TPV	Boehringer Ingelheim
◦ Crixivan	indinavir, IDV,	Merck
◦ Fortovase	saquinavir (no longer marketed)	Hoffmann-La Roche
◦ Invirase	saquinavir mesylate, SQV	Hoffmann-La Roche
◦ Kaletra	lopinavir and ritonavir, LPV/RTV	Abbott Laboratories
◦ Lexiva	Fosamprenavir Calcium, FOS-APV	GlaxoSmithKline
◦ Norvir	ritonavir, RTV	Abbott Laboratories
◦ Prezista	darunavir	Tibotec, Inc.
◦ Reyataz	atazanavir sulfate, ATV	Bristol-Myers Squibb
◦ Viracept	nelfinavir mesylate, NFV	Agouron Pharmaceuticals

(3) Inhibiteur de fusion⁽⁶⁾

Le VIH infecte les cellules humaines en les envahissant et les pénétrant. La protéine virale, GP41, contribue à faciliter l'entrée du virus dans la cellule. Les inhibiteurs de fusion fixe le GP41 et empêche la fusion du virus avec la membrane cellulaire et la pénétration de celui-ci dans les cellules. Fuzeon®, approuvé par la FDA en 2003, est actuellement le seul inhibiteur de fusion existant.

Tableau 4. Inhibiteur de fusion actuellement approuvé par la FDA- ⁽⁴⁾		
Marque	Nom Générique (s)	Fabricant
◦ Fuzeon	enfuvirtide, T-20	Hoffmann-La Roche & Trimeris

Thérapie anti-rétrovirale hautement active (HAART)

Malheureusement, les anti-rétroviraux sont limités dans leurs activités. Quand le VIH se reproduit (c.-à-d. quand il crée de nouveaux exemplaires similaires à lui-même), il fait souvent des erreurs et peut ainsi créer différentes versions ou un VIH déformé qui peut devenir résistant aux médicaments anti-rétroviraux.

Afin que le traitement anti-rétroviral soit efficace pendant longtemps, il a été constaté que le meilleur est de prendre une combinaison de médicaments anti-rétroviraux. Parallèlement, le taux auquel la résistance se développe est également considérablement réduit.

La thérapie anti-rétrovirale hautement active se rapporte à une stratégie qui se concentre sur l'utilisation d'une combinaison de 3 médicaments anti-rétroviraux ou plus dans un traitement. La combinaison inclut au moins des médicaments anti-rétroviraux de deux classes différentes ⁽³⁾. Lorsque correctement utilisée, elle s'est avérée être un succès dans

le traitement du VIH et ceci en supprimant le virus et en réduisant le taux d'infections opportunistes.

Il convient de souligner que l'HAART a considérablement réduit le nombre de décès causés par le VIH/SIDA et on pense qu'il a pu allonger le temps de survie jusqu'à atteindre entre 4 à 12 ans⁽⁷⁾. Cependant cette stratégie ne peut pas supprimer le virus complètement et la transmission du VIH peut toujours avoir lieu. Suivre et prendre comme recommandé le traitement d'ARV ou d'HAART est le meilleur moyen de contrôler le VIH.

Les effets secondaires de la thérapie d'ARV

La plupart des gens qui prennent des médicaments anti-rétroviraux souffrent d'effets secondaires. Ces effets sont de tous les types et s'étendent des cas les moins graves, tels que les nausées et les maux de tête, aux cas les plus graves et parfois mortels, tels que l'endommagement du foie^(8,9). Les médicaments de prescription tels que l'ARVs viennent habituellement avec une notice^(10,11). Celle-ci indique que le médicament a de sérieux effets secondaires ou même des effets représentant un danger pour la vie. Naturellement, le type d'effets secondaires dépendra de la manière dont le corps absorbe, métabolise et traite le médicament. Plus les quantités de médicaments absorbées sont élevées, plus le patient éprouvera des effets secondaires.

Nouveaux Traitements

Nouveaux médicaments anti-rétroviraux ciblant également différentes étapes dans le cycle de vie du VIH :

A. Inhibiteur d'entrée

Ce type d'ARV empêche le VIH de pénétrer les cellules cibles, c.-à-d. les cellules CD4 humaines. Son entrée dans la cellule est facilitée par des molécules qui se trouve sur la surface des cellules cibles, connue sous le nom de co-récepteurs. Il a été reporté que l'un de ces co-récepteurs, CCR5⁽¹²⁾, facilite largement l'infection par le VIH. Une fois le CCR5 identifié par le VIH, il s'associe avec la cellule par l'intermédiaire du co-récepteur. Il fusionne alors avec la membrane cellulaire pour pénétrer la cellule.

Il existe un certain nombre de nouveaux médicaments expérimentaux conçus pour intervenir dans l'interaction entre le VIH et le CCR5. Ceux-ci comprennent :

Médicament expérimental	Fabricant
◦ PRO140	Progenics
◦ Vicriviroc	Schering Plough
◦ Aplaviroc	GlaxoSmithKline
◦ Maraviroc	Pfizer

Le CCR5 est un co-récepteur important. C'est à cause à lui que le VIH infecte les cellules. Ils existe, également, d'autres co-récepteurs et des médicaments expérimentaux qui se concentrent sur l'interaction entre un autre co-récepteur, le CXCR4⁽¹³⁾ et le VIH :

Médicament expérimental	Fabricant
◦ AMD-070	Genzyme Corporation
◦ TNX-355	Tanox Biosystem
◦ BMS-488043	Bristol-Myers Squibb

B. Inhibiteur d'intégrase⁽¹⁴⁾

This class of antiretroviral drug target a HIV enzyme known as integrase. During HIV's lifecycle, after the reverse transcriptase enzyme has converted the single stranded viral RNA to double stranded DNA, the DNA is inserted, or integrated, into the DNA of the infected cell, i.e. human CD4 cells. This is done with the assistance of the integrase enzyme. This makes it possible for the infected cell to make new copies of HIV. By interfering with integrase, integrase inhibitors prevent HIV genetic material from integrating in the target cell, thus stopping viral replication. Cette classe de médicaments anti-rétroviraux se concentre sur une enzyme du VIH plus connue sous le nom d'intégrase. Pendant le cycle de vie du VIH, après que l'enzyme de la transcriptase inverse ait converti l'ARN simple brin en ADN double brin, l'ADN est insérée ou intégrée, dans l'ADN de la cellule infectée, c.-à-d. les cellules CD4 humaines. Ceci est réalisé à l'aide de l'enzyme d'intégrase et permet à la cellule infectée de faire de nouvelles copies du VIH. En interaguant avec l'intégrase, les inhibiteurs d'intégrase empêchent le matériel génétique du VIH de pénétrer dans la cellule de cible. Ce qui lui permet d'arrêter la reproduction virale.

L'inhibiteur d'intégrase n'a pas encore reçu l'approbation gouvernementale, bien que deux d'entre eux sont actuellement en cours d'essai :

Médicament experimental	Fabricant
◦ MK-0518	Merck
◦ GS-9137	Gilead

C. Prévenir la maturation⁽⁹⁾

La maturation est la dernière étape dans le cycle de vie du VIH, dans lequel le virus se "développe" et devient infectieux. Les inhibiteurs de maturation font de sorte que le VIH ne puisse pas correctement se réunir et mûrir, former une couche protectrice externe ou émerger des cellules humaines. Prévenir le développement de cette étape est une nouvelle manière de stopper ou d'empêcher la reproduction du VIH..

Actuellement, il n'y a aucun inhibiteur de maturation approuvé par la FDA disponible. Il existe, cependant, un inhibiteur de maturation actuellement en période d'essai :

Médicament experimental	Fabricant
◦ PA-457	Panacos

PA-457 ou Bévirimat est produit par le fabricant de médicament Panacos⁽¹⁵⁾. Bévirimat bloque le développement du VIH en veillant à ce que l'étape finale de la transformation de la protéine du VIH ne se produise pas. Les particules résultantes du virus sont structurellement défectueuses et sont incapables de propager l'infection dans le corps.

Références

- (1) http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/HIVandItsTreatment_cbrochure_en.pdf
- (2) http://dbb.urmc.rochester.edu/labs/smith/research_3.htm
- (3) <http://www.niaid.nih.gov/factsheets/treat-hiv.htm>
- (4) <http://www.fda.gov/oashi/aids/virals.html>
- (5) http://en.wikipedia.org/wiki/Protease_inhibitor_%28pharmacology%29
- (6) http://www.hivandhepatitis.com/hiv_and_aids/hiv_treat.html
- (7) <http://en.wikipedia.org/wiki/HIV#Treatment>
- (8) <http://www.aidsetc.org/aidsetc?page=et-03-00-03>
- (9) <http://www.aidsetc.org/aidsetc?page=et-03-00-03>
- (10) <http://hab.hrsa.gov/tools/HIVpocketguide/PktGDrugTableaus.htm>
- (11) Montessori et al. CMAJ, Janvier 2004; 170(2) : 229 – 238
- (12) <http://en.wikipedia.org/wiki/CCR5>
- (13) http://www.hivandhepatitis.com/recent/experimental_drugs/docs/cxcr4.html
- (14) http://en.wikipedia.org/wiki/Antiretroviral_drug
- (15) http://www.panacos.com/product_4.htm