

## MÉDICAMENTS ANTIRÉTROVIRAUX : LES NOUVELLES CLASSES THÉRAPEUTIQUES

J. REYNES

*Med Trop* 2007; **67** : 367

**MOTS-CLÉS • VIH - Antirétroviraux - CCR5 - Intégrase.**

La recherche de nouvelles classes thérapeutiques dans le contrôle de la réplication du virus VIH reste justifiée par les phénomènes de résistance et de toxicité constatés avec les antirétroviraux agissant au niveau de la transcriptase inverse, de la protéase et de la GP41 du VIH. Deux nouvelles cibles thérapeutiques, corécepteur CCR5 et intégrase, sont prometteuses tout en soulevant des problématiques nouvelles.

Les antagonistes du corécepteur CCR5 sont destinés à bloquer la deuxième étape de l'entrée du VIH-1 dans la cellule pour les souches virales R5 utilisant ce corécepteur. Dans cette classe, le maraviroc et le vicriviroc continuent leur développement en phase III. Ils ont démontré leur efficacité à améliorer la réponse virologique chez des patients, en échec virologique, recevant un nouveau traitement optimisé (essai ACTG 5211, essais MOTIVATE 1 et 2). Ces inhibiteurs du CCR5 posent cependant plusieurs problèmes. Le premier est celui de perturber le fonctionnement physiologique de ce récepteur de chimiokines avec des conséquences pathologiques encore mal précisées. Une autre problématique tient aux souches X4 utilisant le corécepteur CXCR4 qui peuvent préexister et/ou émerger en cours de traitement par anti-CCR5. La détection de ces souches X4 peut faire appel à différents tests génotypiques ou phénotypiques dont la concordance est imparfaite. Enfin, une résistance à l'anti-CCR5 sans

modification de tropisme peut survenir sous traitement. Ces souches résistantes, avec des mutations variables en particulier au niveau de la région V3 de la Gp120 sont capables d'utiliser le CCR5 malgré la présence de l'inhibiteur.

Les inhibiteurs d'intégrase actuellement en développement sont des inhibiteurs de transfert de brins. Le raltegravir (MK-0518) est le produit le plus avancé dans son développement avec une démonstration d'une puissance remarquable et rapide tant chez les patients naïfs que chez les patients prétraités en échec virologique (essais BENCHMRK 1 et 2). La tolérance immédiate de ce nouvel antirétroviral, qui ne nécessite pas d'être boosté (par du ritonavir) est excellente. L'elvitegravir (GS-9137) est développé en association avec du ritonavir. Ces anti-intégrases de « première génération » semblent cependant avoir une barrière génétique basse avec un risque de mutation de résistance si elles sont utilisées en monothérapie fonctionnelle. Compte tenu du mécanisme complexe de l'intégration et de son inhibition, l'innocuité à long terme de ses composés reste à démontrer.

Si ces deux nouvelles classes constituent d'ores et déjà une avancée dans l'optimisation de la prise en charge des patients en échec, leur usage à des stades plus précoces (patients naïfs, patients en intolérance) suppose la démonstration de leur efficacité et tolérabilité à long terme n

• Travail du Service des maladies infectieuses et tropicales, UMR145 « VIH et maladies associées » (J.R., Docteur en médecine), CHU de Montpellier, France.

• Correspondance : Jacques Reynes, Service des maladies infectieuses et tropicales, UMR145 « VIH et maladies associées », CHU de Montpellier, Montpellier, France.

• Courriel : j-reynes@chu-montpellier.fr