



# Traitements Antirétroviraux

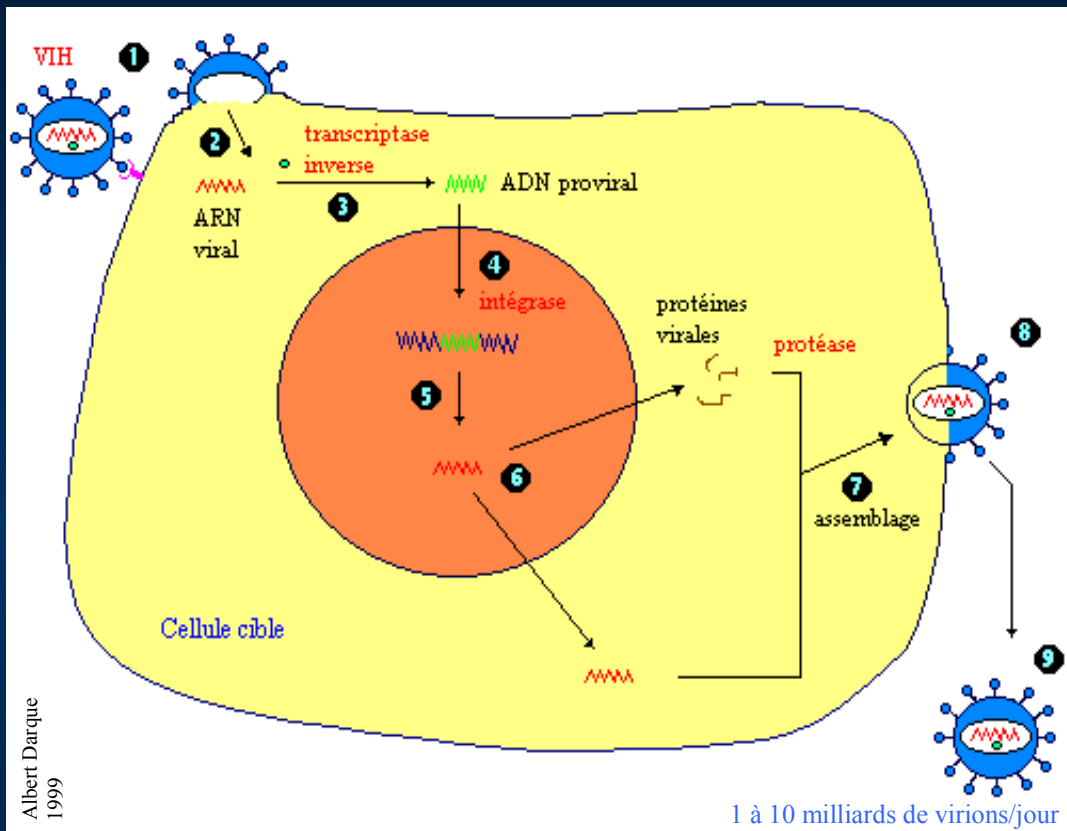
Albert DARQUE  
Pharmacie  
CHU Conception



Assistance Publique  
Hôpitaux de Marseille

- Praticien Hospitalier CHU Conception
- Service de Rétrocession centralisée APHM
- 600 à 700 patients VIH+ par mois
- Déclaration d'intérêts : pas de participations avec l'industrie pharmaceutique

# Cycle du VIH



Lymphocytes T CD4 (auxiliaire, mémoire),  
macrophages, cellules dendritiques, cellules de  
Langherans, cellules microgliales du cerveau

**Lymphocytes T CD4 > 90 % des cellules infectées**

**1 - Adsorption cellulaire** : par la gp120 virale au niveau des récepteurs CD4 et des corécepteurs : CXCR4 (LT, autres cellules) et/ou CCR5 (macrophages, LT-mémoire)

**2 - Fusion** de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire : changement de conformation de la gp120, arrimage de la gp41 dans la membrane cellulaire puis **libération** du contenu viral dans le cytoplasme

**3 - Rétro-transcription** de l'ARN viral en ADN pro-viral (monobrin) par la transcriptase inverse, **polymérisation** en ADN viral (double brin) et passage dans noyau

**4 - Intégration** de l'ADN pro-viral dans l'ADN cellulaire par l'intégrase virale

**5 et 6 - Transcription** de l'ADN viral en ARN "messenger" puis **synthèse** de précurseurs protéiques inactifs à partir de cet ARNm

**7 - Assemblage** et **maturation** de nouveaux virus après clivage des proto-protéines par la protéase (protéines d'enveloppe, de la capsid et enzymes virales)

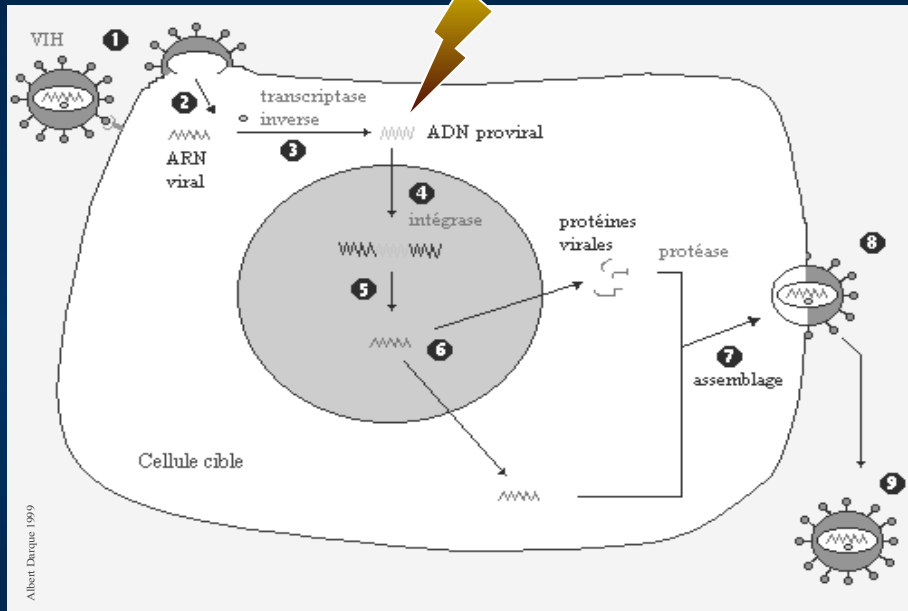
**8 - Bourgeonnement** du virus

**9 - Libération** de nouveaux virus, prêts à infecter de nouvelles cellules : 1 à 10 milliards de virions / jour

# Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse

## Inhibiteurs Nucléotidiques de la Transcriptase Inverse

INTI, INtTI



Phosphorylation intra cellulaire



Compétition avec les nucléotides naturels au niveau de la TI



Incorporation dans la chaîne d'ADN proviral en formation



- Arrêt de la synthèse d'ADN proviral
- Formation d'un ADN incomplet incapable de s'intégrer à l'ADN humain

# Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse

## Inhibiteurs Nucléotidiques de la Transcriptase Inverse

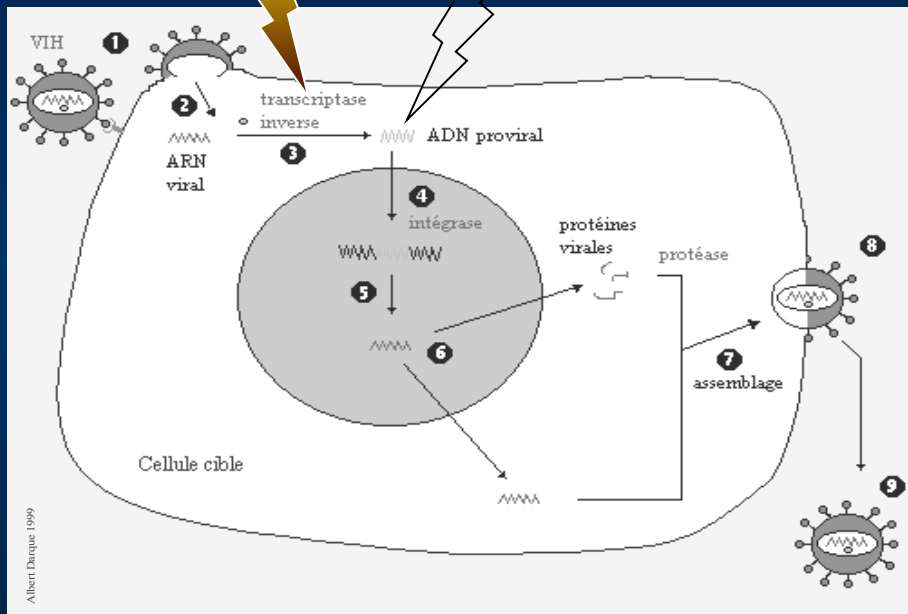
Spécialité	dci	Analogue	T ½ intra	Posologie
EMTRIVA 200	emtricitabine (FTC)	C	39 h	200 mg (1 cp) x1/j
EPIVIR 150; 300	lamivudine (3TC)	C	10-15 h	300 mg (1 cp) x1/j
HIVID 0,375; 0,750	zalcitabine (ddC)	C	7-10 h	3 cp x3/j
RÉTROVIR 250; 300	zidovudine (ZDV)	T	3-5 h	300 mg (1 cp) x2/j
VIREAD 300	ténofovir DF (TDF)	A	> 60 h	300 mg (1 cp) x1/j
VIDEX 25 à 400	didanosine (ddI)	A	15-20 h	250-400 mg (1 cp) x1/j
ZÉRIT* 15; 20; 30; 40	stavudine (d4T)	T	3-4 h	30-40 mg (1 gél.) x2/j
ZIAGEN 300	abacavir (ABC)	G	3-4 h	300 mg (1 cp) x2/j
<b>COMBIVIR</b>	ZDV+3TC	T, C		1 cp x2/j
<b>KIVEXA</b>	3TC+ABC	C, G		1 cp x1/j
<b>TRIZIVIR</b>	ZDV+3TC+ABC	T, C, G		1 cp x2/j
<b>TRUVADA</b>	TDF+FTC	A, C		1 cp x1/j

A: adénosine, G: guanosine, T: thymidine, C: cytidine. \* non 1<sup>e</sup> ligne (tox mitochondriale), Association fixe

# Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse

INNTI

INTI



Fixation directe sur la TI du **VIH-1**  
(inactifs sur VIH-2)



Blocage total de l'enzyme



Pas de synthèse d'ADN proviral

# Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse

Spécialité	dci	Posologie
VIRAMUNE 200	névirapine (NVP)	1 cp x2/j ou 2 cp x1/j
SUSTIVA 200; 600	éfavirenz (EFV)	600 mg (1 cp) x1/j
INTELENCE* 100	étravirine (ETV, TMC 125)	200 mg (2 cp) x2/j
🚫 <b>ATRIPLA*</b>	TDF+FTC+EFV	1 cp x1/j
RESCRIPTOR** 200	delavirdine (DLV)	400 mg (2 cp) x3/j

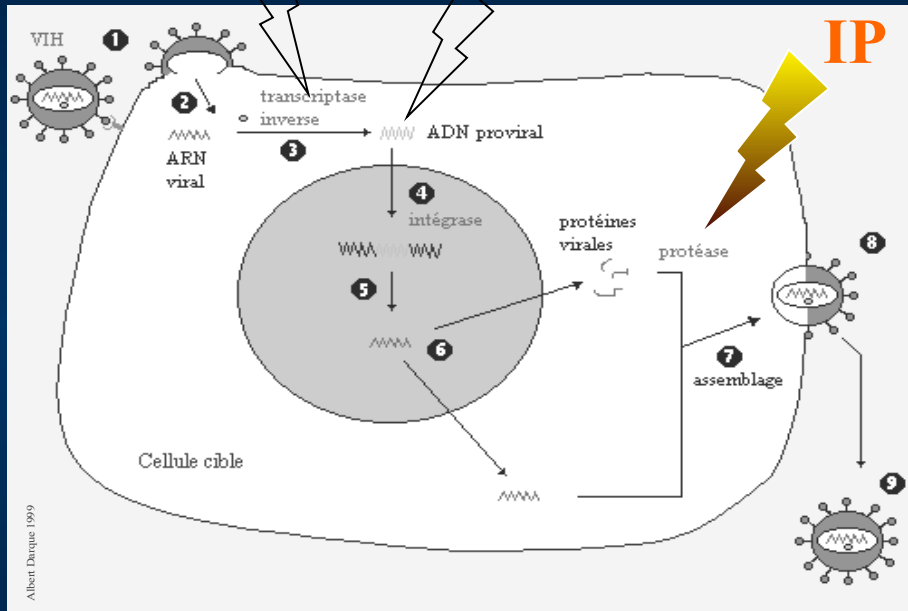
\* pas d'AMM 1<sup>e</sup> ligne, \* ATU, 🚫 Association fixe

# Inhibiteurs de la Protéase virale ou antiprotéases

INNTI

INTI

IP



Fixation sur la protéase virale




Déformation et Blocage de l'enzyme



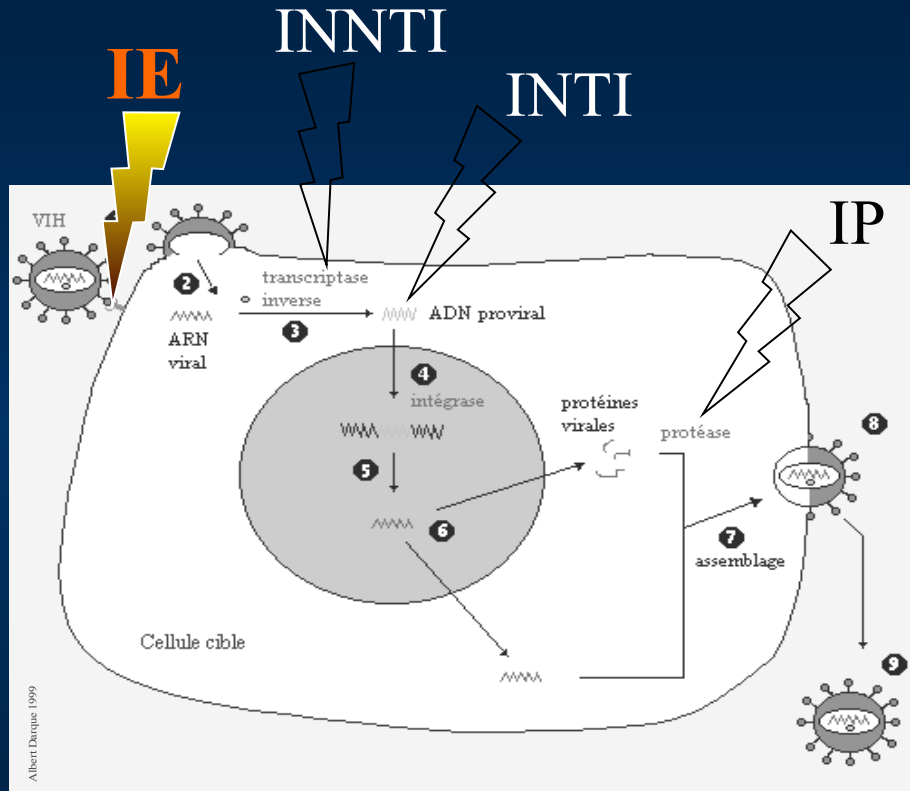
- Arrêt de l'assemblage de provirus
- Arrêt de la maturation des précurseurs protéiques en protéines actives
- Formation d'un virus immature non infectant

# Inhibiteurs de la Protéase virale ou antiprotéases

Spécialité	dci	Posologie
INVIRASE 500	saquinavir hgc (SQV)	1000 mg (2 gél) + 1 RTV x2/j
CRIXIVAN 400	indinavir (IDV)	800 mg (2 gél) + 1 RTV x2/j
NORVIR 100	ritonavir (RTV)	600 mg (6 cap) x2/j
FORTOVASE 200	saquinavir sgc	1000 mg (5 cap) + 1 RTV x2/j
VIRACEPT 250	nelfinavir (NFV)	1250 mg (5 cp) x2/j
AGÉNÉRASE* 150	amprénavir (APV)	600 mg (4 cap) + 1 RTV x2/j
 <b>KALETRA</b>	<b>lopinavir (LPV)+ RTV</b>	<b>400/100 mg (1 cp) x2/j</b>
REYATAZ 150;200;300	atazanavir (ATV)	300 mg (2 gél) + 1 RTV x1/j
TELZIR 700	fosamprénavir (FPV)	700 mg (1 cp) + 1 RTV x2/j
PREZISTA 300	darunavir (DRV)	600 mg (2 cp) + 1 RTV x2/j
APTIVUS* 250	tipranavir (TPV)	500 mg (2 cap) + 2 RTV x2/j

\* pas d'AMM 1<sup>e</sup> ligne,  Association fixe

# Inhibiteurs d'Entrée - Inhibiteur de Fusion



Inhibe le réarrangement structural de la gp-41 au niveau du complexe antigène viral / récepteur CD4



Perturbation du processus de **fusion membranaire**

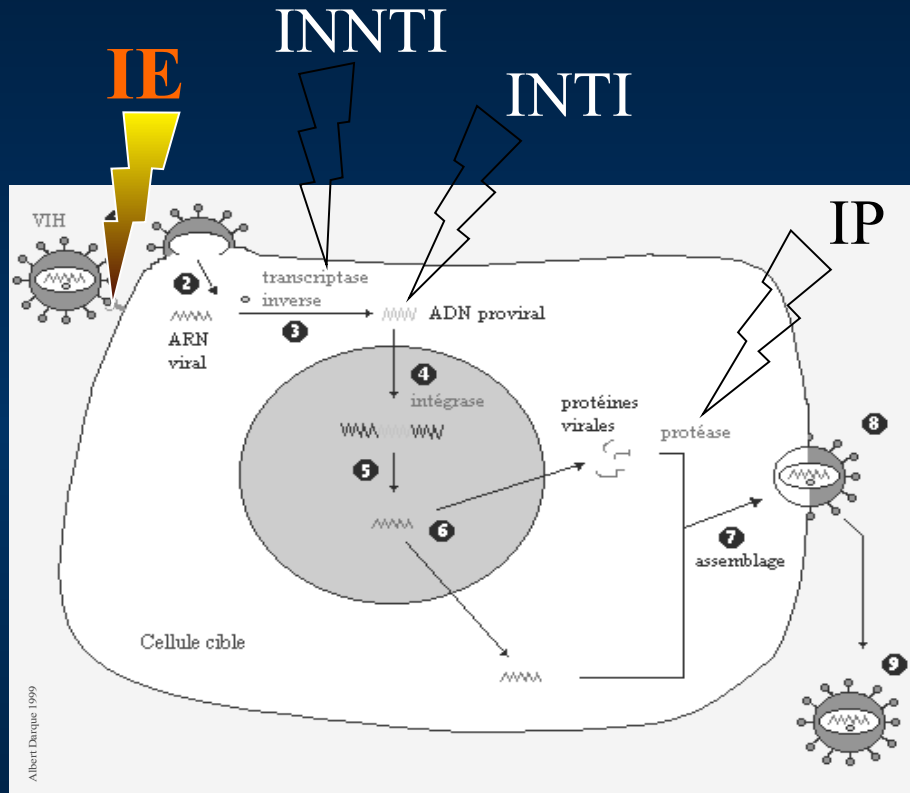


Le virus ne pénètre pas dans la cellule cible (non infection)

**FUZEON** \* 90 mg, enfuvirtide (T20) : 90 mg (1 inj. SC) x2/j

\* Pas d'AMM 1<sup>e</sup> ligne

# Inhibiteurs d'Entrée - Inhibiteur des corécepteurs



Empêche la **fixation** du virus sur les **corécepteurs** (CXCR4 ou CCR5)



Perturbation du processus **d'entrée**



**Le virus ne pénètre pas dans la cellule cible (non infection)**

**CELSENTRI\*** 150 et 300 mg, maraviroc (anti-CCR5) : 150 à 600 mg (1 à 2 cp) x2/j

\* Pas d'AMM 1<sup>e</sup> ligne

# Inhibiteurs d'Entrée - Inhibiteur des corécepteurs

## 🚫 Tropisme du VIH pour les corécepteurs

- tropisme R5 : la souche virale utilise uniquement CCR5 (plus fréquent)

Type **prédominant** tout au long de l'infection par le VIH : présent chez 85 % des patients en séroconversion, 75 % des naïfs de traitement, 50-65 % des patients expérimentés

- tropisme X4 : la souche virale utilise uniquement CXCR4

Émergence lors de l'évolution de la maladie, chez 40 à 50 % des patients

Les infections à tropisme CXCR4 pur sont généralement rares

- tropisme double R5-X4 : la souche virale utilise indifféremment CCR5 ou CXCR4

Chez un même individu, **coexistence** de populations virales R5 et X4 ou souches duales R5/X4 => **Test de tropisme** indispensable chez tous les patients susceptibles de démarrer un traitement avec le maraviroc (anti-CCR5)

# Inhibiteurs d'Entrée - Inhibiteur des corécepteurs

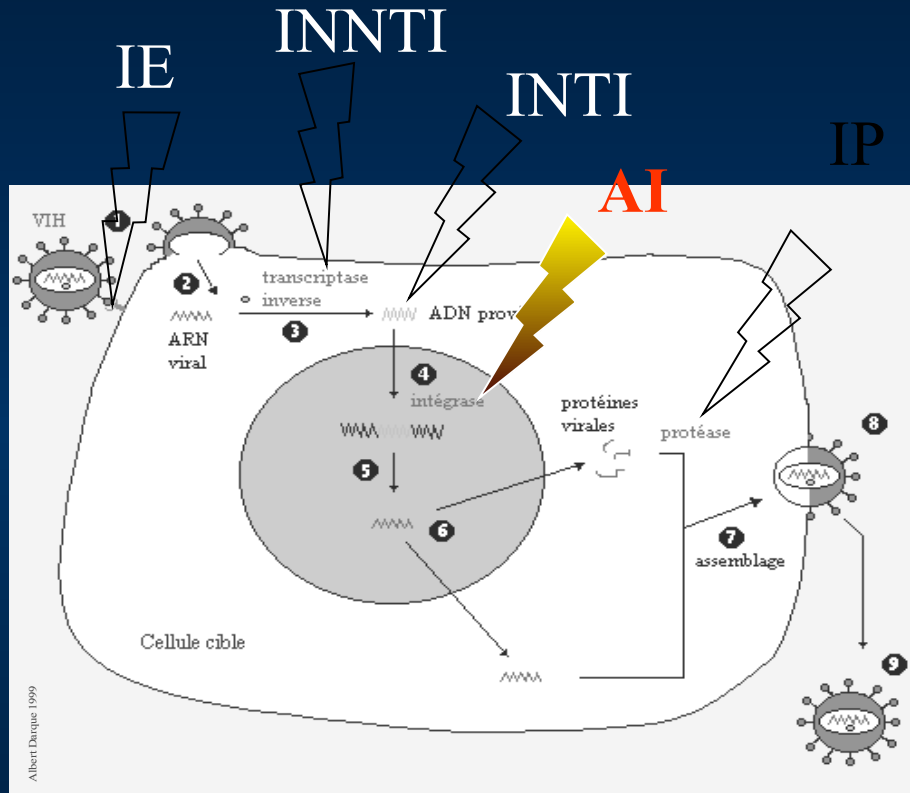
## 🚫 Test phénotypiques

- 🚫 le seul cliniquement validé est le test Trofile™ de la société Monogram, mais à ce jour uniquement disponible aux Etats-Unis
- 🚫 mise en place d'un circuit de centralisation des échantillons (anonymisés) et d'envoi. Résultat après environ 3-4 semaines
- 🚫 coût : 600 euros (transport inclus), actuellement pris en charge par le laboratoire (Pfizer) dans le programme d'accès accéléré à la molécule

## 🚫 Test génotypiques

- 🚫 basés sur le séquençage de la boucle V3 de la glycoprotéine d'enveloppe gp120 (gène env)
- 🚫 interprétation à l'aide d'un algorithme
- 🚫 permettent la sélection des patients et le suivi (changement de tropisme sous traitement)
- 🚫 plus simples et moins chers, pouvant être réalisés de pair avec le génotype de résistance dans le même laboratoire

# Inhibiteurs de l'Intégrase virale ou anti-intégrases



Fixation au niveau de l'intégrase virale



Blocage de l'enzyme



Arrêt de l'intégration de l'ADN proviral

ISENTRESS 400 mg, raltégravir (MK 0518) : 400 mg (1 cp) x2/j

# Produits associés : Inhibiteurs du cytochrome P450 3A



**NORVIR** 100 mg, ritonavir (RTV) : 100-200 mg (1-2 cap) x 2/j

Actuellement capsules molles. Forme comprimé autorisée aux USA mais avec biodisponibilité différente : augmentation de 26% du Cmax en cas de repas léger

⇒ Majoration des troubles gastro-intestinaux, nausées, diarrhées

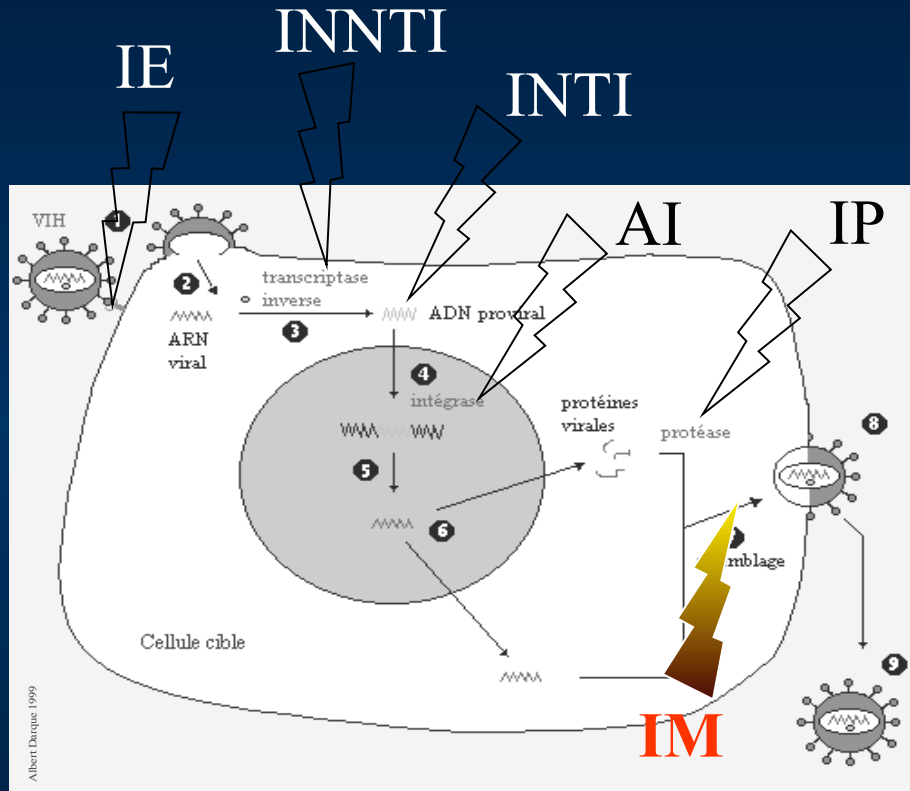
⇒ Prendre avec de la nourriture

**cobicistat** (GS 9350) : 150 mg testé avec atazanavir (phase II)

Pas d'activité pharmacologique autre que booster ( $\neq$  RTV)

Efficacité et tolérance globale a priori comparables au RTV mais légère augmentation de la créatininémie.

# Perspectives



## Classes existantes

### Inhibiteurs des corécepteurs

\* **TNX-355** : anticorps monoclonal humanisé, actif sur souches à tropisme R5 et X4

### INTI

\* **GS9148** et promédicament : analogue de l'adénosine, actif sur les virus résistants aux autres INTI

### Inhibiteurs de l'intégrase

\* **GS 9137 (elvitegravir)** : dérivé de quinolone, boosté par GS9350 => cp « **QUAD** »

## Nouvelles classes

### Inhibiteurs de maturation

\* **PA-457 (bevirimat)** : inhibe la dernière étape de fabrication de Gag, la conversion de capsid-SP1 (p25) en capsid (p24)

\* **UK-201844** : interfère avec la maturation de l'enveloppe virale en bloquant la transformation de gp160 en gp120 et gp41