

**Université de Limoges
Faculté de Pharmacie**

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement
le 16 février 2018
par

Sébastien NEEL

né(e) le 13 septembre 1988, à Limoges

**Les inhibiteurs d'intégrase dans le traitement du Virus de
l'Immunodéficience Humaine de type 1**

Examineurs de la thèse :

M^{me}. ROGEZ Sylvie, Professeur des Universités

M^r BUXERAUD Jacques, Professeur émérite des Universités

M^{me}. MOREAU Jeanne, Maître de conférence des Universités

M^r BONNIN Jean-Jacques, Docteur en Pharmacie

Président

Juge

Juge

Juge





Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement

le 16 février 2018

par

Sébastien NEEL

né(e) le 13 septembre 1988, à Limoges

**Les inhibiteurs d'intégrase dans le traitement du Virus de
l'Immunodéficience Humaine de type 1**

Examineurs de la thèse :

M^{me}. ROGEZ Sylvie, Professeur des Universités

M^r BUXERAUD Jacques, Professeur émérite des Universités

M^{me}. MOREAU Jeanne, Maître de conférence des Universités

M^r BONNIN Jean-Jacques, Docteur en Pharmacie

Président

Juge

Juge

Juge



Liste des enseignants

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE



**ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES
PHARMACEUTIQUES :**

CHAUZEIX Jasmine HEMATOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BEAUBRUN-GIRY Karine PHARMACOTECHNIE

BILLET Fabrice PHYSIOLOGIE

CALLISTE Claude BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET
INFORMATIQUE

CLEDAT Dominique CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

COMBY Francis CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

COURTIOUX Bertrand PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

DELEBASSEE Sylvie MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-
IMMUNOLOGIE

DEMIOT Claire-Elise PHARMACOLOGIE

FROISSARD Didier BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

GRIMAUD Gaëlle CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU
MEDICAMENT

JAMBUT Anne-Catherine CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE

LABROUSSE Pascal BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

LEGER David BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

MARION-THORE Sandrine CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE



MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
MUSUAMBA TSHINANU Flora	PHARMACOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

FABRE Gabin	(01.09.2016 au 31.08.2017) CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
LAVERDET Betty	(1.09.2016 au 31.08.2017) PHARMACIE GALENIQUE
PHAM Thanh Nhat	(1.09.2016 au 31.08.2017) CHIMIE ORGANIQUE - BIOCHIMIE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques

DREYFUSS Gilles

LOUDART Nicole





Remerciements

À ma directrice de thèse, Professeur Sylvie ROGEZ, je vous suis très reconnaissant pour le temps que vous avez consacré à ma thèse, pour la confiance que vous m'avez accordée ainsi que pour vos conseils qui m'ont grandement aidé dans l'élaboration de cette dernière.

Aux membres de mon jury, Monsieur BUXERAUD Jacques, Madame MOREAU Jeanne ainsi que Monsieur BONNIN Jean-Jacques, je suis honoré de votre présence et de l'intérêt que vous avez accordé à mon sujet de thèse.

À mes parents, à ma famille, pour votre soutien tout au long de mes études. Vous m'avez donné les outils nécessaires à ma réussite, tant par vos valeurs que par vos moyens. Je vous suis infiniment reconnaissant de m'avoir suivi aussi loin vers une autonomie certaine.

À Ariane, fidèle au poste depuis presque quinze ans maintenant. Merci pour ton aide, pour ta sagacité et nos nombreux mails échangés. Sans eux, ma thèse n'aurait pas eu la même substance. Ce sont ces amitiés qui permettent d'apprécier la valeur du temps.

À mes confères, Vincent, Caroline, Hervé, Camille. Ces années d'études n'auraient pas été les mêmes sans vous. À tous ces bons moments qui resteront à jamais gravés dans nos mémoires. Puissiez-vous chacun et chacune réussir selon vos aspirations.

À Serge, ce sont ces personnalités fortes comme la tienne qui inspirent les gens. Aimés ou détestés, leur passage marque une vie. Pour ton honnêteté sans faille qui pousse les gens à se voir tels qu'ils sont. La remise en question perpétuelle est le moteur même de l'évolution.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



L'auteur de cette thèse déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.



« Il n'y a pas d'erreur plus fatale que celle qui fait croire que la vérité prévaudra par sa propre force, et qu'elle n'a qu'à se montrer pour être acceptée. En réalité le désir de la vérité n'existe que chez très peu d'esprits, et l'aptitude à la discerner chez un nombre encore plus restreint. Lorsque les hommes disent qu'ils recherchent la vérité, ils veulent dire qu'ils recherchent quelque preuve à l'appui d'un préjugé ou d'une opinion préconçue. Leurs croyances se modèlent sur leurs désirs ; ils voient tout, et plus que tout ce qui parle en faveur de ce qu'ils désirent ; mais ils sont aveugles comme des chauves-souris, pour tout ce qui leur est contraire. » - Helena PETROVNA BLAVATSKY



Table des matières

Introduction.....	22
I. Genèse du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1)	23
I.1. Découverte du virus	23
I.2. Origine du virus	25
I.3. Epidémiologie.....	31
I.3.1. Le VIH-1 dans le monde	33
I.3.2. Le VIH-1 en France.....	37
II. Le virus	41
II.1. Nomenclatures et classifications	41
II.2. Structure.....	44
II.2.1. Génome du VIH-1	45
II.2.2. Les protéines virales	47
II.2.2.1 Protéines structurales	48
II.2.2.1.1. gp120 et gp41.....	48
II.2.2.1.2. p24.....	50
II.2.2.1.3. p17.....	51
II.2.2.1.4. p7.....	52
II.2.2.1.5. p6.....	53
II.2.2.2 Protéines non structurales	54
II.2.2.2.1. Enzymes virales.....	54
II.2.2.2.1.1. Transcriptase inverse	54
II.2.2.2.1.2. Intégrase	55
II.2.2.2.1.3. Protéase.....	57
II.2.2.2.2. Protéines régulatrices	58
II.2.2.2.2.1. Tat.....	58
II.2.2.2.2.2. Rev	59
II.2.2.2.3. Protéines accessoires.....	60
II.2.2.2.3.1. vif.....	60
II.2.2.2.3.2. Vpr.....	61
II.2.2.2.3.3. Vpu.....	62
II.2.2.2.3.4. nef	63



II.3. Cycle de réplication	64
II.3.1. Reconnaissance et attachement	67
II.3.2. Fusion	67
II.3.3. Transport cellulaire et transcription inverse.....	67
II.3.4. Intégration	69
II.3.5. Transcription et traduction des ARNm	71
II.3.6. Assemblage et bourgeonnement	71
II.3.7. Maturation	73
III. Traitement et inhibiteurs d'intégrase.....	75
III.1. Histoire naturelle de l'infection.....	75
III.1.1. La primo-infection.....	75
III.1.2. La phase chronique asymptomatique	76
III.1.3. La phase SIDA	76
III.2. Diagnostic.....	79
III.3. Recommandations officielles françaises concernant le choix du traitement..	81
III.4. Les inhibiteurs d'intégrase	85
III.4.1. Les inhibiteurs de transfert de brins	86
III.4.1.1 Mécanisme d'action et relation structure-activité	86
III.4.1.2 Résistance aux INSTI	89
III.4.1.3 INSTIs de première génération	91
III.4.1.3.1. Raltégravir	92
III.4.1.3.2. Elvitégravir	96
III.4.1.4 INSTIs de deuxième génération.....	102
III.4.1.4.1. Dolutégravir	102
III.4.1.4.2. Cabotégravir	108
III.4.1.4.3. Bictégravir.....	109
III.4.2. Les inhibiteurs d'intégrase de site non catalytique.....	110
III.4.2.1 BI-224436	110
Conclusion.....	112
Références bibliographiques	113
Annexes.....	120
Serment de Galien.....	130





Table des illustrations

Figure 1 : Diversité génétique des différentes lignées SIV/VIH.	27
Figure 2 : Lien entre le groupe VIH, le SIV d'origine ainsi que l'ancêtre commun le plus récent.....	29
Figure 3 : Répartition géographique des espèces porteuses des SIV à l'origine du VIH-1	30
Figure 4 : Risques de transmission du VIH au cours d'une seule exposition lors de rapports sexuels non protégés.	32
Figure 5 : Représentation schématique de la répartition géographique des variants du VIH-1 groupe M dans le monde.....	33
Figure 6 : Le VIH dans le monde en quelques chiffres	34
Figure 7 : Répartition mondiale des populations atteintes par le VIH en 2016	35
Figure 8 : Répartition mondiale des nouvelles infections à VIH en 2015.....	35
Figure 9 : Estimation du nombre de décès dans le monde dû au SIDA	36
Figure 10 : Nombre de découvertes de séropositivité VIH en France de 2003 à 2015	37
Figure 11 : Taux de découvertes de séropositivité VIH par million d'habitants par région de domiciliation de 2003 à 2015	38
Figure 12 : Nombre de découvertes de séropositivité VIH par région de domiciliation entre 2003 et 2015 en France	39
Figure 13 : HSH et VIH : quelques chiffres en 2015	40
Figure 14 : Taxonomie du VIH-1 selon l'ICTV	41
Figure 15 : Règles de nomenclature des CRFs du VIH-1 groupe M.....	43
Figure 16 : Diversité génétique du VIH-1 groupe M.....	44
Figure 17 : Structure schématique du VIH-1 mature	45
Figure 18 : Organisation génomique du VIH-1	47
Figure 19 : Classification des 15 protéines virales du VIH-1.....	48

Figure 20 : Structure des protéines gp120 et gp41	49
Figure 21 : Formation de la capside à partir du monomère de la protéine p24.....	51
Figure 22 : Structure de la protéine de matrice p17.....	52
Figure 23 : Structure de la protéine p7	53
Figure 24 : Structure de la protéine p6	53
Figure 25 : Transcriptase inverse du VIH-1	55
Figure 26 : Structure tertiaire de l'intégrase du VIH-1	56
Figure 27 : Structure tertiaire de la protéase du VIH-1	57
Figure 28 : Structure de la protéine Tat	59
Figure 29 : Structure tertiaire de la protéine Rev	60
Figure 30 : Structure tertiaire de la protéine Vif	61
Figure 31 : Structure tertiaire de la protéine Vpr.....	62
Figure 32 : Structure tertiaire de la protéine Vpu.....	63
Figure 33 : Structure tertiaire de la protéine Nef.....	64
Figure 34 : Cycle répliatif du VIH-1	66
Figure 35 : Structure de l'ADN proviral linéaire double brin	68
Figure 36 : Processus d'intégration catalysé par l'intégrase.....	70
Figure 37: Bourgeonnement et libération du virion immature	73
Figure 38 : Représentation schématique du virion immature et du virion mature du VIH-1	74
Figure 39 : Principales maladies opportunistes en fonction du taux de lymphocytes T CD4	77
Figure 40 : Classification CDC de l'infection à VIH.....	78
Figure 41 : Classification OMS de l'infection à VIH.....	79
Figure 42 : Evolution des tests diagnostiques biologiques au cours de l'infection VIH	80



Figure 43 : Stratégie diagnostique de l'infection VIH	80
Figure 44 : Données cliniques et paracliniques à recueillir à la prise en charge d'un patient infecté par le VIH	82
Figure 45 : Choix des associations thérapeutiques à privilégier lors de l'instauration d'un premier traitement.....	84
Figure 46 : Relation structure-activité des INSTIs	87
Figure 47 : Relation structure-activité du raltégravir	88
Figure 48 : Relation structure-activité de l'elvitégravir	88
Figure 49 : Relation structure-activité du dolutégravir	89
Figure 50 : Formule du raltégravir potassique	92
Figure 51 : Structure chimique de l'elvitegravir.....	96
Figure 52 : Structure chimique du dolutégravir	102
Figure 53 : Structure chimique du cabotégravir.....	108
Figure 54 : Structure chimique du bictégravir	109
Figure 55 : Structure chimique de la molécule BI-224436	110



Table des tableaux

Tableau 1 : Classification de Baltimore.....	42
Tableau 2 : Durée détaillée du cycle viral du VIH-1 <i>in vitro</i>	64
Tableau 3 : Adaptation posologie de TIVICAY® en fonction du poids corporel	104



Liste des abréviations

ADN	Acide desoxyribonucléique
APOBEC	APOlipoprotein B mRNA editing enzyme, Catalytic polypeptide-like
ARN	Acide ribonucléique
ARNm	Acide ribonucléique messenger
BIC	Bictégravir
CA	Capside
CAB	Cabotégravir
CCR5	C-C chemokine receptor type 5
CD4	Cluster de Différenciation 4
CDC	Center for Disease Control
CHR	C-terminal Heptad Repeat
CMH-I	Complexe Majeur d’Histocompatibilité de type I
CMV	Cytomégalovirus
cPPT	central PolyPurine Tract
CRF	Circulating Recombinant Form
CXCR4	C-X-C Chemokine Receptor type 4
DTG	Dolutégravir
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay



Env	Enveloppe
ESCRT	Endosomal Sorting Complexes Required for Transport
EVG	Elvitégravir
Gag	Group-specific AntiGen
HAS	Haute Autorité de Santé
HLA	Human Leukocyte Antigen
HSH	Hommes ayant des relations Sexuelles avec des Hommes
HTLV	Human T-cell Leukemia Virus
ICTV	International Committee on Taxonomy of Viruses
IN	Intégrase
INI	Inhibiteurs d'intégrase
INNTI	Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
INR	International Normalized Ratio
INSTI	INtegrase Strand Transfer Inhibitor
INTI	Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse
IP	Inhibiteurs de protéase
IP/r	Inhibiteurs de protéase boosté par le ritonavir
LAV	Lymphadenopathy Associated Virus
LEDGF	Lens Epithelium-Derived Growth Factor
LTR	Long Terminal Repeat

MA	Matrice
MRCA	Most Recent Common Ancestor
NC	Nucléocapside
NCINI	NonCatalytic site INtegrase Inhibitor
Nef	Negative Regulatory Factor
NHR	N-terminal Heptad Repeat
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PIC	Pre-Integration Complex
Pol	Polymerase
PR	Protéase
RAL	Raltégravir
Rev	Regulator of Expression of Virion proteins
RRE	Rev Response Element
RT	Reverse Transcriptase
RTC	RetroTranscription Complex
SERINC	SERine INCorporator
SIDA	Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis
SIV	Simian Immunodeficiency Virus
SU	Sub-Unit
TAR	Trans-Activation Responsive sequence

Tat	Trans-Activator of Transcription
TCR	T Cell Receptor
TM	TransMembrane domain
uDNA	Unintegrated DeoxyriboNucleic Acid
URF	Unique Recombinant Form
Vif	Viral Infectivity Factor
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
Vpr	Viral Protein R
Vpu	Viral Protein U

Introduction

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), bien que découvert il y a maintenant presque 35 ans, continue de faire encore plus d'un million de mort chaque année. Si plus de 36 millions de personnes dans le monde en 2016 étaient porteuses du virus, seulement 53% étaient sous traitement antirétroviral en juillet 2017.

L'utilisation de la zidovudine en 1986, premier antirétroviral commercialisé dans l'infection au VIH-1, redonna espoir à des millions de patients, pour qui, la maladie était inévitablement mortelle. Malheureusement, l'utilisation d'un antirétroviral en monothérapie montra vite ses limites avec les premières apparitions de résistances. D'autres familles de molécules virent le jour et avec elles des approches thérapeutiques différentes : bithérapie, trithérapie. Ces thérapeutiques, souvent lourdes (effets indésirables, prises nombreuses, observance), ont beaucoup évoluées. Même si les approches thérapeutiques actuelles ne sont pas toujours idéales, elles ont le mérite d'avoir réduit le nombre de prise à deux voir un seul comprimé par jour ainsi que d'avoir allégé les effets indésirables.

Après avoir rappelé dans un premier temps les origines simiennes du VIH-1 et quelques notions épidémiologiques, nous nous appesantirons sur sa structure et son cycle viral. Nous terminerons par l'étude des recommandations officielles françaises en matière d'approche thérapeutique de l'infection à VIH-1 en nous attardant sur la classe des inhibiteurs d'intégrase comprenant à ce jour trois molécules commercialisées (raltégravir, elvitégravir et dolutégravir), et trois en développement (cabotégravir, bictégravir, BI- 224436).

I. Genèse du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1)

I.1. Découverte du virus

Tout commença aux Etats-Unis, lorsque le Centre pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC, Centre for Disease Control) d'Atlanta, entre octobre 1980 et mai 1981 fut notifié d'un taux anormal de patients immunodéprimés. Ces patients présentaient un taux effondré de lymphocytes T CD4+ et étaient atteints de pneumonie à *Pneumocystis carinii* parfois associée à un sarcome de Kaposi et/ou une infection à cytomégalovirus [1]. Les patients observés étant tous des hommes homosexuels jeunes : ces cas ont été nommés « syndrome gay » ou encore « cancer gay ». Les premières suspicions concernant un agent causal ont porté sur le poppers [2] (un agent vasodilatateur utilisé au sein de la communauté homosexuelle) mais au courant de l'année 1982 des patients d'un autre profil commencèrent à présenter le même syndrome d'immunodéficience : des toxicomanes, des hémophiles transfusés, des Haïtiens et des africains vivant en Europe. Ces nouveaux profils contrecarraient l'hypothèse précédente et orientaient en faveur d'un agent pathogène infectieux viral, bactérien ou fongique. Finalement, en septembre 1982, l'existence de patients hémophiles transfusés à partir de concentrés plasmatiques filtrés (exempts de bactéries et de champignons) [3] et atteints du même syndrome, a renforcé l'hypothèse d'un pathogène d'origine virale comme agent étiologique [4].

En 1982, face à l'apparition de cas similaires en France, un clinicien de l'hôpital Bichat à Paris, Willy Rozenbaum, fut persuadé qu'il s'agissait d'un nouveau type de virus encore inconnu à ce jour. Par l'entremise de Françoise Brun-Vézinet, médecin virologue travaillant avec lui, il entra en contact avec deux rétrovirologues de l'Institut Pasteur : Jean-Claude Chermann et Luc Montagnier. Ces deux derniers ayant travaillé sur des rétrovirus provoquant une immunodépression chez le chat trouvèrent l'hypothèse plausible et acceptèrent une collaboration. La première réunion à l'Institut Pasteur sur les lignes directives de recherches à entreprendre se fit en décembre 1982 avec ces quatre principaux protagonistes et leurs équipes.

Jusque-là, les informations recueillies permettaient de savoir que les patients immunodéprimés l'étaient à cause de leur taux de lymphocyte CD4+ effondré. L'équipe partit donc de l'hypothèse que les lymphocytes CD4 étaient une des cibles de l'agent

pathogène. Pour vérifier celle-ci, en janvier 1983, Luc Montagnier mit en culture des cellules ganglionnaires à partir d'une biopsie ganglionnaire fournie par Willy Rozenbaum. Cette biopsie provenait d'un patient de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière qui présentait une lymphadénopathie généralisée caractéristique du syndrome. Afin de mettre en évidence le rétrovirus suspecté, le surnageant fut analysé à la recherche d'une activité rétrotranscriptase par Jean-Claude Chermann et Françoise Barré-Sinoussi. L'équipe avait vu juste : à peine trois semaines plus tard cette activité fut mise en évidence. L'activité rétrotranscriptase était associée à un effet cytotoxique qui obligea les chercheurs à utiliser des globules blancs afin de maintenir l'activité. Quelques jours plus tard, le 4 février 1983, Charlie Dauguet observa le virus au microscope électronique [5].

L'équipe se tourna alors vers le professeur Robert Gallo travaillant au National Cancer Institute aux Etats-Unis afin de les aider à caractériser le virus. Ce professeur et son équipe, à l'origine de la découverte du HTLV-1 (Human T-cell Leukemia Virus 1) en 1980, pensaient que la cause du SIDA était un mutant du HTLV-1 mais l'échantillon envoyé par l'équipe de l'Institut Pasteur infirmait cette hypothèse : il s'agissait de deux virus distincts.

L'équipe de l'Institut Pasteur publia le 20 mai 1983, date officielle retenue pour la découverte du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), la première description du virus. Ce dernier fut alors nommé à cette époque Lymphadenopathy Associated Virus (LAV) et ne prit le nom de VIH qu'en 1986 [4, 6].

En 1984, les premiers cas de Syndrome d'ImmunoDéficience humaine Acquis (SIDA) chez des patients hétérosexuels furent identifiés en Afrique subsaharienne.

En 1985, l'Institut Pasteur publia le séquençage du génome du VIH [7], et créa un premier test de dépistage VIH appelé Elavia [5].

Le 18 juillet 1986, un deuxième virus VIH, nommé VIH de type 2 fut identifié par l'équipe de Luc Montagnier chez deux patients portugais originaires d'Afrique de l'Ouest [4, 8]. Le virus précédemment découvert fut alors nommé VIH de type 1 ou VIH-1. Un an plus tard, le 16 avril 1987 la séquence du VIH-2 fut publiée [9]. Un test de dépistage spécifique au VIH-2 vit également le jour au cours de l'année 1987, résultat d'une collaboration entre Diagnostics Pasteur et Genetic Systems [5].



À ce jour, sont portés à notre connaissance pour le VIH-1, quatre groupes classés par ordre chronologique de découverte :

- le groupe M, pour « Major group » découvert en 1983,
- le groupe O, pour « Outlier group » découvert en 1990,
- le groupe N, pour « Non-M Non-O group » découvert en 1998,
- le groupe P, nommé par suite logique alphabétique découvert en 2009.

Concernant le VIH-2 il se divise à ce jour en neuf groupes viraux nommés de A à I [4].

I.2. Origine du virus

En 1983, le « California Primate Research Center » publia un article relatant une épidémie qui sévissait entre ses murs. De 1969 à 1975 un groupe de 42 macaques rhésus (*Macaca mulatta*) développa un syndrome d'immunodéficience semblable au SIDA avec un taux de mortalité sept fois plus élevé comparé aux sujets sains. Les singes présentaient des lymphadénopathies généralisées et des infections répétitives à maladies opportunistes dont certaines à cytomégalovirus. De 1976 à 1978, dans le même centre, ce fut au tour d'un groupe de 54 macaques à face rouge (*Macaca arctoides*) de présenter les mêmes troubles [10].

Deux ans plus tard, en 1985, un virus simien fut isolé chez un groupe de quatre macaques rhésus présentant le même type de syndrome au centre de primatologie du « New England Primate Research Center ». Ce virus possédait des similitudes avec le VIH-1 de par sa morphologie, son cycle viral et ses propriétés antigéniques. Ce virus prit le nom de « Simian T-Lymphotropic Virus type III (STLV-III) of macaques » avant d'être définitivement nommé plus tard SIVmac pour « Simian Immunodeficiency Virus » ou Virus d'Immunodéficience Simienne des macaques [11].

Un dépistage par ELISA couplé à un Western-Blot furent réalisés sur 526 sérums de primates dans les zoos et vivariums « États-Uniens ». Les résultats montrèrent que les espèces possédant des anticorps contre le STLV-III avaient été exposées dans un enclos mixte contenant plusieurs espèces différentes dont des mangabeys enfumés (*Cercocebus atys*). Le virus étant présent dans la salive, la transmission s'était faite par morsure ou léchage [12]. Les mangabeys enfumés furent considérés porteurs sains du SIVsmm, un virus phylogénétiquement très proche du SIVmac. Finalement, en 1986 des recherches phyogénétiques aboutirent à la conclusion que le SIVsmm non pathogène chez les mangabeys enfumés est à l'origine du syndrome dysimmunitaire des macaques. Ce changement d'hôte à l'origine de la maladie vit naître l'hypothèse de l'origine simienne du VIH [4].

Des recherches récentes ont démontré que :

- les SIV n'induisent aucune pathologie chez leur hôte naturel,
- qu'étonnement seuls les singes africains sont naturellement infectés,
- que 90% des espèces de singes africains dépistées à ce jour sont porteuses d'un variant spécifique d'un SIV.

En 1989, la découverte de SIV isogéniques phylogénétiquement proches du VIH-1 chez deux chimpanzés gabonais instaura définitivement l'hypothèse selon laquelle les chimpanzés seraient le réservoir du VIH-1. Dès lors les recherches s'intensifièrent et en 2002, des techniques permettant de détecter des anticorps et de l'ARN viral de SIV dans les fèces des primates furent mises au point [13]. Ces techniques non invasives permirent de faciliter les dépistages à grande échelle sur des espèces protégées. Ces dépistages montrèrent que l'évolution des SIV est très complexe notamment du fait des coévolutions virus-hôte, des recombinaisons entre SIV distants présents chez un même hôte pluri-infecté et des transmissions inter-espèces. La Figure 1 illustre bien cette complexité.

On peut voir sur la Figure 1 que les SIV phylogénétiquement les plus proches du VIH-1 sont ceux naturellement présents chez les chimpanzés (SIVcpzPtt) et les gorilles (SIVgor) d'Afrique équatoriale de l'Ouest. De la même manière les SIVsmm des mangabeys enfumés (*Cercocebus atys*) d'Afrique de l'Ouest sont plus proches du VIH-2.

Cette transmission zoonotique s'explique par la proximité des populations locales (chasse, domestication) avec les espèces incriminées : le chimpanzé *Pan troglodytes troglodytes*, le gorille *Gorilla gorilla gorilla* et le mangabey enfumé *Cercocebus atys* [13].

À l'heure actuelle le nombre de transmissions inter-espèce de SIV à l'Homme est porté à treize. Des techniques de datations moléculaires sont utilisées pour estimer les ancêtres communs à certains SIV et au VIH. De plus, des analyses phylogénétiques, permettent de dater l'ancêtre le plus récent commun à un ensemble de souches virales (MRCA). Ainsi, pour le VIH-1 le MRCA du groupe M est estimé à 1908 (1884-1924), celui du groupe N à 1963 (1948-1977), celui du groupe O à 1920 (1890-1940), et celui du groupe P entre 1845 et 1989. Cette estimation imprécise du MRCA du groupe P est due à un manque de données, ce groupe étant le moins représenté des quatre [4, 14].

La Figure 2 ci-dessous résume les liens entre SIV, VIH et MRCA.



SOUCHE VIH	SIV D'ORIGINE	MRCA
VIH-1 GROUPE M	Première transmission d'un SIV _{cpzPtt} (sud-est du Camroun)	1908 [1884-1924]
VIH-1 GROUPE N	Seconde transmission d'un SIV _{cpzPtt} (centre du Camroun)	1963 [1948-1977]
VIH-1 GROUPE O	Reste à déterminer	1920 [1890-1940]
VIH-1 GROUPE P	SIV _{gor} (sud-ouest du Cameroun)	1845-1989 Manque de données
VIH-2 GROUPE A	9 transmissions différentes de SIV _{smm}	1908 [1884-1924]
VIH-2 GROUPE B		1908 [1884-1924]
VIH-2 GROUPE C À I		Reste à déterminer

Figure 2 : Lien entre le groupe VIH, le SIV d'origine ainsi que l'ancêtre commun le plus récent [4]

La Figure 3 ci-dessous présente la répartition géographique des espèces porteuses des SIV à l'origine du VIH-1.

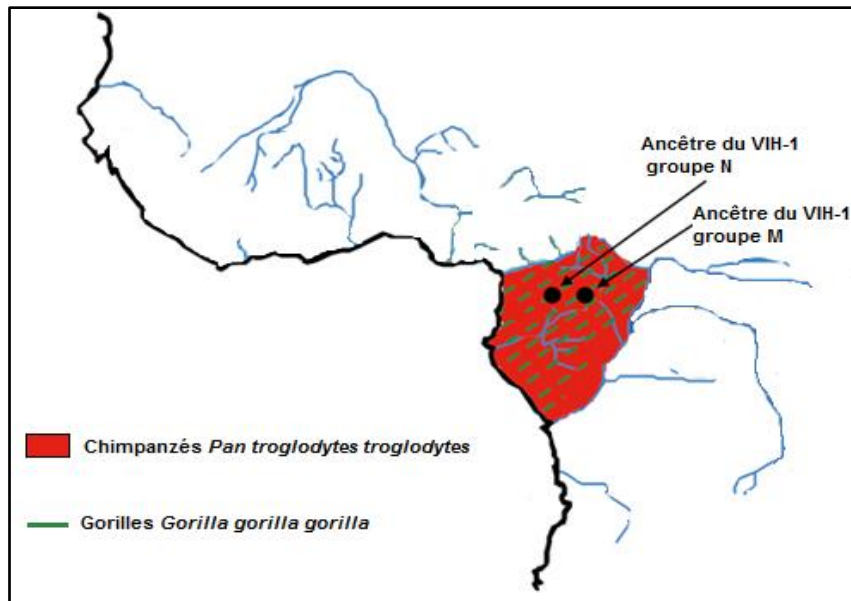


Figure 3 : Répartition géographique des espèces porteuses des SIV à l'origine du VIH-1 [13].

De là, le VIH-1 par la circulation des populations connut une expansion fulgurante pour devenir la pandémie que l'on connaît à ce jour.

I.3. Epidémiologie

Le VIH est un virus fragile, il ne peut survivre hors d'un milieu biologique plus de quelques minutes. La contamination se fait selon les voies suivantes :

- la voie sanguine,
 - les transfusions avant août 1985 en France,
 - la toxicomanie avec notamment les drogues injectables,
 - les accidents exposant au sang,
- la voie sexuelle (le virus se trouvant en grande quantité dans les fluides biologiques),
- la voie mère-enfant [15].

La contamination par voie sanguine doit réunir plusieurs conditions : le sang doit provenir d'une personne séropositive, être frais (non coagulé) et entrer en contact avec une plaie récente et profonde ou directement par effraction vasculaire. Les plaies superficielles et cicatrisées n'exposent pas à une transmission du VIH. Le risque de transmission du VIH après exposition percutanée *via* une aiguille souillée est estimé à 0,32%. Cette estimation peut varier en fonction du type d'aiguille utilisée, aiguille creuse, aiguille pleine, et de la charge virale du patient [16].

La contamination par voie sexuelle peut se produire lorsque les fluides biologiques du sujet infecté vont entrer en contact avec les muqueuses du sujet sain. Toutes les expositions ne sont pas égales quant au risque de transmission. Certaines pratiques sexuelles exposent à des risques de transmission plus élevés comme exposé dans la Figure 4.

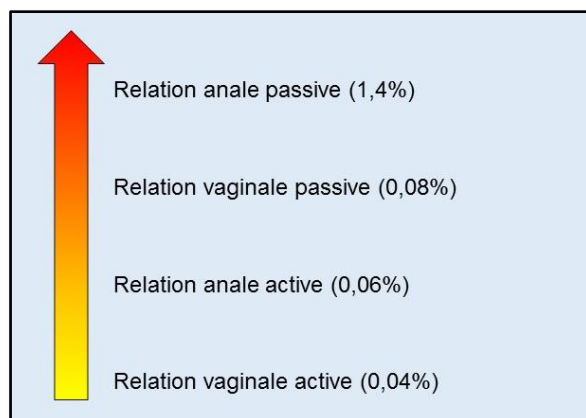


Figure 4 : Risques de transmission du VIH au cours d'une seule exposition lors de rapports sexuels non protégés. Une relation passive est une relation au cours de laquelle le sujet se fait pénétrer. Inversement, une relation active correspond à une relation au cours de laquelle le sujet pénètre son ou sa partenaire [17].

Certains facteurs peuvent augmenter les risques de transmission :

- une charge virale élevée,
- la présence de déchirures,
- la période de menstruations,
- le sujet sain est contaminé par d'autres infections sexuellement transmissibles.

D'une manière générale, tous les facteurs qui augmentent la perméabilité des muqueuses ou altèrent leur intégrité, vont accroître le risque de transmission du virus.

On parle de voie mère-enfant lorsqu'une mère séropositive transmet le virus à son enfant durant la grossesse, l'accouchement ou l'allaitement. Une femme séropositive, sans traitement, en fonction de sa charge virale, possède un risque de transmissibilité du VIH-1 à son enfant de 15 à 20%. Ce risque chute à 0,54% en présence d'un traitement efficace [18].

I.3.1. Le VIH-1 dans le monde

Le VIH-1 groupe M est responsable d'une pandémie. La Figure 5 représente la répartition mondiale des différents sous-types du VIH-1 M : on peut noter une nette prédominance des sous-types B et C.

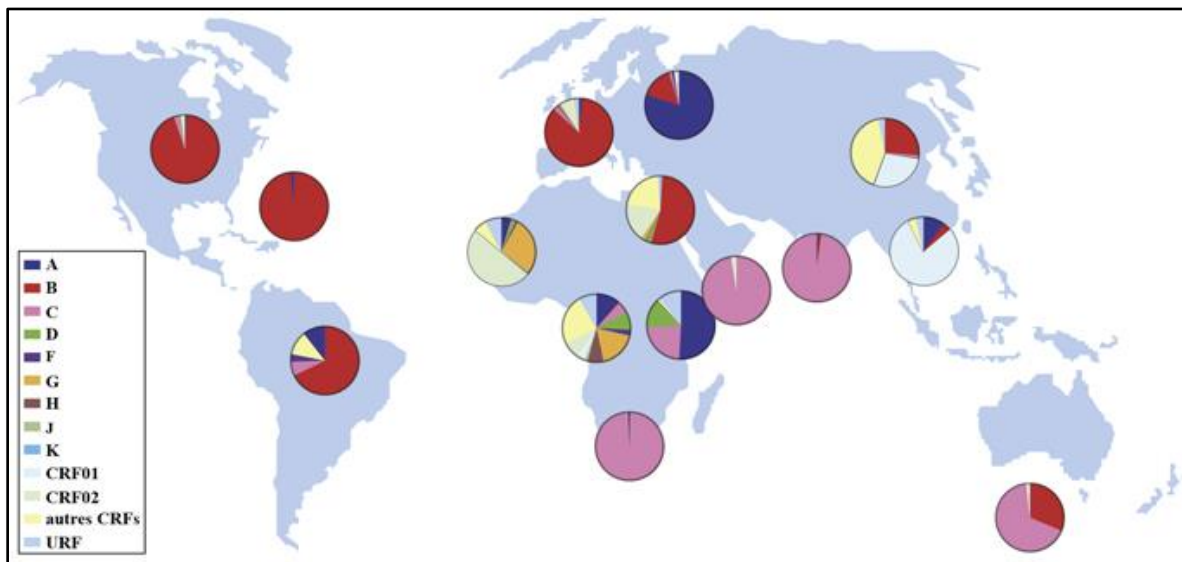


Figure 5 : Représentation schématique de la répartition géographique des variants du VIH-1 groupe M dans le monde. Répartition en pourcentages des différents sous-types (A, B, C, D, F, G, H, J et K), CRF01_AE, CRF02_AG et des autres formes circulantes recombinantes (CRF) et formes recombinantes uniques (URF) circulant dans les différentes régions géographiques. En Amérique Latine, les CRF et URF sont dérivés des sous-types B et F ou B et C. En Asie du Sud et Sud-Est, les CRF et URF sont dérivés du CRF01_AE et du sous-type B. En Asie de l'Est, les CRF sont dérivés des sous-types B et C. En Afrique, les CRF et URF sont très complexes et impliquent de nombreux sous-types et/ou CRF qui co-circulent localement.

[13]

La Figure 6 présente le VIH tous types confondus dans le monde en quelques chiffres.

CHIFFRES MONDIAUX EN 2016	
PRÉVALENCE	36,7 millions [30,8 – 42,9 millions] dont 1,8 millions d'enfants (< 15 ans)
INCIDENCE	2,1 millions dont 150 000 enfants (< 15 ans)
NOUVELLES INFECTIONS PAR JOUR	5700 dont 400 enfants (< 15 ans), 5300 adultes (47% de femmes)
DÉCÈS ASSOCIÉS AU SIDA	1,1 millions dont 110 enfants (< 15 ans) divisé par deux depuis 2005
PERSONNES SOUS TRAITEMENT ANTI-RÉTROVIRAL EN JUILLET 2017	19,5 millions soit 53% de la population atteinte

Figure 6 : Le VIH dans le monde en quelques chiffres [19, 20].

Les Figure 7Figure 8Figure 9 suivantes illustrent les dernières données au niveau mondial. On notera que ces chiffres sont à prendre avec précaution pour les pays en conflits ou dont l'accès aux soins reste difficile. Dans ces pays, les données épidémiologiques sont souvent sous-estimées voire indisponibles car difficiles à recueillir.

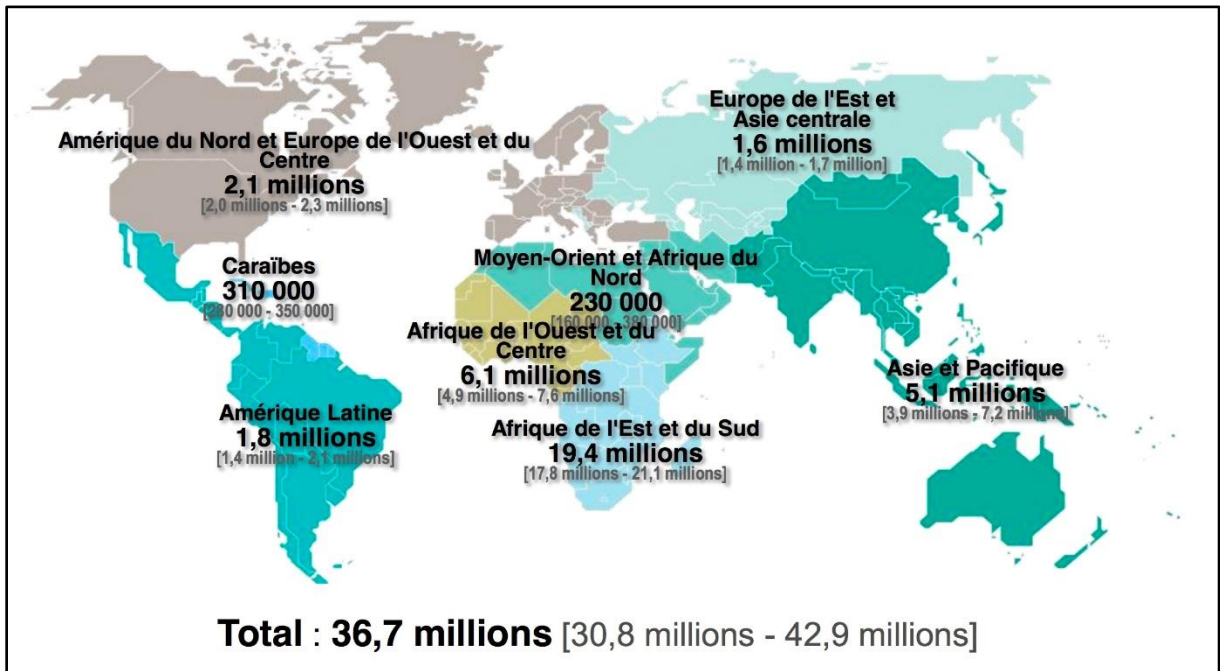


Figure 7 : Répartition mondiale des populations atteintes par le VIH en 2016 (adultes et enfants) [21].

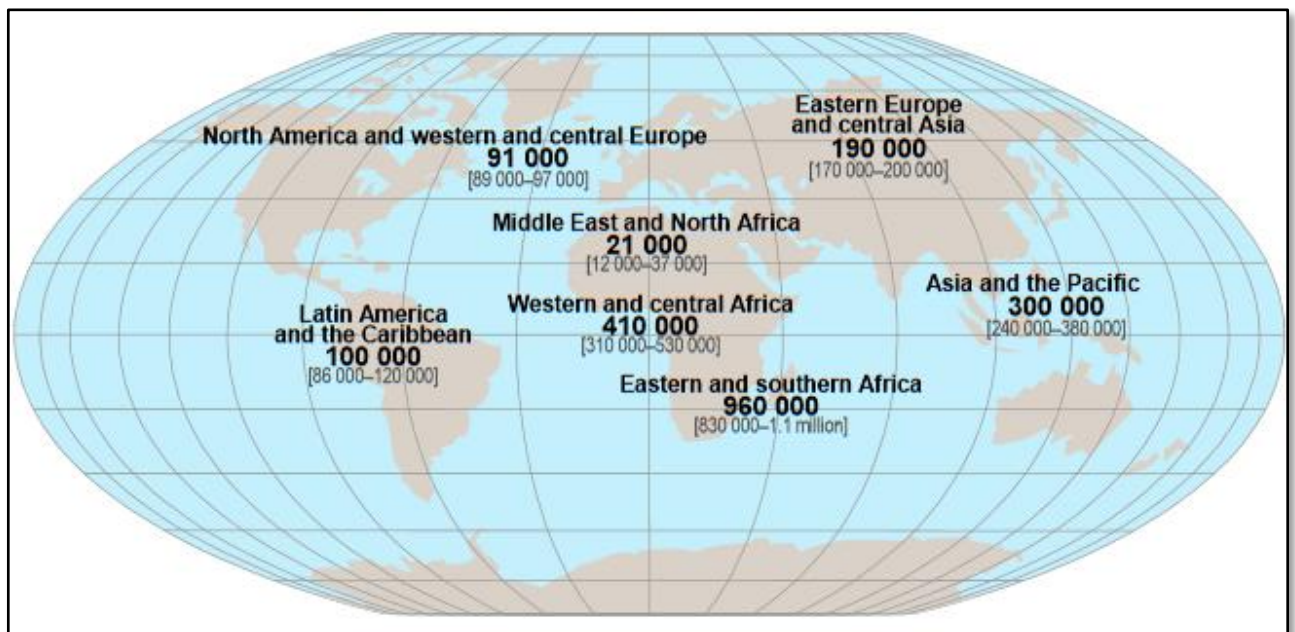


Figure 8 : Répartition mondiale des nouvelles infections à VIH en 2015 [20].

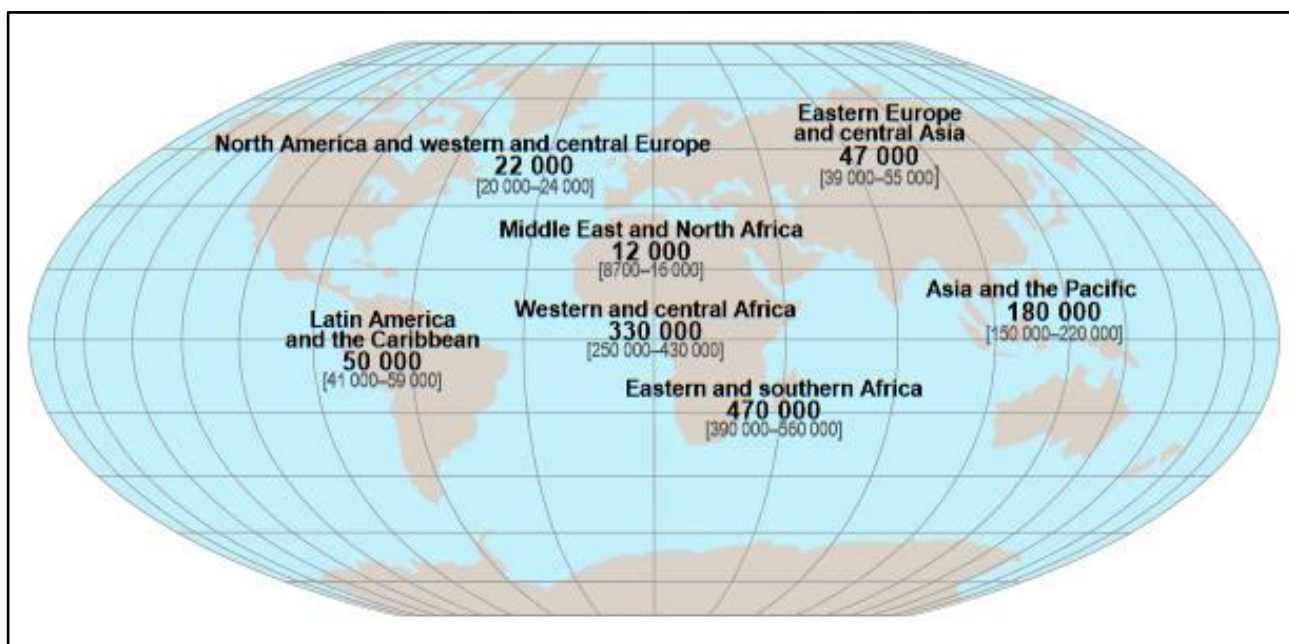


Figure 9 : Estimation du nombre de décès dans le monde dû au SIDA (adultes et enfants) [20].

On estime qu'en moyenne, à l'échelle mondiale, en 2016, 70% des personnes atteintes par le VIH connaissaient leur statut sérologique. Parmi elles, 77% avaient accès à un traitement antirétroviral. Au sein de ces 77% traités, 82% avec une charge virale indétectable. Alors que 54% des adultes avaient accès à un traitement, seulement 43% des enfants y avaient accès (compte tenu des données de la Figure 6). De plus, 66% des enfants de moins de deux ans étaient diagnostiqués trop tard pour que le traitement soit efficace.

Les populations les plus exposées étaient :

- les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes ainsi que leurs partenaires,
- les consommateurs de drogues injectables,
- les professionnels du sexe,
- les personnes transgenres,
- les personnes en situation de privation de liberté.

Au niveau mondial ces populations représentent 80% des nouvelles infections à l'exception de l'Afrique Sub-saharienne où ils n'en représentent que 25%. En Afrique Sub-saharienne la population la plus exposée est constituée des jeunes femmes âgées de 15 à 24 ans qui représentent 67% des nouvelles contaminations dans leur tranche d'âge en 2015.

Globalement, on observe une diminution du nombre de contaminations et de décès liés au VIH sur la majeure partie du globe à l'exception de l'Europe de l'Est et de l'Asie centrale. Entre 2010 et 2016, l'épidémie du VIH dans la Fédération de Russie a connu une croissance de 75% où les usagers de drogues injectables ont représenté 42% des nouveaux cas [19, 20, 21].

I.3.2. Le VIH-1 en France

La séropositivité au VIH est une maladie à déclaration obligatoire en France. Sa prévalence s'élève à 160 000 sujets et son incidence à 6000 nouveaux cas par an. L'incidence qui était en diminution depuis 2003, reste stable au cours de ces 4 dernières années Figure 10.

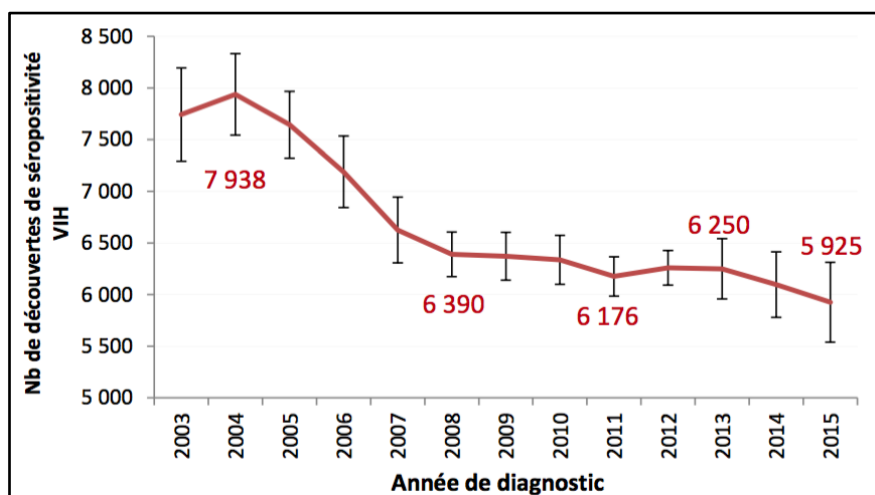


Figure 10 : Nombre de découvertes de séropositivité VIH en France de 2003 à 2015 [22]

Avec une incidence de 6000 nouvelles séropositivités par an et une population française de 67 millions d'habitants, le taux moyen de nouvelles transmissions par million d'habitants s'élève à 89. Un découpage par région montre de grandes disparités et permet d'identifier les zones de plus grande incidence Figure 11 et Figure 12.

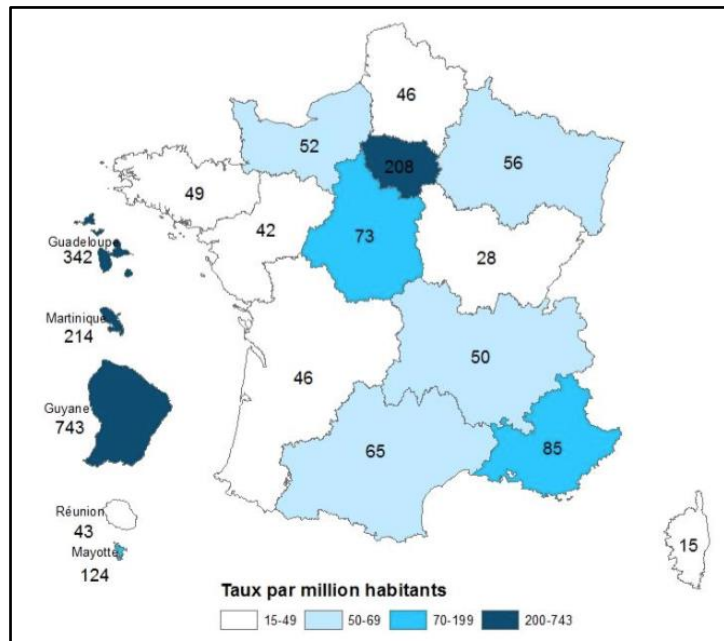


Figure 11 : Taux de découvertes de séropositivité VIH par million d'habitants par région de domiciliation de 2003 à 2015 [22].

Si on prend le nombre d'habitants par région, rapporté à la population totale française, la région francilienne concentre à elle seule 42% des nouvelles séropositivités. Comparativement, les départements d'Outre-mer ne représentent que 8% des nouvelles découvertes de séropositivités.

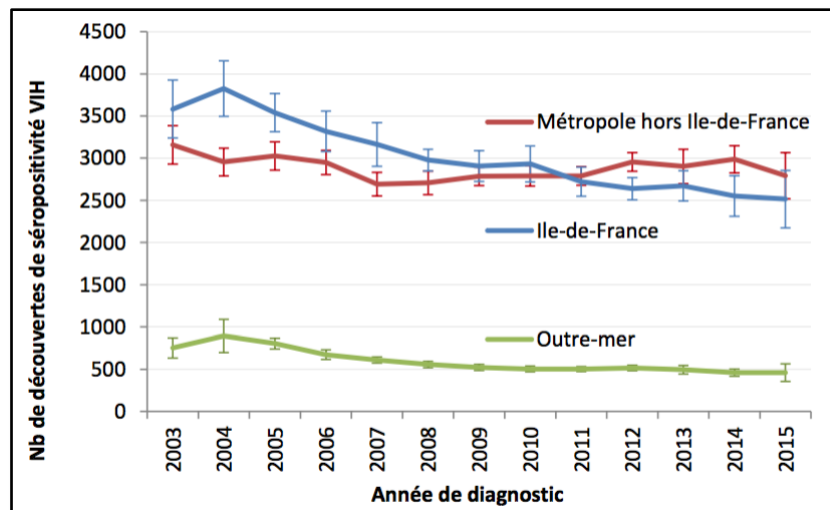


Figure 12 : Nombre de découvertes de séropositivité VIH par région de domiciliation entre 2003 et 2015 en France [22].

Alors qu’au niveau mondial il y a en moyenne autant d’hommes que de femmes atteints, en France les hommes représentaient en 2015 68% des nouvelles séropositivités. Parmi eux, les populations les plus exposées sont les hommes ayant des rapports sexuels avec d’autres hommes (HSH), qui représentent 43% des nouvelles séropositivités (Figure 13). L’âge médian du diagnostic pour les hommes (tous types de relations confondues) se situe à 36 ans. Les femmes hétérosexuelles représentent 30% des nouveaux diagnostics. Les utilisateurs de drogues injectables ne représentent pour leur part que 2% des nouvelles découvertes de séropositivités. La majorité des diagnostics sont effectués au stade de primo-infection (71%).

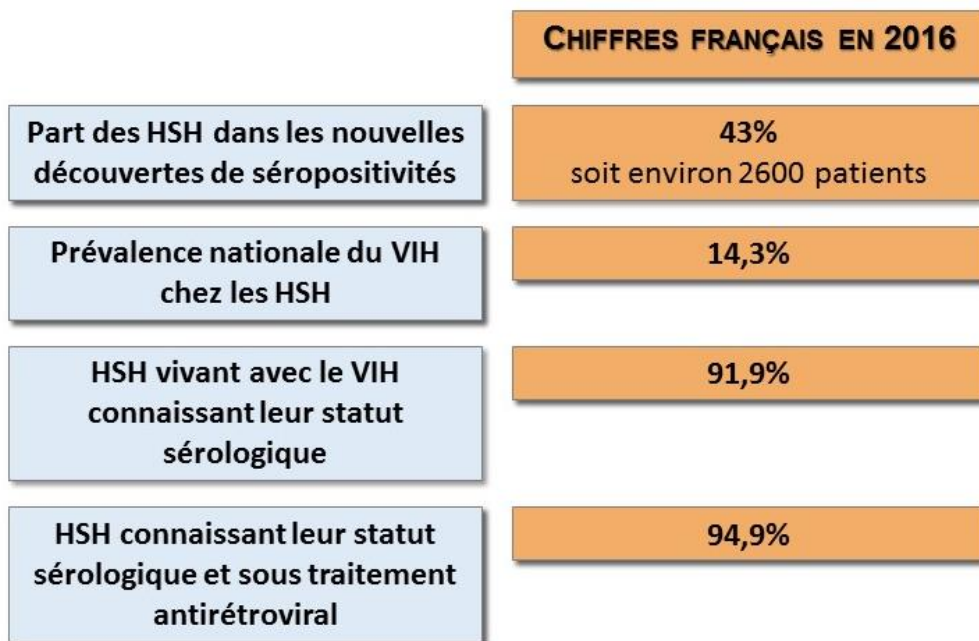


Figure 13 : HSH et VIH : quelques chiffres en 2015 [22, 23].

II. Le virus

II.1. Nomenclatures et classifications

On distingue deux grands types de classification virale :

- la classification de Baltimore, basée sur le type d'acide nucléique du virus associé à son mode d'expression,

- la classification du Comité International sur la Taxonomie des Virus (= « International Committee on Taxonomy of Viruses » ou ICTV), dans laquelle les virus sont rangés par Ordre, Famille, Sous-famille, Genre et Espèce.

Ces deux types de classification peuvent être associés de manière complémentaire.

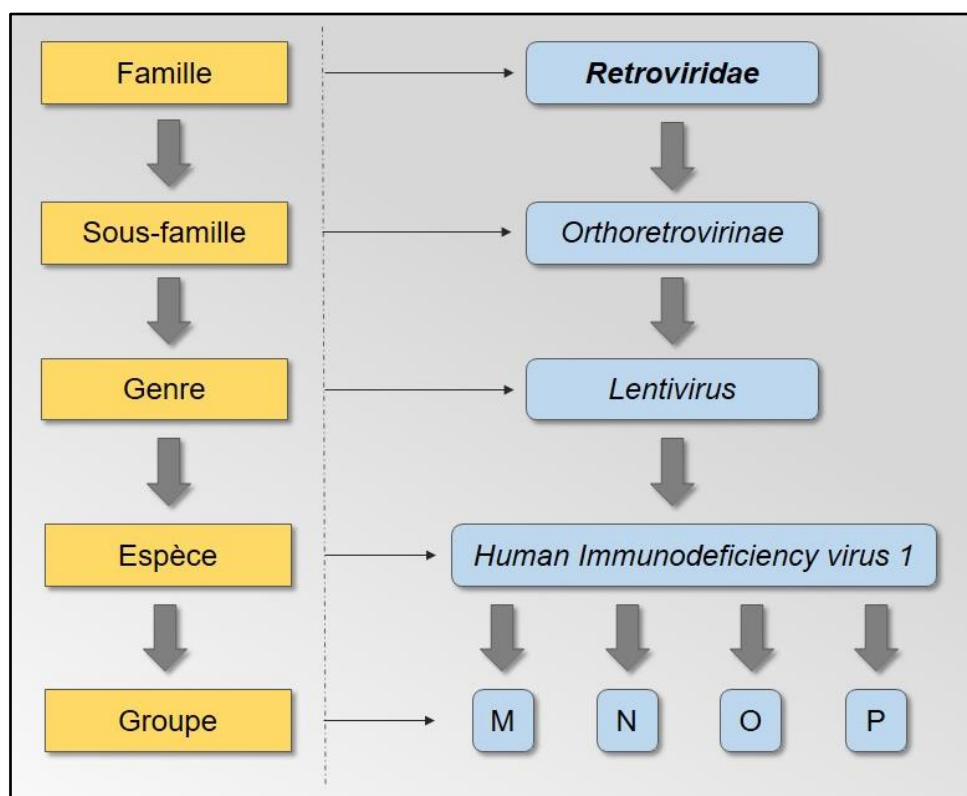


Figure 14 : Taxonomie du VIH-1 selon l'ICTV [24].

Le Tableau 1 ci -dessous présente la classification de Baltimore qui divise les virus en sept groupes en fonction de leur génome et de leur mode de répllication.

Tableau 1 : Classification de Baltimore [25].

<u>GROUPE</u>	<u>GENOME VIRAL</u>	<u>EXEMPLE DE VIRUS</u>
I	ADN double brin	virus de l'Herpès
II	ADN simple brin	Parvovirus B19
III	ARN double brin	Rotavirus A
IV	ARN simple brin de polarité positive	virus du MERS-CoV
V	ARN simple brin de polarité négative	virus de la rougeole
VI	ARN simple brin de polarité positive se répliquant par un ADN intermédiaire double brin	virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
VII	ADN partiellement double brin se répliquant par un ARN intermédiaire simple brin	virus de l'hépatite B

Le VIH est un virus très variable. Ses populations virales peuvent diverger au point de former une branche phylogénique différente de la branche originelle. Chaque groupe du VIH-1 (M, N, O, P) peut se subdiviser en sous-types. De plus, on parle de quasi-espèces pour désigner des virus de même sous-type présentant des différences génotypiques.

Le groupe M contient neuf sous-types (A, B, C, D, F, G, H, J, K) et six dérivés (A1, A2, A3, A4, F1 et F2). Les sous-types E et I furent reclassés *a posteriori* comme des formes recombinantes. À cela s'ajoutent à l'heure actuelle 88 formes circulantes recombinantes (« Circulating Recombinant Forms » ou CRFs) [26].

On définit une CRF comme une forme recombinante du VIH ayant infecté plus de trois personnes n'ayant aucun lien épidémiologique entre elles [27]. Si la forme recombinante ne remplit pas cette condition on parle de forme unique recombinante (« Unique Recombinant Form » ou URF).

La Figure 15 illustre les règles de nomenclature des CRFs. Chaque CRF est directement suivi d'un nombre imposé qui correspond à son ordre de découverte (exemple : CRF02_AG est le deuxième CRF enregistré). Les CRFs contenant dans leur nomenclature le suffixe « cpx » (pour complexe) contiennent plus de deux fragments de sous-types différents (exemple : CRF06_cpx contient des fragments des sous-types A, G, J, K). Enfin, les CRF contenant la lettre U (« unclassified ») dans leur nomenclature sont composés d'un fragment dont la séquence n'est pas encore classée précisément.

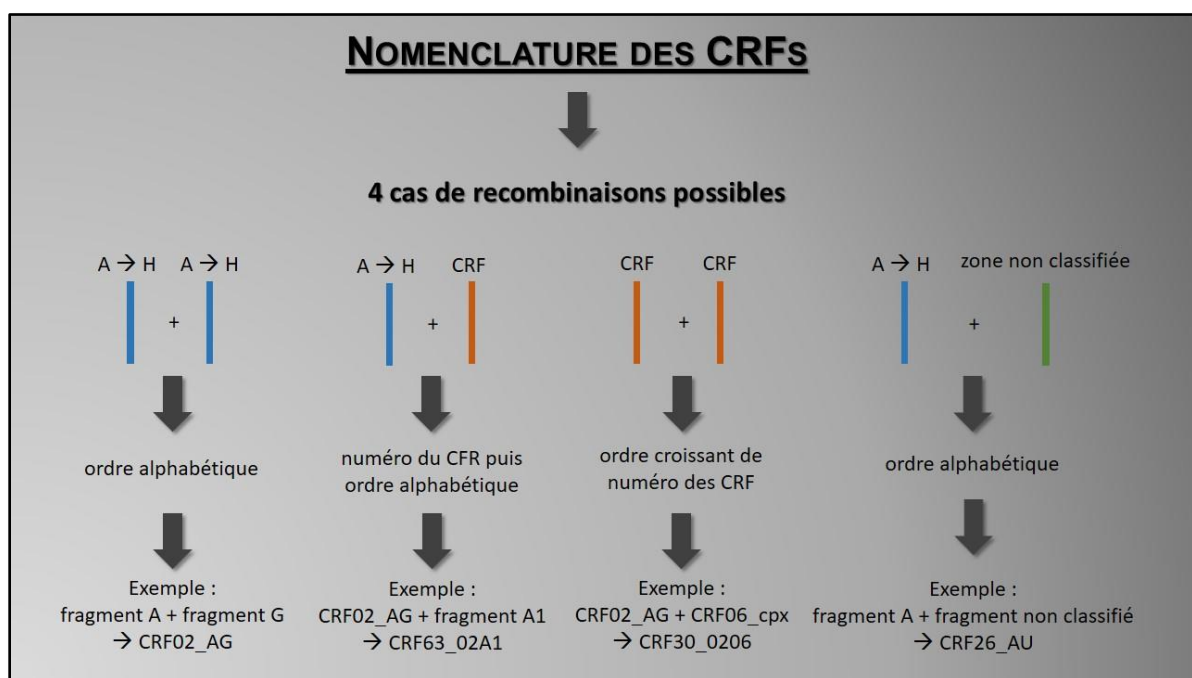


Figure 15 : Règles de nomenclature des CRFs du VIH-1 groupe M [26].

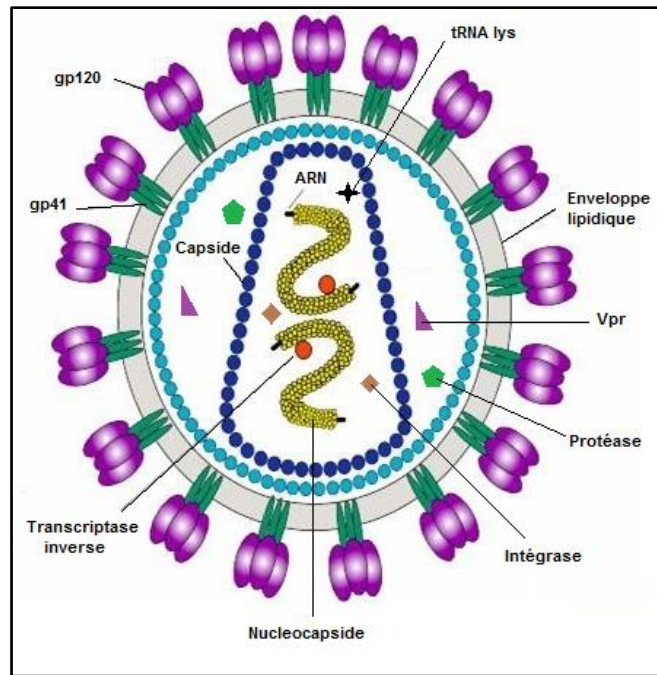


Figure 17 : Structure schématique du VIH-1 mature [30].

La structure du VIH-1 sera explicitée en détail en commençant par son génome suivi par les protéines virales et leurs principales fonctions. De manière brève, de l'extérieur vers l'intérieur, la particule virale mature est composée :

- d'une enveloppe lipidique contenant des glycoprotéines de surface assurant la reconnaissance et l'attachement à la cellule hôte,
- d'une zone matricielle contenant un ensemble de protéine virale. Elle constitue également une zone de transition entre l'enveloppe virale et la capside.
- d'une capside conique contenant le matériel génétique viral ainsi que les enzymes nécessaires à sa réplication.

II.2.1. Génome du VIH-1

Le génome du VIH-1 est composé de deux copies identiques d'ARN simple brin linéaire de polarité positive. Chaque brin mesure 9,75 kb. Le génome possède une coiffe en 5' et une queue polyadénylée (poly-A) en 3'.

Chaque extrémité possède une séquence terminale longue répétée (« Long Terminal Repeat » ou LTR) d'environ 600 nucléotides chacune. Chaque LTR comprend une zone répétée R et une zone unique (U5 en 5' et U3 en 3').

Le génome comprend trois grands gènes (*gag*, *pol*, *env*) et six gènes de taille inférieure (*Tat*, *Rev*, *Vif*, *Vpu*, *Vpr* et *Nef*). L'ensemble du génome décrit dans la Figure 18 code pour 15 protéines virales.

Une fois intégré au génome de la cellule hôte sous forme d'ADN complémentaire, la région U5 sert de promoteur pour initier la transcription d'un seul et grand brin d'ARNm. Ce brin d'ARNm non épissé a plusieurs évolutions possibles :

- aucune modification : soit il est empaqueté dans les virions tel quel pour servir de matériel génétique, soit il sera traduit en précurseur *gag* ou en précurseur *gag-pol* dans le cytoplasme cellulaire.
- partiellement épissé : il peut donner le précurseur *env* (gp160) ou être traduit en protéines *Vif*, *Vpr*, *Vpu*,
- entièrement épissé : il sera traduit en protéines *Rev*, *Tat* et *Nef*.

Le précurseur *Gag* (« group-specific antigen ») donne les protéines de structure (matrice, capsid, nucléocapsid et protéine p6). Le précurseur *Gag-Pol* (*pol* pour « polymérase ») donne les trois enzymes virales (protéase, transcriptase inverse et intégrase). Enfin, le précurseur *Env* (« envelope »), est clivé lors de la maturation virale en protéines d'enveloppe (gp120 et gp41).

À ces précurseurs s'ajoutent six gènes de taille inférieure dont le nom est identique à celui de la protéine qu'ils codent. Ces gènes vont donner deux protéines régulatrices (*Tat* et *Rev*) et quatre protéines accessoires (*Vif*, *Vpu*, *Vpr* et *Nef*).

L'ensemble du génome ne s'exprime pas en même temps au cours du cycle viral. Certains gènes s'expriment de manière précoce (*Tat*, *Rev* et *Nef*) et d'autres plus tardivement (*gag*, *pol*, *env*, *Vif*, *Vpr*, *Vpu*) [28, 31, 32, 33].

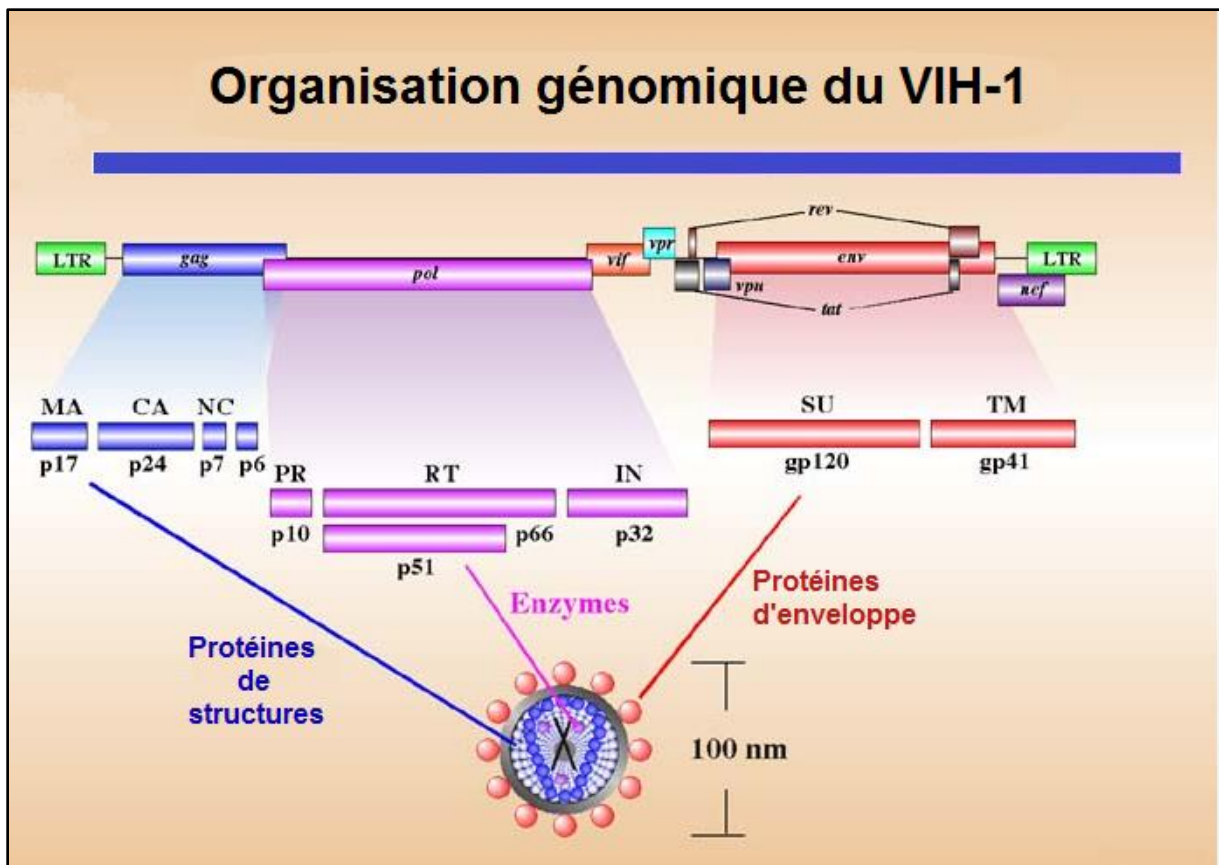


Figure 18 : Organisation génomique du VIH-1 [30]

II.2.2. Les protéines virales

Nous aborderons dans un premier temps les protéines structurales (matrice, capsid, nucléocapsid, p6, gp120, gp41), puis les protéines non structurales. Ces dernières seront divisées en trois catégories : les enzymes virales (protéase, transcriptase inverse et intégrase), les protéines régulatrices (Tat et Rev) et les protéines accessoires (Vif, Vpu, Vpr, Nef).

Les 15 protéines virales du VIH-1			
Protéines structurales	Protéines non structurales		
	Enzymes virales	Protéines régulatrices	Protéines accessoires
p17			
p24			
p7	Protease	Tat	Vif
p6	Transcriptase inverse	Rev	Vpu
gp120	intégrase		Vpr
gp41			Nef

Figure 19 : Classification des 15 protéines virales du VIH-1

II.2.2.1 Protéines structurales

II.2.2.1.1. gp120 et gp41

Les glycoprotéines de surface gp120 et gp41 sont codées par le gène *env* et issues d'un précurseur : la gp160. Au cours de son passage par la voie du reticulum endoplasmique, la gp160 est insérée dans la membrane de ce dernier, glycosylée, assemblée en trimères, clivée par une furine cellulaire puis acheminée jusqu'à la membrane plasmique de la cellule par transport vésiculaire. Le clivage aboutit à une sous-unité transmembranaire (la gp41 pour les résidus 512 à 856 aussi appelée TM) et une sous-unité de surface (la gp120 pour les résidus 1 à 511 aussi appelée SU) [34, 35].

La gp120 est formée de 5 régions constantes (C1 à C5) et de cinq boucles variables (V1 à V5). Elle assure la reconnaissance et la fixation du virus au récepteur CD4 ainsi qu'au co-récepteur CCR5 ou CXCR4 en fonction du génotype viral [35].

La gp41 comporte trois domaines : un ectodomaine (résidus 512 à 684), un domaine transmembranaire (résidus 685 à 705) et un domaine cytoplasmique (résidus 706 à 856). L'ectodomaine comprend trois régions fonctionnelles importantes : le peptide de fusion, une séquence NHR (« N-terminal heptad repeat »), une séquence CHR (« C-terminal heptad repeat »). Son rôle est indispensable dans l'étape de fusion entre la membrane virale et celle de la cellule hôte.

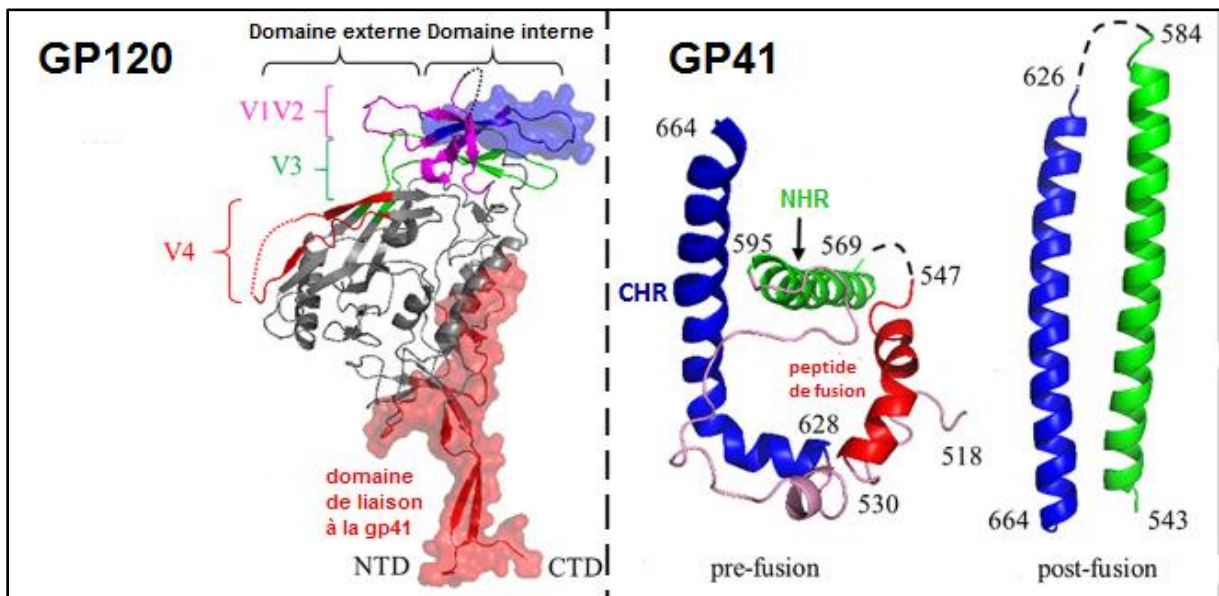


Figure 20 : Structure des protéines gp120 et gp41 [31].

II.2.2.1.2. p24

La protéine p24 (ou protéine de capsid, CA) est codée par le gène *gag*. Elle sert à la construction de la capsid virale.

La capsid est une structure interne renfermant :

- deux copies d'ARN viral entourées par la nucléocapsid,
- trois ARN de transfert couplés à une lysine ou tRNA(lys),
- la transcriptase inverse,
- l'intégrase,
- la protéine Nef,
- la protéine Vpr [36].

Elle assure plusieurs fonctions vis-à-vis de ces derniers :

- leur protection,
- leur transport cytoplasmique jusqu'au noyau de la cellule hôte.

Elle possède une forme de cône asymétrique composé d'environ 1560 monomères de la protéine p24.

Ce monomère de 231 acides aminés est composé de deux sous-unités reliées par un interdomaine flexible. Ces monomères, par interactions de type pont d'hydrogène et forces de Van Der Waals, forment des hexamères et des pentamères qui servent d'unités de base formant la maille de la capsid comme montré dans la Figure 21.

Toutes les mutations aboutissant à une capside difforme ou altérée impactent directement l'infectiosité du virus en la diminuant voir l'annihilant complètement [37].

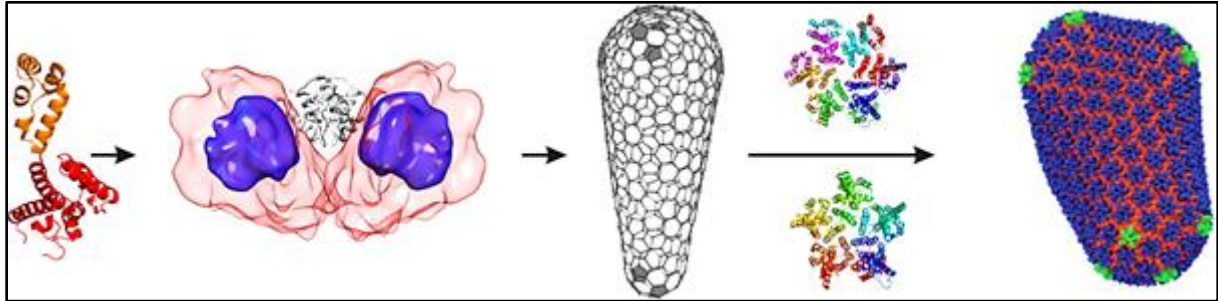


Figure 21 : Formation de la capside à partir du monomère de la protéine p24 [37].

II.2.2.1.3. p17

La protéine p17 aussi appelée protéine de matrice (MA) est codée par le gène *gag*. Elle est composée de cinq hélices α et de trois feuilletts β et présente une similarité structurale avec l'interféron- γ même si elle ne peut pas interagir avec les récepteurs de ce dernier. Elle est sécrétée dans le milieu extracellulaire où elle joue le rôle de cytokine virale. Elle interagit avec des récepteurs aux chimiokines (CXCR1 et CXCR2) ainsi qu'avec le sulfate d'héparane grâce à son épitope fonctionnel (AT20) situé dans sa partie N-terminale. Elle se fixe également sur des lymphocytes T-CD4⁺ activés et augmente leur production de cytokines pro-inflammatoires (IFN- γ , TNF- α) mais elle ne peut pas activer directement les lymphocytes. De plus, elle module le métabolisme d'autres cellules (lymphocytes T CD8⁺, lymphocytes B, monocytes). Dans les lymphocytes B et les monocytes, il est montré que la protéine de matrice diminue l'expression de la voie Akt ce qui aboutit à une diminution de la prolifération cellulaire [38].

D'autre part la protéine de matrice intervient de manière fondamentale au début et à la fin du cycle viral. En début de cycle elle sert à l'entrée du virus dans la cellule hôte en interagissant avec la protéine gp41 mais également à l'importation nucléaire du complexe de pré-intégration (« pre-integration complex » ou PIC).

En fin de cycle, à l'intérieur de la cellule hôte, elle s'associe en trimères et se lie à la membrane plasmique pour jouer un rôle dans la formation des virions. De là, elle sert à l'incorporation de la polyprotéine gag, de l'ARN viral ainsi que de la polyprotéine env dans la particule virale en devenir [28, 31, 39].

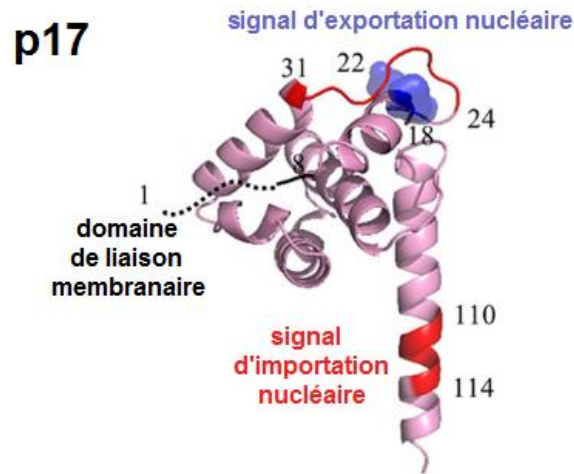


Figure 22 : Structure de la protéine de matrice p17 [31].

II.2.2.1.4. p7

La protéine p7 est la protéine de nucléocapside (NC). Elle est codée par le gène *gag*. C'est une protéine chaperonne à doigts de zinc qui se lie au génome viral afin de lui donner la configuration spatiale la plus stable. Son rôle est essentiel dans l'étape de réplication, d'intégration et de maturation virale. Elle possède également un rôle dans la recombinaison virale en échangeant des brins d'ARN entre eux [28, 31, 36].

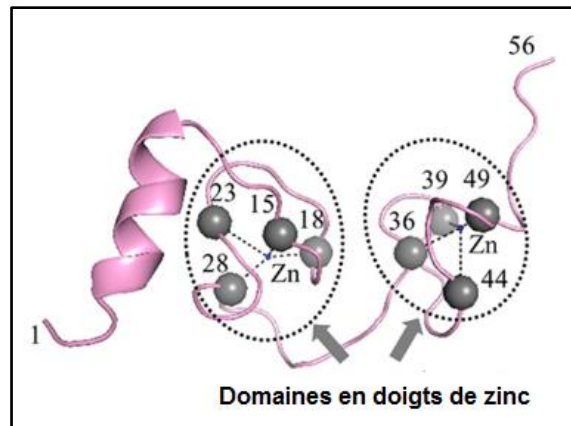


Figure 23 : Structure de la protéine p7 [28, 31].

II.2.2.1.5. p6

Cette petite protéine est codée par le gène *gag*. Elle possède deux motifs (PTAP et LYP_xnL) qui servent au recrutement de la voie ESCRT (« Endosomal Sorting Complex Required for Transport »). Cette voie intervient lors de l'étape de bourgeonnement du virion. D'autre part elle permet également l'incorporation de la protéine Vpr dans le virion en se liant à cette dernière [28, 31].

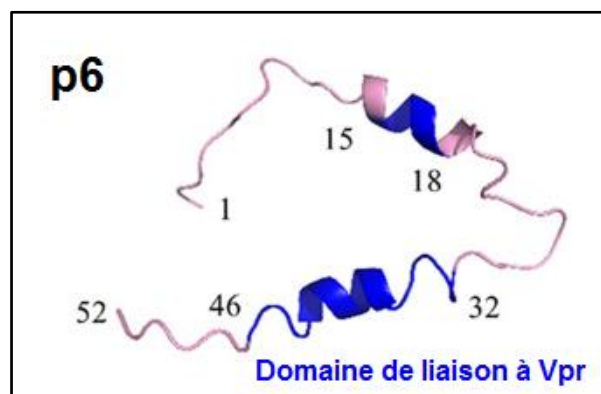


Figure 24 : Structure de la protéine p6 [31].

II.2.2.2 Protéines non structurales

II.2.2.2.1. Enzymes virales

Les enzymes virales sont au nombre de trois :

- la transcriptase inverse,
- l'intégrase,
- la protéase.

II.2.2.2.1.1. Transcriptase inverse

La transcriptase inverse (« reverse transcriptase » ou RT) est codée par le gène *pol*. Elle agit sous la forme d'un hétérodimère composé de deux sous-unités (p66 et p51).

La RT possède deux activités :

- une activité ADN polymérase, ARN et ADN dépendante,
- une activité RNase H qui dégrade le brin d'ARN.

Communément on dit qu'elle possède la forme d'une main entre-ouverte dans laquelle son substrat vient se loger comme illustré dans la Figure 25.

La RT interagit également avec un ensemble de protéines qui améliorent son activité (la nucléocapside, Vif, Tat, Nef). Elle entre aussi en relation avec l'intégrase, ce qui inhibe l'activité de cette dernière [28, 31].

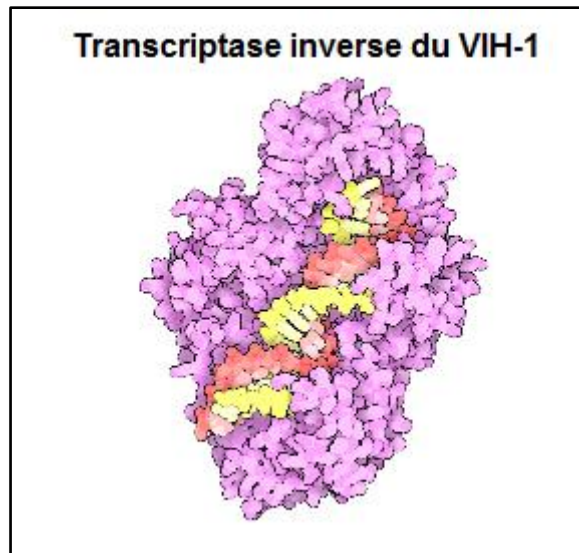


Figure 25 : Transcriptase inverse du VIH-1 en violet enserrant l'ARN viral représenté en jaune et l'ADN proviral en rouge [28].

II.2.2.1.2. Intégrase

L'intégrase (IN) est une protéine de 288 acides aminés (32kD) codée par le gène *pol*. Elle appartient à la superfamille des polynucléotidyl-transférases et possède trois zones fonctionnelles illustrée dans la Figure 26 ci-dessous :

- un motif en doigt de zinc en N-terminal (acides aminés 1 à 49) utile à l'oligomérisation de l'intégrase,
- un domaine catalytique central relativement résistant aux protéases (également appelé intasome) qui s'étend des acides aminés 50 à 212. Ce cœur catalytique contient des acides aminés indispensables à l'activité de l'enzyme (D64, D116, E152, Q148, Y143, K156, K159). On parle de triade catalytique pour les résidus D64, D116, E152. Les acides aminés 140 à 149 forment une boucle catalytique flexible permettant l'orientation dans l'espace du résidu E152 en direction des deux autres résidus formant la triade catalytique. Cette flexibilité conformationnelle est essentielle à l'activité enzymatique mais doit également être prise en compte pour l'amarrage moléculaire des inhibiteurs d'intégrase.

- un domaine de liaison non spécifique à l'ADN en C-terminal (acides aminés 213 à 288) qui stabilise l'interaction ADN-intégrase [40].

L'intégrase possède deux activités catalytiques dépendantes du cation Mg^{2+} : le « 3'-processing » et le transfert de brins. Ces deux activités seront décrites dans le cycle viral lors de la phase d'intégration. L'intégrase entre également dans la formation du PIC puis, après migration intranucléaire de ce dernier elle agit sous forme de tétramère et sert à l'intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte au niveau de zones de transcription actives grâce à ses domaines de liaison à la protéine LEDGF/p75, (« Lens Epithelium-Derived Growth Factor » ou LEDGF) [28, 31].

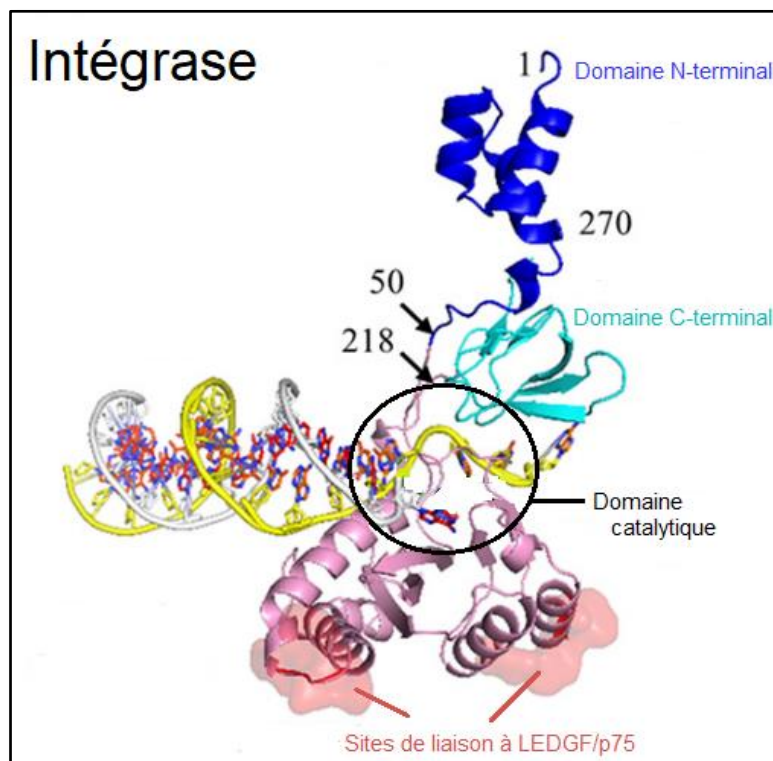


Figure 26 : Structure tertiaire de l'intégrase du VIH-1 [31].

II.2.2.2.1.3. Protéase

La protéase (PR) est produite à partir du précurseur polyprotéique Gag-Pol. Elle est composée de 99 acides aminés et son site catalytique est en position 25. Elle agit sous forme d'une protéase aspartyl homodimérique lors de l'étape de maturation du virus. C'est une enzyme indispensable sans laquelle le virus ne peut pas devenir mature et infecter d'autres cellules. Elle sert, entre autre, à cliver le précurseur Gag (en protéine de capsid, nucléocapsid, matrice et p6) et le précurseur Gag-Pol (en protéase, transcriptase inverse et intégrase) [28, 41].

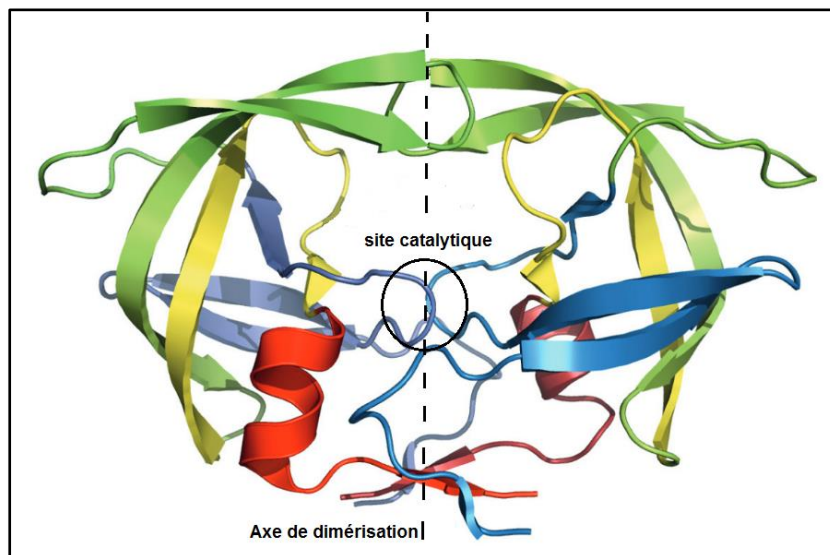


Figure 27 : Structure tertiaire de la protéase du VIH-1 [41].

II.2.2.2. Protéines régulatrices

II.2.2.2.1. Tat

La protéine Tat (« Trans-Activator of Transcription ») est codée par le gène *tat*. C'est une petite protéine composée de 84 à 104 acides aminés en fonction des sous-types et qui comprend 6 domaines :

- une région riche en proline,
- une région riche en cystéine,
- une région conservée ⁴³LGISYG⁴⁸,
- une région riche en résidus basiques avec une séquence conservée ⁴⁹RKKRRQRRRAP⁵⁹ qui pourrait servir de signal de localisation nucléaire,
- une région riche en glutamine,
- une région C-terminale.

C'est une protéine flexible possédant plusieurs fonctions. D'une part au niveau viral, elle se lie à la gp120 et favorise l'entrée virale. Même si sa liaison à la protéine gp120 n'est pas indispensable à l'entrée du virus dans la cellule hôte, elle en augmente le succès. Puis elle interagit avec la RT ce qui augmente son activité et favorise la transcription inverse. Enfin elle se lie à la séquence TAR (« Trans-Activation Responsive sequence ») présente dans la séquence LTR en 5' du génome viral des ARN messagers et provoque l'activation de l'expression des gènes viraux. Cette activation se fait *via* la phosphorylation du domaine C-terminal de l'ARN polymérase II [28, 31].

Elle est également excrétée dans le milieu extracellulaire où elle se fixe sur la gp120 du virus libre et va permettre de masquer cette dernière face aux anticorps dirigés contre la protéine d'enveloppe (Figure 28). Elle entre également dans les cellules voisines non infectées par le VIH. Au niveau du système nerveux centrale (SNC) elle détruit les neurones par déséquilibre de l'homéostasie calcique. Elle déstabilise également les filaments d'actine ce qui entraîne des désordres au niveau de l'exocytose et du déplacement cellulaire.

Avec son poids de 14 kDa elle entre dans le noyau cellulaire par diffusion passive et se lie à certaines séquences de l'ADN ainsi qu'à la chromatine. Certaines études avancent l'hypothèse que par ce biais elle pourrait intervenir dans le processus oncogène du VIH-1 en déstabilisant l'ADN [42, 43,44].

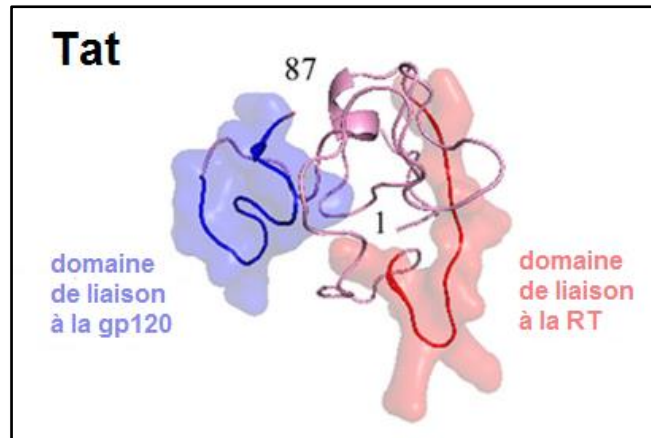


Figure 28 : Structure de la protéine Tat [31]

II.2.2.2.2. Rev

La protéine Rev (« Regulator of Expression of Virion proteins ou Rev, également appelée p19) est codée par le gène éponyme. Elle pèse environ 13 kDa et possède un rôle primordial en assurant le transport des ARN non épissés ou partiellement épissés hors du noyau. La protéine Rev est traduite dans le cytoplasme et possède un signal de localisation nucléaire. Une fois dans le noyau elle se lie à l'élément de réponse Rev (« Rev response element » ou RRE), qui est une séquence d'environ 350 nucléotides se trouvant dans le gène *env* des ARN non ou partiellement épissés. De plus elle possède un domaine de multimérisation qui lui permet de se lier à d'autres protéines Rev. Une fois liées au RRE, elles recrutent deux protéines de l'hôte : CRM1 et RanGTP. La formation du complexe ARNm/Rev/CRM1/RanGTP permet l'exportation nucléaire en passant par un pore nucléaire [7, 10, 23, 24, 25].

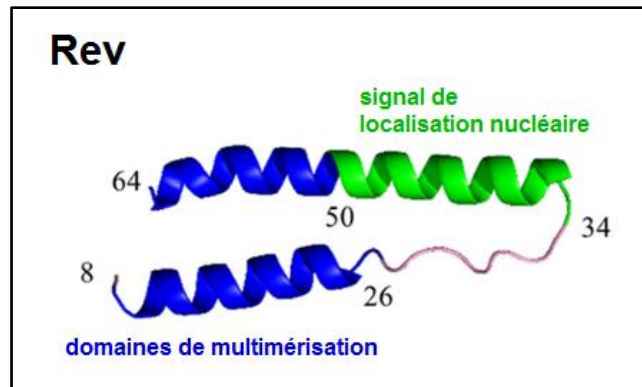


Figure 29 : Structure tertiaire de la protéine Rev [31].

II.2.2.2.3. Protéines accessoires

II.2.2.2.3.1. vif

La protéine Vif dont le nom signifie « virus infectivity factor protein » est codée par le gène *vif*. Elle interagit avec les enzymes APOBEC3 de l'hôte (APOBEC3A, APOBEC3D, APOBEC3F, APOBEC3G, APOBEC3H). Ces enzymes agissent comme des facteurs de restriction inhibant la réplication des rétrovirus en se liant à l'ARN viral et grâce à leur activité cytosine déaminase sur les ADN viraux simple brin ils catalysent l'incorporation d'uracile à la place de cytosine ce qui aboutit à la formation de génome viral hypermuté inactivé. Afin d'échapper à cette voie, le VIH produit la protéine Vif qui recrute et active un complexe (composé des protéines vif, CBF β , EloB, EloC et Cullin 5). Ce complexe se lie aux enzymes APOBEC3 et entraîne leur polyubiquitinylation et leur dégradation par le protéasome 26S [28, 48, 49, 50].

D'un autre côté, la protéine Vif aurait également une incidence sur la morphologie de la particule virale avec un rôle potentiel de molécule chaperonne du génome viral [48].

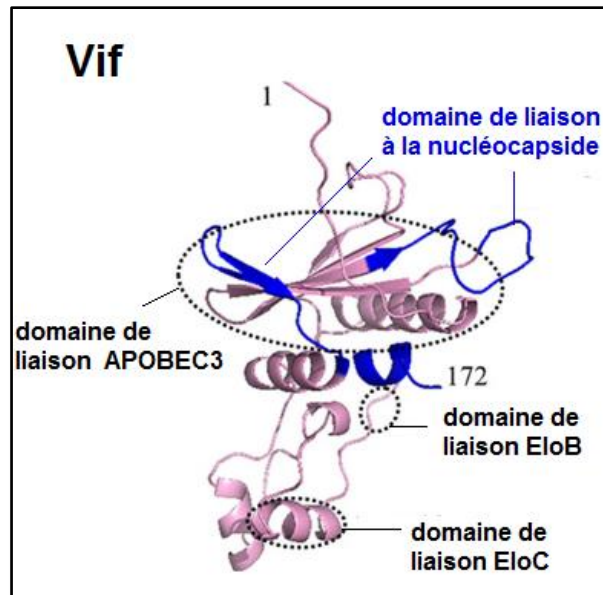


Figure 30 : Structure tertiaire de la protéine Vif [31].

II.2.2.2.3.2. Vpr

La protéine appelée protéine virale R (« Viral Protein R » ou Vpr) est codée par le gène éponyme. Cette protéine de 96 acides aminés est impliquée dans l'entrée du PIC dans le noyau mais également dans la cytopathogénicité du virus. Elle possède des actions différentes si elle agit sous forme de monomère ou de larges complexes. De plus, elle bloque les cellules au stage G2, durant lequel les promoteurs contenus dans les LTR viraux sont plus actifs. Les mécanismes précis par lesquels la protéine Vpr induit l'arrêt du cycle cellulaire en phase G2, l'importation nucléaire du matériel génétique viral, l'activation virale et la mort cellulaire par apoptose sont toujours à l'étude [28, 51].

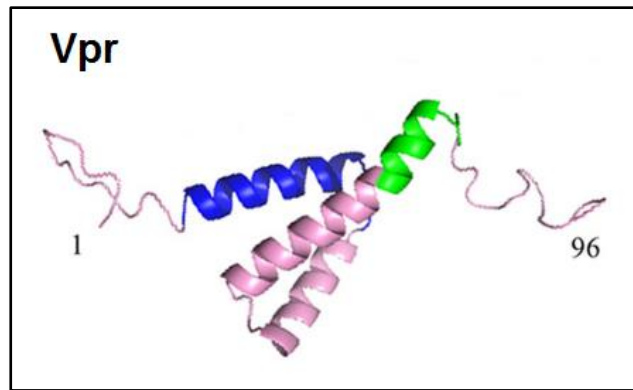


Figure 31 : Structure tertiaire de la protéine Vpr. En bleu un domaine de liaison à la protéine de matrice et en vert un domaine de liaison à la nucléocapside. Ces domaines de liaisons à ces deux protéines interviendraient dans l'étape d'importation nucléaire du PIC [31].

II.2.2.2.3.3. Vpu

La protéine virale U (« viral protein U » ou Vpu) est codée par le gène *vpu*. C'est une protéine transmembranaire de 81 acides aminés classée parmi les viroporines de type IA.

Elle possède deux fonctions majeures :

- la diminution du nombre de récepteurs CD4 exprimés à la surface cellulaire,
- le relargage des virions néoformés à la surface cellulaire.

La première s'effectue par dégradation des récepteurs CD4 nouvellement synthétisés au niveau du réticulum endoplasmique. Cette activité est liée au domaine cytosolique de la protéine qui met en contact les récepteurs CD4 avec le complexe ubiquitine ligase E3 et aboutit à leur dégradation par le protéasome.

La seconde trouve son origine dans le domaine transmembranaire de la protéine. Le mécanisme exact est encore discuté mais il aboutit dans tous les cas à la neutralisation de la téthérine. Cette protéine située dans la membrane cytoplasmique empêche le bourgeonnement et la libération des particules virales. En son absence, ces dernières se détachent de la cellule hôte et peuvent aller infecter d'autres cellules [28, 52, 53, 54].

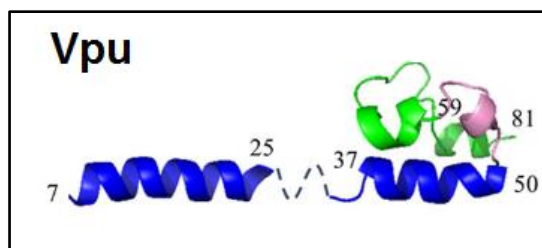


Figure 32 : Structure tertiaire de la protéine Vpu. En vert son domaine cytosolique et en bleu son domaine transmembranaire [31].

II.2.2.2.3.4. nef

La protéine Nef (« Negative Regulatory Factor ») est codée par le gène éponyme. C'est une protéine de 25 à 34 kDa possédant un résidu myristyl qui promeut l'infectivité virale en favorisant l'échappement immunitaire du virus. Premièrement, elle empêche l'activation des lymphocytes en modulant l'expression des récepteurs des cellules T (« T-cell Receptor » ou TCR). Deuxièmement elle entraîne l'endocytose et la dégradation des complexes majeurs d'histocompatibilité de classe I (CMH-I) présents sur la membrane cellulaire. Troisièmement, par l'intermédiaire de la protéine AP-2 elle forme un complexe avec les récepteurs CD4 présents au niveau de la membrane plasmique de la cellule hôte ce qui entraîne leur endocytose puis leur dégradation lysosomale. Enfin, par l'intermédiaires de mécanismes encore à l'étude, le protéine Nef entraîne l'exclusion des facteurs de restrictions SERINC3 (« serine incorporator ») et SERINC5 du virion en formation. Ces facteurs de restrictions découverts récemment, lorsqu'ils sont intégrés dans la particule virale immature, entraînent une diminution jusqu'à l'annulation de l'infectiosité du virion [28, 55, 56, 57, 58, 59, 60].

D'autre part, la protéine Nef interagit directement ou par voie de signalisation avec d'autres protéines virales : la transcriptase inverse, l'intégrase, la protéine Tat et la protéase majoritairement. Ces interactions sont encore à l'étude [31].

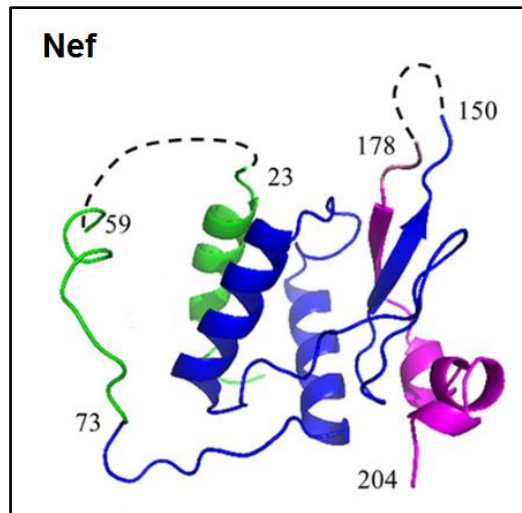


Figure 33 : Structure tertiaire de la protéine Nef [31].

II.3. Cycle de réplication

Pour se répliquer, le VIH a l'obligation de s'intégrer au génome d'une cellule hôte. Cette dernière doit exprimer à sa surface le récepteur cellulaire CD4 associé à un corécepteur CCR5 ou CXCR4 (récepteurs aux chimiokines) [15]. Le temps moyen estimé du cycle viral du VIH depuis son entrée dans la cellule hôte jusqu'à la libération de nouveaux virions est d'environ 24 à 48h. Les cellules infectées ne survivent donc en moyenne que 2 jours.

Tableau 2 : Durée détaillée du cycle viral du VIH-1 *in vitro* [61].

<u>ÉVÈNEMENT VIRAL</u>	<u>TEMPS MOYEN APRÈS ENTRÉE DU VIRUS DANS LA CELLULE HÔTE (HEURES)</u>
Entrée du virus	T0
Transcription inverse	T8
Intégration	T15
Transcription de l'ensemble des ARN	T20
Libération des nouveaux virions	T25

Les données du Tableau 2 ci-dessus peuvent varier *in vivo* allant jusqu'à une durée de cycle de 52h. Cette variation est due notamment à l'étape de transcription inverse qui peut se prolonger jusqu'à 33h [62].

D'une manière schématique, les grandes étapes du cycle viral sont les suivantes : le virus commence par reconnaître et s'attacher à la cellule hôte puis fusionne sa membrane virale avec la membrane cellulaire. Cette étape de fusion entraîne la libération du contenu du virus dans le cytoplasme cellulaire. Le matériel génétique viral est rétrotranscrit en ADN proviral. Ce dernier une fois dans le noyau est intégré au génome de la cellule. Les ARN viraux sont transcrits et traduits en protéines et précurseurs protéiques puis assemblés en virions immatures. Ces derniers bourgeonnent à la surface cellulaire puis se détachent. Enfin ils subissent une étape de maturation qui leur attribue leur pouvoir infectieux.

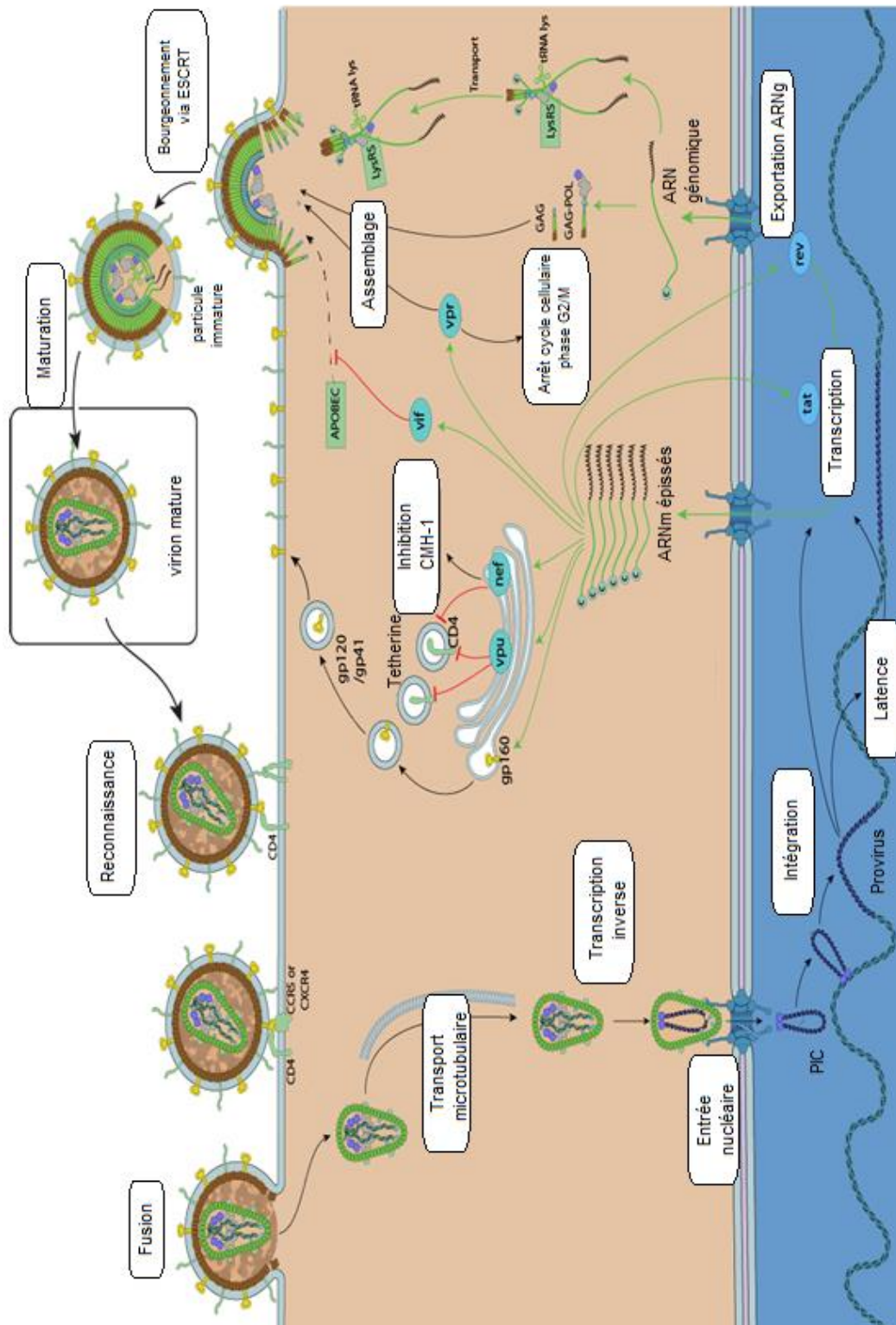


Figure 34 : Cycle répliatif du VIH-1 [28].

II.3.1. Reconnaissance et attachement

Le virus identifie les cellules exprimant le récepteur CD4 à leur surface par l'intermédiaire de ses spicules composés de trimères du précurseur *Env*. Cette reconnaissance se fait par la partie gp120 du précurseur. La reconnaissance et la liaison au récepteur CD4 induit un changement de conformation de la gp120 qui se sépare alors de la gp41 à laquelle elle était liée de façon non covalente. Ce changement de conformation entraîne l'exposition du site de liaison au corécepteur (CCR5 ou CXCR4 en fonction du génotype viral) porté également par la gp120. Le virus se lie au corécepteur ce qui entraîne l'étape de fusion [35].

II.3.2. Fusion

La liaison au récepteur CD4 ainsi qu'à son co-récepteur par la gp120 entraîne de grands changements dans la structure spatiale du complexe gp120/gp41. Le peptide de fusion de la gp41 entre dans la membrane cellulaire pour y établir un pont cellule-virus, il subit des changements conformationnels, les séquences NHR et CHR s'associent de manière antiparallèle pour former une structure appelée 6-HB (« six-helix bundle ») en forme d'épingle à cheveux. L'énergie libérée lors de la formation du complexe 6-HB rapproche les membranes cellulaires et virale pour finalement aboutir à la formation d'un pore de fusion. Le virus commence alors à transférer son contenu dans la cellule hôte [31, 35].

II.3.3. Transport cellulaire et transcription inverse

Une fois à l'intérieur de la cellule, la capsid du VIH par sa taille nécessite un transport intracellulaire actif (par les filaments d'actine et les microtubules) afin de pouvoir migrer vers le noyau en association avec la dynéine. Durant cette migration, le contenu de la capsid associé à celui du cytoplasme entraîne la formation du complexe de rétrotranscription (« retrotranscription complex » ou RTC) et l'étape de transcription inverse commence [63]. La transcription inverse est une série de

réactions biochimiques complexes qui aboutissent à la synthèse d'une copie d'ADN double brin linéaire à partir de l'ARN viral simple brin. Le RTC subit un remodelage en PIC une fois l'ADN viral synthétisé. Le VIH n'infectant que des cellules qui ne sont pas en division cellulaire, le PIC, compte-tenu de son poids moléculaire entre dans le noyau par transport actif après décapsidation [36].

Le PIC est composé de :

- l'ADN viral,
- l'intégrase,
- la protéine de nucléocapside,
- la protéine de matrice,
- la transcriptase inverse,
- et la protéine Vpr.

Le transport du complexe, dont le mécanisme précis est encore à l'étude se fait au travers d'un pore nucléaire à l'aide de la protéine Vpr. De plus, deux séquences spéciales identifiées au sein de l'ADN viral du PIC (la séquence « central polypurine tract » ou cPPT et la séquence de terminaison centrale ou CTS) lui confèrent une structure à trois brins appelée ADN Flap central, qui améliore sa translocation nucléaire (seulement 10 à 20% des génomes mutés ne formant pas cette structure sont importés dans le noyau) [63, 64].

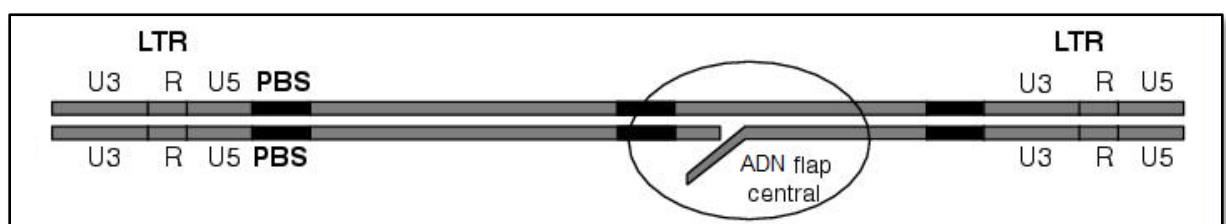


Figure 35 : Structure de l'ADN proviral linéaire double brin [65].

II.3.4. Intégration

Rapidement après l'importation nucléaire du PIC, le génome viral est intégré dans le génome cellulaire dans différents sites du génome, de préférence au niveau de séquences contenant des gènes activement transcrits [63]. Afin d'identifier spécifiquement ces zones actives du génome l'intégrase possède deux sites de liaison à la protéine LEDGF/p75, un cofacteur de transcription reconnaissant l'histone H3 qui est un marqueur épigénétique des séquences de transcriptions actives [28].

L'intégration se déroule en deux étapes et nécessite un cofacteur métallique (Mg^{2+}). Premièrement, l'étape du « 3'-processing » se produit dans le cytoplasme, juste avant l'importation nucléaire du PIC. Durant cette étape l'intégrase associée en dimère à chaque extrémité de l'ADN viral catalyse une maturation endonucléolytique aux deux extrémités 3'-OH de l'ADN viral. Cette maturation aboutit à l'élimination d'un dinucléotide sur chaque brin. La seconde étape appelée transfert de brin se déroule dans le noyau. Au cours de celle-ci les deux dimères d'intégrase présents aux extrémités du génome viral s'associent en tétramère. Le groupement hydroxyle de chaque extrémité 3' attaque un pont phosphodiester sur l'ADN cellulaire cible. Les deux extrémités 3' de l'ADN viral vont agir respectivement sur deux ponts phosphodiester situés exactement à 5 paires de bases l'un de l'autre. L'ADN viral s'intègre de manière covalente à l'ADN cellulaire et les extrémités 5' sont liées à l'ADN cellulaire par la machinerie cellulaire de réparation des lésions de l'ADN [40, 66]. Le génome prend alors le nom de provirus. Une fois intégré le génome du virus peut être méthylé et ainsi entrer dans une phase de latence, ou directement transcrit et traduit en protéines virales. La phase de latence qui constitue un réservoir viral non accessible par les thérapeutiques actuelles ainsi que le phénomène de réactivation virale sont toujours à l'étude.



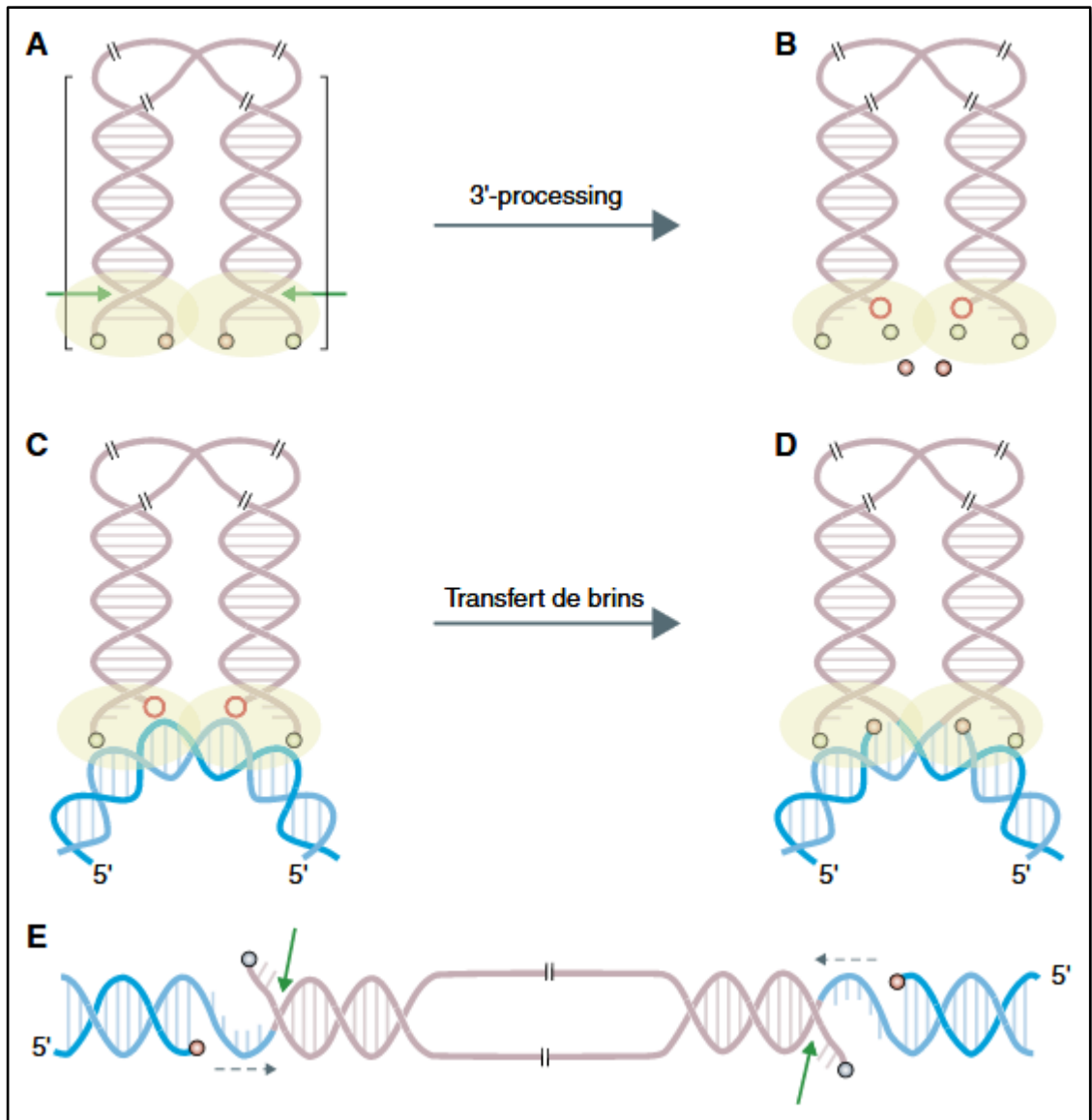


Figure 36 : Processus d'intégration catalysé par l'intégrase : A) Le multimère d'intégrase (jaune) se fixe aux extrémités de l'ADN viral (rose), produit de la transcription inverse. Le 3'-processing se déroule dans le cytoplasme des cellules infectées. B) Il s'agit d'une coupure endonucléolytique des dinucléotides terminaux générant des extrémités 3'-OH (cercles rouges). Le multimère d'intégrase demeure attaché aux extrémités virales, formant un complexe de pré-intégration qui migre dans le noyau. C et D) Le CPI se lie à l'ADN cellulaire (bleu) dans lequel l'intégrase catalyse, par transfert de brins à 5 bases d'intervalle, l'insertion covalente et couplée des deux extrémités de l'ADN viral. E) Cette intégration crée une brèche de 5 bases de chaque côté de l'ADN viral intégré (provirus) et laisse un dinucléotide non apparié. La réparation est assurée par des enzymes cellulaires [40].

II.3.5. Transcription et traduction des ARNm

La transcription virale est sous la dépendance de la protéine Tat associée aux facteurs de transcription de l'hôte. Ces éléments interagissent avec le promoteur de la région U3. Les ARNm transcrits sont plus ou moins épissés. En fonction de l'intensité de cet épissage les ARNm sortent du noyau par le mécanisme cellulaire classique ou à l'aide de la protéine Rev.

Une fois dans le cytoplasme les ARNm épissés sont traduits en protéines virales (Tat, Rev, Nef, Vif, Vpr, Vpu et gp160). D'autre part, l'ARN génomique non épissé, une fois exporté dans le cytoplasme à l'aide de la protéine Rev est :

- soit clivé en précurseurs polyprotéiques (Gag et Gag-pol) et acheminé dans les virions immatures en phase de bourgeonnement,
- soit reste intact et acheminé dans les virions immatures en phase de bourgeonnement où il sert d'ARN génomique.

Des études montrent qu'il existe un phénomène de transcription pré-intégrationnelle au cours de laquelle, une faible quantité de protéines régulatrices (Rev, Tat et Nev) sont traduites.

II.3.6. Assemblage et bourgeonnement

Tous les composants nécessaires au bon fonctionnement du virion immature sont acheminés en direction de la membrane plasmique. Cet acheminement de la zone de synthèse du constituant viral jusqu'au site membranaire d'assemblage est toujours à l'étude.

La composition en protéines principales du virion immature a été estimée :

- 2400 copies du précurseur Gag
- 120 copies du précurseur Gag-pol
- 7 à 15 copies du précurseur Env
- 30 à 80 copies de la protéine Vif
- 1560 copies de monomères de capsid (250 hexamères et 12 pentamères)
- 220 copies de la protéine Vpr
- 5 à 10 copies de la protéine Nef
- 2 copies d'ARN génomique
- 25 copies de la lysyl-tRNA synthétase (= LysRS)
- à ces chiffres s'ajoute la présence de certains facteurs de la cellule hôte [31, 34].

Le précurseur Gag représente le constituant majoritaire. Il vient se loger au niveau de la membrane plasmique grâce à son domaine codant pour la protéine de matrice. Une fois enchâssé, il possède un rôle clef en interagissant avec un certain nombre d'autres protéines virales :

- il se polymérise avec d'autres précurseurs Gag créant une invagination de la membrane plasmique
- son domaine codant pour la protéine de matrice interagit avec la partie gp41 du précurseur gp160 par l'intermédiaire du cofacteur cellulaire TIP47 ce qui permet l'intégration du précurseur Env au virion.
- son domaine codant pour la nucléocapside interagit avec :
 - l'ARN génomique
 - la protéine Vpr
 - la protéine Vif

La protéine Nef est intégrée au virion grâce à son interaction avec la partie cytoplasmique du précurseur Env.

Enfin, la partie codant pour la protéine p6 du précurseur Gag, interagit avec certaines protéines de la voie cellulaire ESCRT ce qui entraîne la libération du virion immature dans le milieu extracellulaire [28, 31, 34].

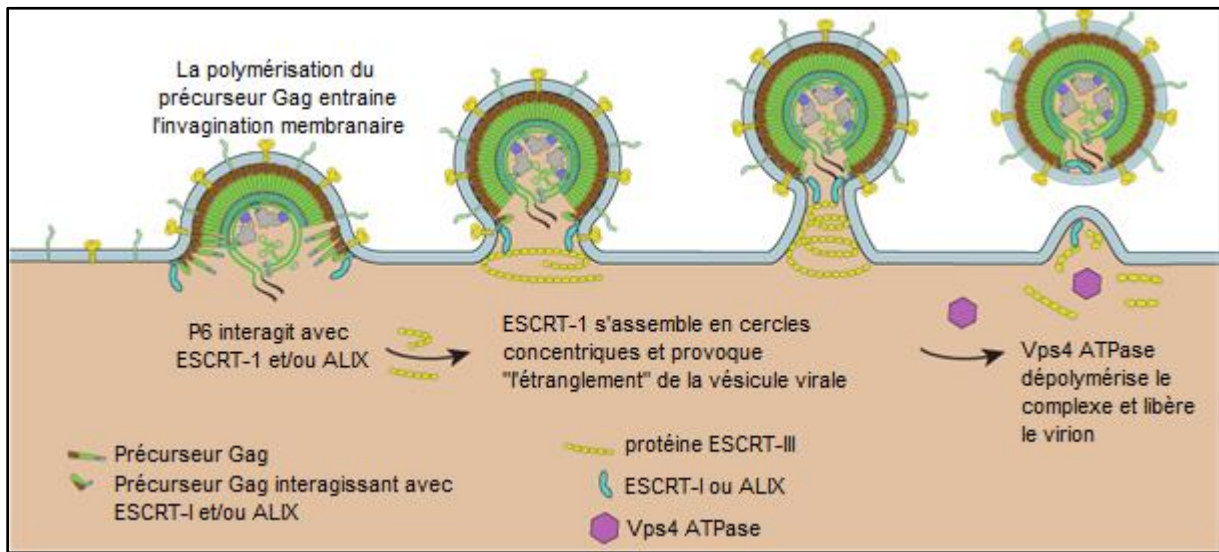


Figure 37: Bourgeonnement et libération du virion immature [28].

II.3.7. Maturation

Une fois le bourgeonnement viral commencé, le virion immature subit une étape de maturation indispensable sans laquelle il ne peut pas infecter une nouvelle cellule. Cette étape consiste en un ensemble de réarrangements et clivages irréversibles entraînant l'activation du virion et lui conférant ses capacités infectieuses. Durant cette étape, la protéase virale clive les précurseurs polyprotéiques Gag et Gag-pol en leurs sous-produits viraux. La protéine de matrice reste associée à la partie interne de la membrane virale ce qui crée une zone matricielle entourant le reste du contenu interne. La capside prend sa forme conique autour du matériel génétique. Ce dernier est stabilisé, associé en dimère et chaperonné par la nucléocapside. Enfin le précurseur Env acquiert son activité fusogénique [28, 31, 34].

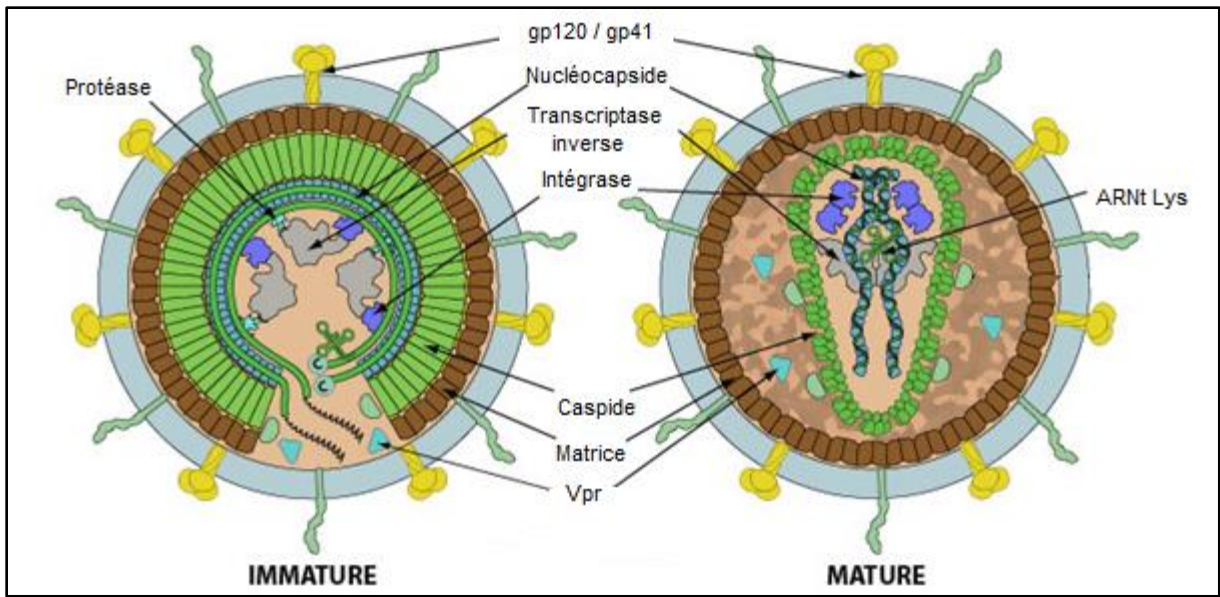


Figure 38 : Représentation schématique du virion immature et du virion mature du VIH-1 [28].

III. Traitement et inhibiteurs d'intégrase

III.1. Histoire naturelle de l'infection

L'infection à VIH est une maladie chronique évoluant sur plusieurs années. Dès son entrée dans l'organisme, le virus commence par constituer rapidement des réservoirs viraux avec intégration génomique du VIH dans les cellules hôtes. Ces réservoirs perdurent tout au long de la vie dans les principaux tissus cibles (ganglions, tissus lymphoïdes du tube digestif, système nerveux central). La cinétique d'évolution de la maladie est variable en fonction de l'individu (système immunitaire plus ou moins performant, mutation génétique sur les récepteurs CCR-5, *etc.*) mais également des génotypes viraux. En l'absence de traitement, le déroulement naturel de l'infection peut être divisé en 3 phases :

- la phase de primo-infection également appelée phase aiguë,
- la phase chronique asymptomatique,
- la phase symptomatique SIDA.

Durant l'ensemble des différentes phases, le virus se réplique et entraîne une décroissance inexorable du taux de lymphocytes T CD4 [67, 68].

III.1.1. La primo-infection

Les manifestations de la primo-infection se déclarent environ 15 jours après la contamination. Le virus se réplique intensément et le sujet peut présenter des signes cliniques dans 75% des cas. Ces signes cliniques non spécifiques et très variables d'un individu à un autre peuvent comprendre : fièvre, asthénie, polyadénopathie, syndrome pseudo-grippal persistant plus de 7 jours, pharyngite, diarrhée aiguë, nausées, *etc.* Au niveau biologique on peut observer un syndrome mononucléosique, une cytolysé hépatique, une leucopénie (50% des cas) et une thrombopénie (75% des cas). L'étape de primo-infection possède une durée moyenne de 15 jours [67, 68].

III.1.2. La phase chronique asymptomatique

Elle dure en moyenne 10 ans mais peut se trouver réduite jusqu'à 3 ans pour les patients dits « progressseurs rapides ». Quelques rares signes cliniques non spécifiques peuvent également survenir comme des diarrhées chroniques, des manifestations cutané-muqueuses et parfois une altération de l'état général. La lutte incessante entre le virus qui échappe au système immunitaire et ce dernier aboutit à un effondrement de l'immunité à plus ou moins long terme [67, 68].

III.1.3. La phase SIDA

Ce stade est défini par l'ensemble des pathologies opportunistes majeures (infections et tumeurs) liées à l'immunodépression induite par le VIH. Un patient qui a développé une infection opportuniste « classante » SIDA reste définitivement à ce stade. Les maladies opportunistes sont d'autant plus fréquentes que le taux de lymphocytes T CD4 reste sous le seuil de 200/mm³. Sans traitement antiviral adapté, ce stade est rapidement létal. La Figure 39 ci-dessous présente les principales maladies opportunistes selon le taux de lymphocytes T CD4 [67, 68].



Taux de lymphocytes T CD4 (/mm ³)	Manifestations possibles
De 500 à 200	<ul style="list-style-type: none"> · Candidose orale (PUE6-165-1) · Tuberculose · Maladie de Kaposi (PUE6-165-2) · Lymphome
De 200 à 100	<ul style="list-style-type: none"> · Les affections sus-citées + · Candidose oesophagienne · Pneumocystose · Toxoplasmose cérébrale
Moins de 100	<ul style="list-style-type: none"> · Toutes les affections sus-citées + · Infection à CMV · Cryptococcose neuroméningée · Infection à mycobactéries atypiques · Leucoencéphalopathie multifocale progressive à JC virus

Figure 39 : Principales maladies opportunistes en fonction du taux de lymphocytes T CD4 [68].

Il existe deux autres classifications qui peuvent être utilisées conjointement :

- la classification CDC (Figure 40),
- et la classification OMS (Figure 41).

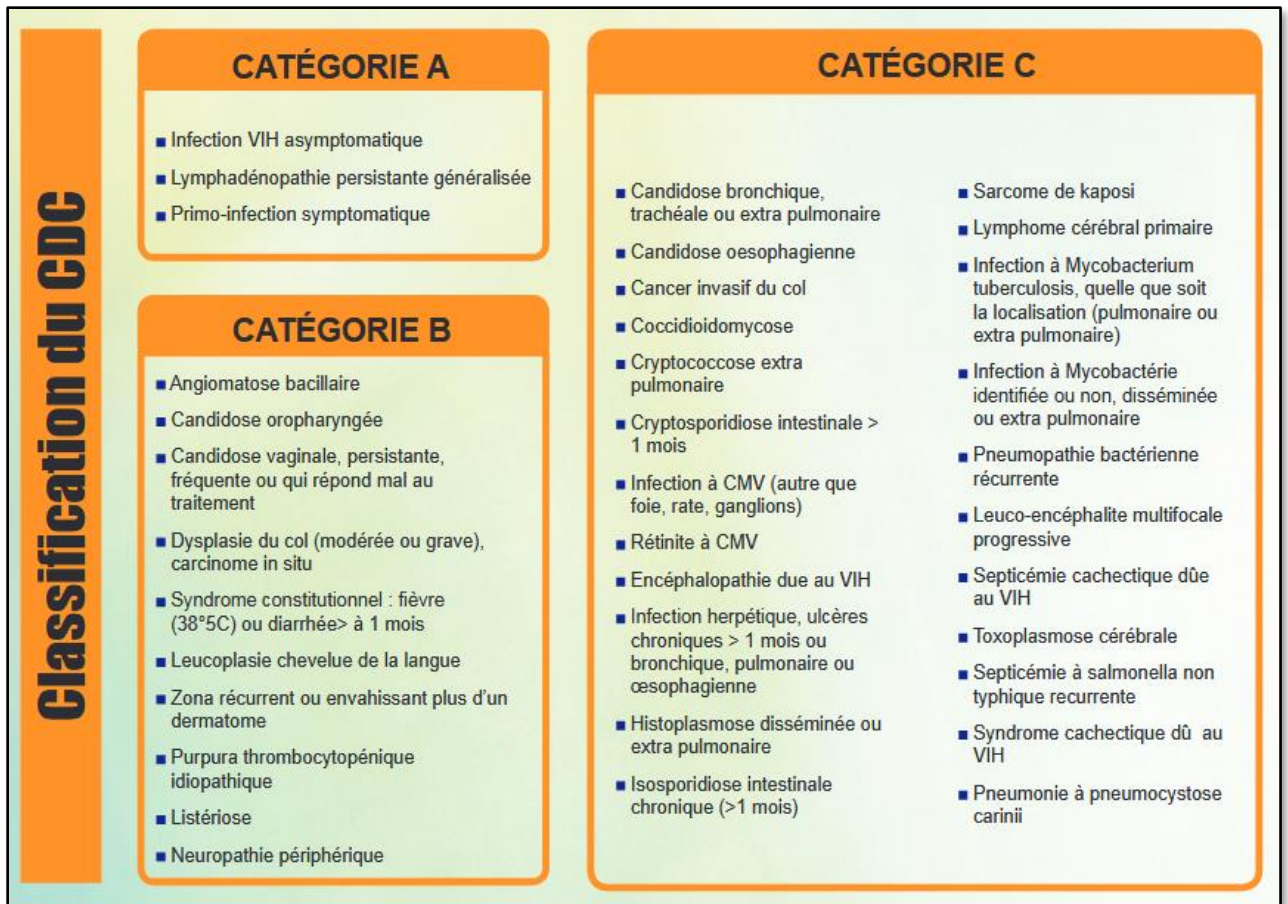


Figure 40 : Classification CDC de l'infection à VIH [69].



Figure 41 : Classification OMS de l'infection à VIH [69].

III.2. Diagnostic

Depuis 2008, pour le dépistage du VIH, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande une détection des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2 associée à une détection de l'antigène p24 du VIH-1. Ce dépistage, test combiné de quatrième génération, effectué sur prélèvement sanguin, utilise un test ELISA suivi d'un test Western-blot si le test ELISA est positif. Dans le cas où les deux tests précédant se révéleraient positifs, un second test ELISA de confirmation sera réalisé sur un deuxième prélèvement sanguin. Enfin si ce dernier est positif, le diagnostic d'infection à VIH est établi [70]. La cinétique des marqueurs biologiques au cours de la primo-infection sont représentés dans la Figure 42. La stratégie diagnostique quant à elle est schématisée dans la Figure 43.

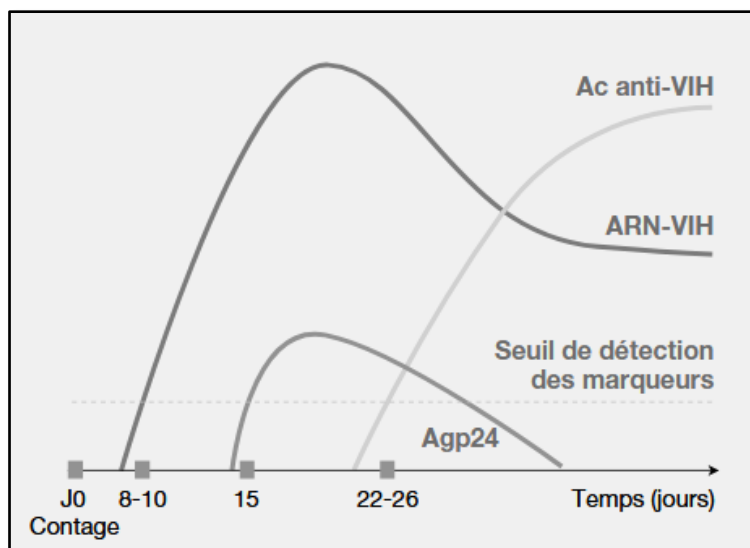


Figure 42 : Evolution des tests diagnostiques biologiques au cours de l'infection VIH [68].

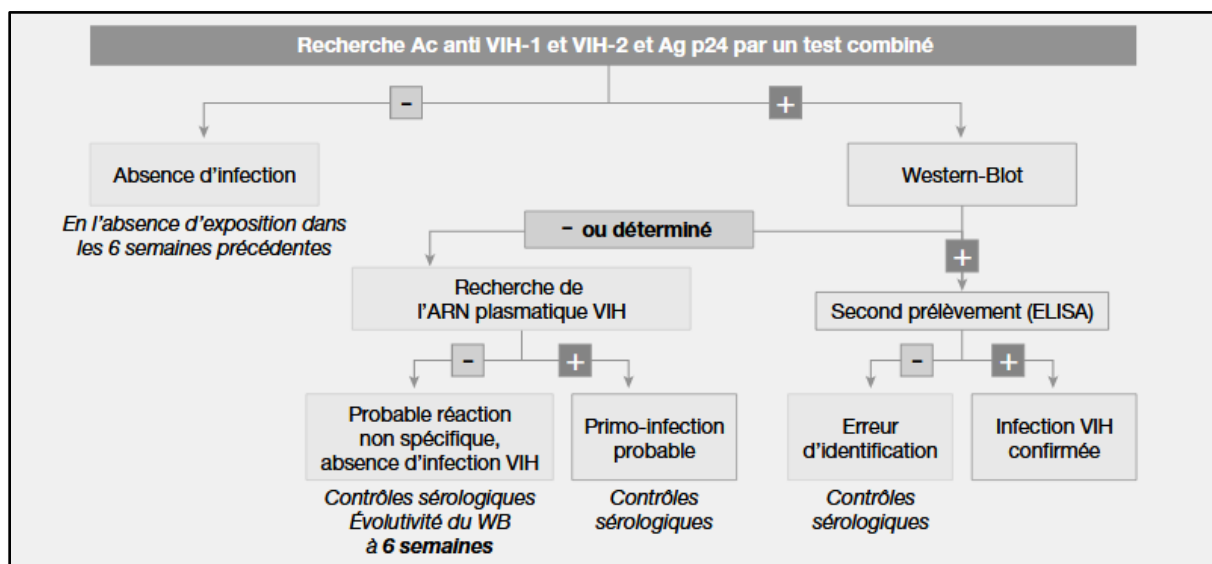


Figure 43 : Stratégie diagnostique de l'infection VIH [68].

III.3. Recommandations officielles françaises concernant le choix du traitement

À ce jour, 25 molécules antivirales sont disponibles en France pour lutter contre le VIH-1 (Annexes 1 et 2). Ces molécules, agissent aux différentes étapes du cycle viral afin de le bloquer. Le traitement antirétroviral a pour objectifs biologiques :

- de restaurer et/ou maintenir le taux de lymphocytes T CD4 supérieur à $500/\text{mm}^3$,
- de maintenir la charge virale plasmatique indétectable, c'est-à-dire sous le seuil des 50 copies/mL.

Lorsque ces deux objectifs sont atteints on parle alors de succès thérapeutique. Tant que les patients remplissent ces conditions ils ont une espérance de vie comparable à celle d'un sujet sain. Il est important de noter que les traitements actuels n'éradiquent pas le VIH et par conséquent ils doivent être pris à vie. Toute mauvaise observance conduit à un risque de rechute avec échec thérapeutique par sélection de mutants résistants [71, 72, 73].

La mise en place d'un traitement antirétroviral est recommandée lors de toute découverte de séropositivité, quel que soit le taux de lymphocytes T CD4. La Figure 44 montre toutes les données à prendre en considération lors de la prise en charge d'un patient infecté par le VIH.

Données de l'interrogatoire	<ul style="list-style-type: none"> - Contexte de vie : historique de la contamination, vie familiale et relationnelle, statut virologique du (des) partenaire(s), désir d'enfant, activité professionnelle, conditions de ressources et de logement, couverture sociale - Antécédents médicaux (en particulier événements potentiellement liés au VIH, infections sexuellement transmissibles) et chirurgicaux - Facteurs de risque cardiovasculaire, alcool, substances illicites, traitements de substitution - Statut vaccinal
Examen clinique	<p>Examen clinique complet, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - poids - périmètre ombilical - tour de hanches - examen cutané et des muqueuses
Bilan paraclinique	<p>Bilan paraclinique initial préthérapeutique de tout adulte infecté par le VIH</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sérologie VIH : ELISA puis test de confirmation par méthode de Western-blot, avec différenciation VIH-1/VIH-2, sur deux prélèvements différents (pour détecter toute erreur d'identitovigilance) - Numération des populations lymphocytaires T CD4/CD8 - Dosage de l'ARN VIH plasmatique (charge virale VIH) - Test génotypique de résistance du VIH (transcriptase inverse, protéase, intégrase) et détermination du sous-type VIH-1 - Recherche de l'allèle HLA-B*5701 - Hémogramme avec plaquettes - Transaminases, γGT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée - Créatininémie et estimation du DFG par la méthode de MDRD ou - CKD-EPI si technique enzymatique de mesure de la créatinine - Phosphorémie à jeun - Glycémie à jeun - Bilan lipidique à jeun : cholestérol total, LDL et HDL, triglycérides - Recherche d'une protéinurie [bandelette urinaire] ou dosage du rapport protéinurie/créatininurie - Marqueurs de l'hépatite virale B : Ag HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc - Sérologie de l'hépatite virale C - Sérologie de l'hépatite virale A [IgG] - Sérologie de la syphilis - Test IGRA (quantiféron ou T-spot TB) pour le dépistage de la tuberculose latente <p>Bilan complémentaire en fonction des populations</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez les femmes : consultation gynécologique avec frottis cervicovaginal - Chez les HSH, sujets à partenaires multiples et femmes avec ATCD de condylomatose et/ou pathologie cervicale <ul style="list-style-type: none"> - consultation proctologique pour le dépistage des lésions précancéreuses de l'an. - prélèvements PCR à la recherche d'IST au niveau anal, urétral et gorge : chlamydia, gonocoque et mycoplasme - Chez les patients à risque de tuberculose (notamment originaires d'une zone d'endémie) : <ul style="list-style-type: none"> - radiographie pulmonaire - Si CD4 < 200/mm³ : <ul style="list-style-type: none"> - sérologie toxoplasmose - Si CD4 < 100/mm³ : <ul style="list-style-type: none"> - sérologie toxoplasmose - dosage de l'antigène cryptocoque, - sérologie CMV et si sérologie positive : PCR CMV et réalisation d'un fond d'œil

Figure 44 : Données cliniques et paracliniques à recueillir à la prise en charge d'un patient infecté par le VIH [72].

En fonction des données cliniques, paracliniques et du génotype viral, le choix de la première thérapeutique utilisée se fera parmi les recommandations présentées dans la Figure 45. La présence de l'allèle HLA-B*5701 chez le patient exclut tout traitement par abacavir compte tenu du risque important de survenue d'une réaction d'hypersensibilité.

L'infection VIH est traitée par association de trois antiviraux (trithérapie) ce qui permet d'aboutir à la fois à une efficacité durable et à une diminution du risque de sélection de résistance. Le choix de première intention se porte sur l'association de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) ténofovir-emtricitabine ou abacavir-lamivudine et d'un inhibiteur de protéase (IP) darunavir ou atazanavir boostés par le ritonavir. L'association ténofovir-emtricitabine est préférable si la charge virale est supérieure à 5 log copies/mL et si la clairance de la créatinine est supérieure à 80 mL/min. Compte tenu de la toxicité rénale du ténofovir si la clairance de la créatinine est inférieure à 80 mL/min on préférera l'association abacavir-lamivudine. L'abacavir est à éviter si la charge virale est supérieure à 5 log copies/mL, ou si le patient a des antécédents ou un risque cardiaque.

Concernant les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) :

- la rilpivirine ne doit être utilisée que si la charge virale est inférieure à 5 log copies/mL et le nombre de lymphocytes T CD4 supérieurs à 200/mm³.
- l'efavirenz ne doit pas être prescrit aux femmes enceintes au cours du premier trimestre de grossesse compte tenu d'un risque augmenté de malformations cérébrales chez l'enfant.

2 INTI	INNTI	Nb cp/ Nb prises par jour	Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x 1	rilpivirine 25 mg x 1	1/1 ou 2/1*	Uniquement si CV < 5 log copies/ml. Précaution si CD4 < 200/mm ³ Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Prise au cours d'un repas. Association à un IPP contre-indiquée
2 INTI	INI		Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	2/1	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir
abacavir/lamivudine 600/300 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	1/1 ou 2/1*	Uniquement si HLA-B*5701 négatif Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir
ténofovir alafénamide /emtricitabine 10/200 mg x 1	elvitégravir/c 150/150 mg x 1	1/1	Association contre-indiquée si clairance de la créatinine < 30 ml/min. Interactions médicamenteuses avec le cobicistat
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x 1	raltégravir 400 mg x 2	3/2	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Pas d'interaction médicamenteuse avec le raltégravir
2 INTI	IP/r		Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x 1	darunavir/r 800/100 mg x 1	3/1	Intérêt particulier dans les indications suivantes : immunodépression profonde, charge virale plasmatique élevée, nécessité d'entreprendre un traitement rapidement, grossesse. Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Interactions médicamenteuses avec le ritonavir

* Si 2 INTI sous formes génériques

Figure 45 : Choix des associations thérapeutiques à privilégier lors de l'instauration d'un premier traitement [74].

Du fait que l'inhibiteur d'intégrase (INI), elvitégravir n'existe qu'en association avec le ténofovir et l'emtricitabine cette association est à éviter si la clairance de la créatinine est inférieure à 80 mL/min.

Enfin, si plusieurs associations recommandées peuvent être retenues chez un patient, le coût du traitement doit être considéré et les associations les moins chères doivent être envisagées de façon privilégiée [67, 68, 70, 72].

III.4. Les inhibiteurs d'intégrase

Les recherches se penchent depuis quelques années sur l'étape d'intégration de l'ADN viral au génome de la cellule hôte. Arriver à inhiber cette étape représente deux atouts majeurs : le premier correspond à l'arrêt de la propagation du virus, le second à l'annihilation de la constitution d'un réservoir viral. Les études de dynamique virale montrent que le complexe intégrase-ADN viral du PIC est hautement stable et qu'il ne se dissocie pas entre les deux étapes d'intégration (3'-processing et transfert de brin). Les recherches pharmacologiques concernant les inhibiteurs d'intégrase sont donc orientées selon deux voies possibles :

- une inhibition de l'intégrase libre,
- une inhibition de l'intégrase liée à l'ADN viral.

Tous les inhibiteurs d'intégrase actuellement disponibles sur le marché agissent sur le complexe intégrase-ADN viral et plus particulièrement sur l'étape catalytique du transfert de brin. Ces molécules, au nombre de trois (raltégravir, elvitégravir et dolutégravir) portent le nom d'inhibiteurs de transfert de brin (ou « INtegrase Strand Transfer Inhibitors » = INSTI). Elles ont la particularité d'avoir une affinité élevée pour l'intasome de l'intégrase lorsqu'il est lié à l'ADN viral [66, 75]. Les inhibiteurs d'intégrase seuls ou en association à des inhibiteurs de protéase, et/ou un inhibiteur de transcriptase inverse constituent à l'heure actuelle la thérapeutique la

plus performante en terme de vitesse de suppression virologique mais également de tolérance clinique [41, 76, 77, 78, 79].

Les molécules possédant à ce jour une autorisation de mise sur le marché en France sont au nombre de trois :

- deux inhibiteurs de transfert de brin de première génération :
 - le raltégravir (RAL)
 - l'élvitégravir (EVG)
- un inhibiteur de transfert de brin de deuxième génération :
 - le dolutégravir (DTG)

À ces molécules s'ajoutent trois autres en essai clinique :

- deux inhibiteurs de transfert de brin de deuxième génération :
 - le cabotégravir (CAB) en essai clinique de phase III,
 - le bictégravir (BIC) en essai clinique de phase II,
- un inhibiteur de l'intégrase de site non catalytique (= NonCatalytic Site Integrase Inhibitor ou NCINI)
 - la molécule BI-224436 en essai clinique de phase I [80].

III.4.1. Les inhibiteurs de transfert de brins

III.4.1.1 Mécanisme d'action et relation structure-activité

Les inhibiteurs de transfert de brin se lient au complexe intégrase-ADN viral après que ce dernier ait subi l'étape du « 3'-processing ». Une fois lié, l'inhibiteur qui possède une affinité plus élevée pour le site catalytique de l'enzyme, déplace l'ADN viral de ce dernier. Le transfert de brin ne peut alors plus se produire.

Les inhibiteurs de transfert de brin possèdent une structure chimique de base commune illustrée dans Figure 46. Cette structure s'articule en deux parties reliées entre elles par un pont flexible permettant l'orientation de la molécule dans l'espace.

La première partie est composée de trois atomes d'oxygène coplanaires qui se lient aux cations métalliques Mg^{2+} indispensables à l'activité catalytique de l'intégrase.

La seconde partie est constituée d'un cycle aromatique halogéné. Ce cycle interagit avec :

- la paire de base G-C précédant l'adénine terminale de l'ADN viral,
- les résidus 145 et 146 de l'intégrase.

Cette double interaction conduit au déplacement irréversible de l'adénine terminale de l'ADN viral du site catalytique de l'intégrase.

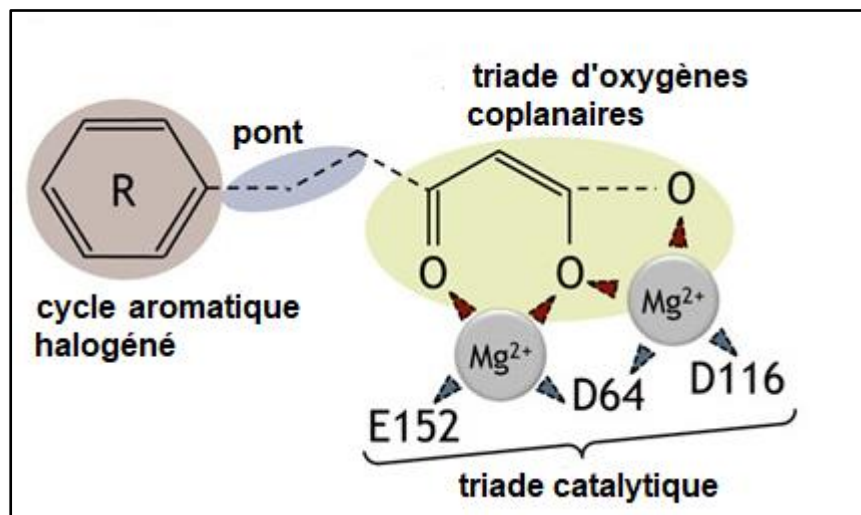
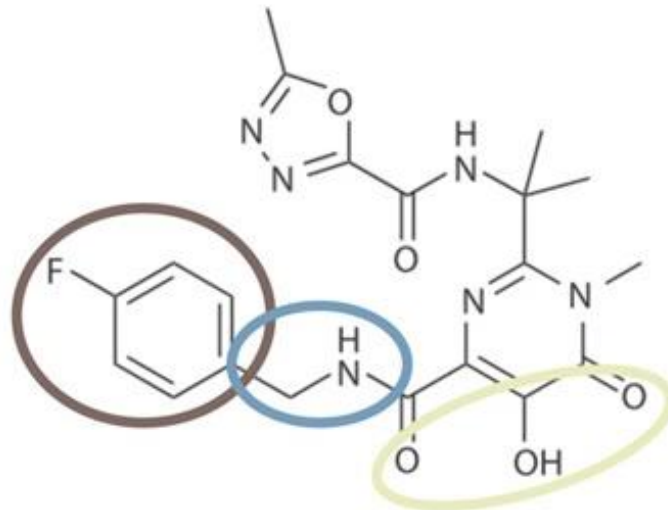


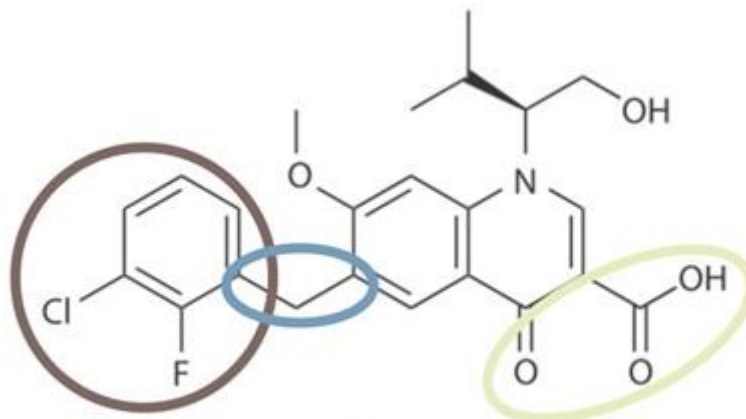
Figure 46 : Relation structure-activité des INSTIs [81].

Les Figure 47, Figure 48, Figure 49 suivantes présentent les similitudes de structure des INSTI commercialisés (raltégravir, elvitégravir, dolutégravir).



Raltégravir

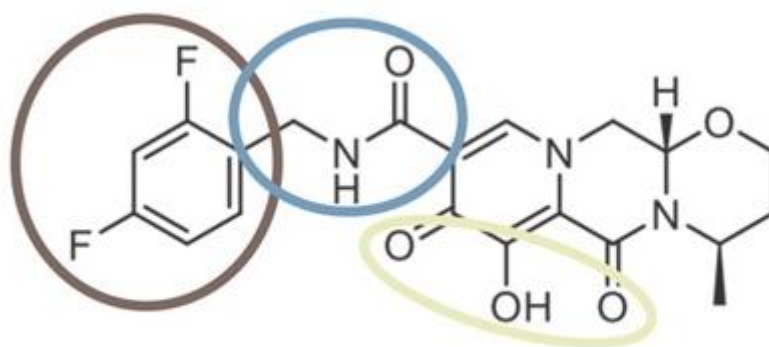
Figure 47 : Relation structure-activité du raltégravir [81].



Elvitégravir

Figure 48 : Relation structure-activité de l'elvitégravir [81].





Dolutégravir

Figure 49 : Relation structure-activité du dolutégravir [81].

On mentionnera le fait que les inhibiteurs d'intégrase, s'ils empêchent le virus de s'intégrer au génome de la cellule hôte, n'entraînent pas la disparition du génome viral. Cet ADN non intégré (= uDNA ou « unintegrated DNA »), peut prendre une forme linéaire ou circulaire, s'accumule dans les cellules et peut conduire à la transcription de protéines accessoires (nef, vpr et rev). Des études s'interrogent sur le rôle de cet ADN non intégré et l'apparition de brins résistants aux INSTIs. En effet cet uDNA est une forme de latence très résistante à partir de laquelle une réplication peut se produire si l'intégrase redevient disponible [81].

III.4.1.2 Résistance aux INSTI

La transcriptase inverse du VIH est une enzyme peu fidèle qui introduit des mutations dans le génome du VIH à une fréquence de 1.4×10^{-5} mutation par paire de base synthétisée et par cycle de réplication ce qui entraîne la création d'une population virale variée au sein d'un même individu [82]. Lorsqu'une mutation se produit dans le gène codant pour l'intégrase, elle induit le risque d'apparition d'un mutant résistants. Dès lors, l'observance du patient à son traitement est extrêmement importante pour éviter l'apparition d'une résistance à l'inhibiteur d'intégrase utilisé. Cette notion de résistance est importante et reste aujourd'hui un des moteurs du développement de nouveaux inhibiteurs d'intégrase.

Le raltégravir et l'elvitégravir (inhibiteurs d'intégrase de première génération) ont rapidement révélé leur faible barrière génétique de résistance ainsi qu'un nombre important de résistances croisées. Les mutations induisant une résistance aux INSTI de première génération conduisent à une modification spatiale de l'intasome et comprennent trois principales voies :

- la voie G148/G140 : association d'une mutation de la glycine 148 et la glycine 140. Dans cette voie la glycine 140 peut être remplacée par une sérine, une alanine ou une cystéine et la glycine 148 par une histidine, une arginine ou une lysine. La mutation G148H (glycine 148 remplacée par une histidine) demande un changement de conformation dans l'espace du raltégravir trop importante qui n'est pas viable énergétiquement.
- la voie N155/E92 : association d'une mutation sur l'asparagine 155 et l'acide glutamique 92. Dans cette voie, l'acide glutamique est remplacé par une glutamine et l'asparagine par une histidine. La mutation N155H (asparagine 155 remplacée par une histidine) entraîne une interaction entre l'histidine 155 et le groupement phosphate de l'adénine en 3' de l'ADN viral d'affinité trop élevée que le raltégravir ne peut pas déplacer.
- la voie Y143. Cette dernière, spécifique au raltégravir, comprend la substitution de la tyrosine 143 par une arginine, une cystéine ou une histidine. Cette résistance s'explique en partie par la disparition de l'interaction de type réaction de conjugaison π - σ - π entre la tyrosine en 143 et le cycle oxadiazole du raltégravir [81, 82].

Pour contrer l'émergence de ces souches résistantes, les recherches se tournèrent vers le développement d'INSTI de seconde génération ayant une barrière génétique plus élevée. À ce jour le dolutégravir est le seul INSTI de seconde génération disponible en France (spécialités TIVICAY® et TRIUMEQ®) à être actif sur les souches du VIH résistantes au raltégravir et à l'elvitégravir. Sa structure chimique qui lui permet une interaction plus importante et plus stable avec l'intégrase explique son spectre d'action plus élevé. Deux cas de patients en échec virologique par traitement par dolutégravir en monothérapie sont rapportés et associés à la mutation G118R. Jusqu'à présent, il n'est fait mention d'aucun patient ayant développé un mutant résistant au dolutégravir lorsqu'il est utilisé en association avec d'autres antiviraux contrairement à son utilisation en monothérapie [71, 81, 82].

III.4.1.3 INSTIs de première génération

Comparés aux autres thérapeutiques utilisées dans le traitement de l'infection à VIH, les inhibiteurs de transfert de brin ont de nombreux avantages :

- ils entraînent une chute très rapide de la charge virale avec une efficacité similaire voir supérieure à d'autres associations antivirales,
- ils ont peu d'interactions médicamenteuses majeures (à l'exception de l'association elvitégravir + cobicistat),
- ils sont bien tolérés avec peu d'effets indésirables,
- ils ont une fréquence de prise et un nombre de comprimés allégés [79].

Les patients souffrant d'un déficit immunitaire sévère lors de l'instauration du traitement antiviral peuvent déclarer un syndrome de restauration immunitaire. Ce syndrome est caractérisé par une importante réaction inflammatoire associée à l'apparition et/ou l'aggravation des symptômes liés à une maladie opportuniste asymptomatique ou résiduelle.



III.4.1.3.1. Raltégravir

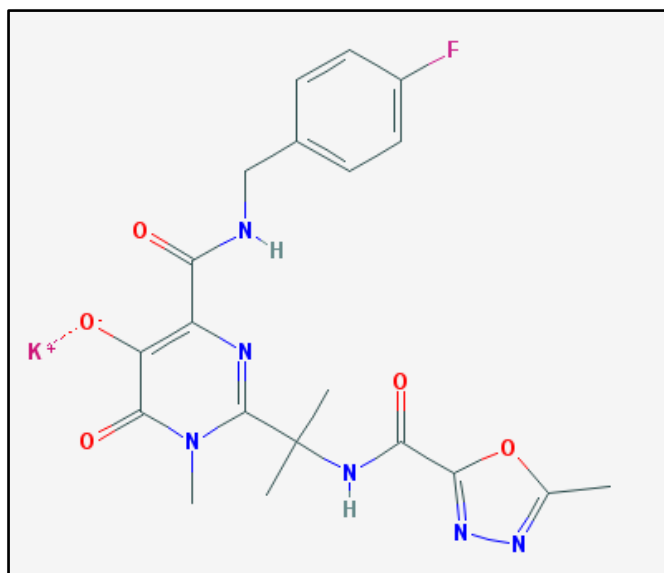


Figure 50 : Formule du raltégravir potassique [83].

Formule brute : $C_{20}H_{21}FN_6O_5$

Nom UICPA : N-(2-(4-(4-fluorobenzylcarbamoyl)-5-hydroxy-1-méthyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-2-yl)propan-2-yl)-5-méthyl-1,3,4-oxadiazole-2-carboxamide

Le raltégravir est commercialisé en France depuis 2007 par le laboratoire MSD sous la forme de raltégravir potassique en monothérapie dans la spécialité ISENTRESS®. Ce principe est disponible sous les formes et dosages suivants :

- ISENTRESS® 25mg comprimés à croquer
- ISENTRESS® 100mg comprimés à croquer
- ISENTRESS® 100mg granules pour suspension buvable
- ISENTRESS® 400mg comprimés pelliculés

L'ISENTRESS® est soumis à prescription initiale hospitalière annuelle au renouvellement non restreint.

Il est officiellement indiqué en association avec d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement du VIH-1, chez les adultes, les adolescents, les enfants, les jeunes enfants et les nourrissons à partir de 4 semaines. Le raltégravir possède une barrière génétique à la résistance relativement basse, c'est pourquoi les recommandations préconisent une administration concomitante de deux autres antirétroviraux afin de réduire l'émergence de souches résistantes mais également l'échec thérapeutique.

Posologie et mode d'administration

Le dosage utile est déterminé en fonction du poids du patient mais sera toujours administré à raison de deux prises par jour avec ou sans nourriture.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les insuffisants rénaux ainsi que les insuffisants hépatiques légers à modérés. En l'absence de données cliniques il devra être utilisé avec prudence chez les sujets âgés et les insuffisants hépatiques sévères.

Contre-indications

Mise à part une hypersensibilité au produit ou à l'un des excipients, aucune autre contre-indication n'est à déclarer.

Les patients présentant :

- une intolérance héréditaire au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose, ne doivent pas prendre la forme comprimé pelliculé,
- une intolérance héréditaire au fructose, ne doivent pas prendre la forme comprimé à croquer,
- une intolérance au fructose, une malabsorption du glucose-galactose, un déficit en sucrase-isomaltase, ne doivent pas prendre la forme granulé pour suspension buvable.



Précautions d'emploi

L'utilisation du raltégravir doit se faire avec prudence chez les patients :

- présentant des antécédents de dépression,
- dont la fonction hépatique est altérée,
- présentant des antécédents ou des facteurs de risque à type de myopathie et rhabdomyolyse.

Un avis médical doit être sollicité d'urgence dans les cas suivants :

- réactions cutanées et réactions d'hypersensibilité en raison du risque de réactions cutanées sévères potentiellement létale,
- raideur articulaire, arthralgies en raison du risque de survenue d'ostéonécrose.

Interactions

Le raltégravir ne possède aucune propriété d'induction ou d'inhibition enzymatique, cependant certaines interactions médicamenteuses doivent être mentionnées :

- anti-acides : utilisation concomitante non recommandée. L'administration concomitante d'anti-acide contenant de l'aluminium et/ou du magnésium et de raltégravir dans un intervalle de 6h, entraîne une diminution des concentrations plasmatiques de ce dernier. Cette diminution de concentration se fait par chélation du raltégravir. Aucune modification posologique n'est à envisager lors de l'administration concomitante du raltégravir et d'un anti-acide à base de carbonate de calcium ou les inhibiteurs de pompe à protons.
- Rifampicine : utilisation concomitante avec prudence. La rifampicine réduit la concentration plasmatique du raltégravir par induction de l'UGT1A1,

principale voie de métabolisation du raltégravir. Il est conseillé de doubler la dose de raltégravir chez l'adulte si la co-administration est inévitable.

Grossesse et allaitement

Même si l'AMM française ne recommande pas l'administration du raltégravir durant la grossesse, son utilisation, jugée au cas par cas, ne représenterait pas de risques fœtaux [84]. L'allaitement n'est pas recommandé chez les mères infectées par le VIH compte tenu du risque potentiel de transmission au nouveau-né.

Effets indésirables

Les effets indésirables fréquents sous raltégravir sont :

- perte d'appétit,
- rêves anormaux, insomnie, cauchemars, comportement anormal, dépression,
- vertiges, céphalées, hyperactivité psychomotrice,
- distension abdominale, douleur abdominale, diarrhée, flatulence, nausées, vomissement, dyspepsie,
- rash,
- asthénie, fatigue, fièvre,
- augmentation du taux d'alanine aminotransférase, d'aspartate aminotransférase, de triglycérides sanguins, de lipase, d'amylase pancréatique sanguine, de lymphocytes atypiques [67, 71, 85, 86].



III.4.1.3.2. Elvitégravir

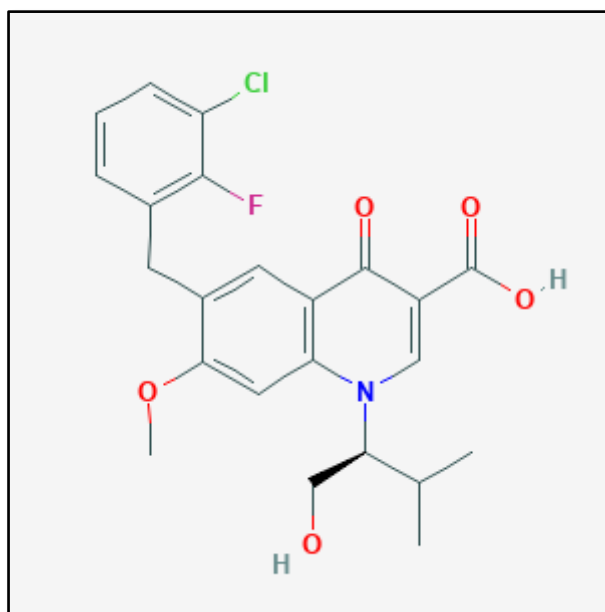


Figure 51 : Structure chimique de l'elvitégravir [87].

Formule brute : C₂₃H₂₃ClFNO₅

Nom UICPA : acide 6-(3-chloro-2-fluorobenzyl) -1-[(2S)-1-hydroxy-3-méthylbutan-2-yl]-7-méthoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine -3-carboxylique

L'elvitégravir, second INSTI de première génération a été mis sur le marché en 2013 par le laboratoire GILEAD Sciences avec la spécialité STRIBILD® (elvitégravir, cobicistat, emtricitabine, ténofovir disoproxil) puis dans une deuxième spécialité en 2015, GENVOYA® (elvitégravir, cobicistat, emtricitabine, ténofovir alafénamide). L'elvitégravir présente le même profil de résistance que le raltégravir mais a l'avantage de ne nécessiter qu'une seule administration prise par jour. L'elvitégravir possède une faible demi-vie, c'est pourquoi il est formulé en association avec un inhibiteur du CYP3A, le cobicistat, afin de booster son efficacité.

La spécialité STRIBILD® est composée de :

- 150 mg d'elvitégravir
- 150mg de cobicistat
- 200mg d'emtricitabine
- 245 mg de ténofovir disoproxil

La spécialité GENVOYA® est composée de :

- 150 mg d'elvitégravir
- 150mg de cobicistat
- 200mg d'emtricitabine
- 10 mg de ténofovir alafénamide

Ces deux spécialités sont indiquées dans le traitement des patients atteints du VIH-1 et ne présentant de résistance à aucune des molécules composant la spécialité. Ils sont soumis à une prescription annuelle hospitalière avec renouvellement non restreint.

Posologie et mode d'administration

L'administration de GENVOYA® et STRIBILD® se fait une seule fois par jour avec prise de nourriture. La concentration plasmatique de l'elvitégravir est augmentée de 56 à 91% lorsque le comprimé est pris au cours d'un repas riche en graisse comparé à une prise à jeun. Les comprimés ne doivent être ni croqués, ni écrasés, ni coupés.

En cas d'oubli de prise de GENVOYA® ou STRIBILD® :

- Si le patient s'en aperçoit dans les 18h suivant l'heure de prise habituelle, il prendra dès que possible son comprimé avec de la nourriture et continuera son traitement normalement, sans doubler de dose.



- Si le patient s'en aperçoit après 18h suivant l'heure de prise habituelle, il continuera son traitement normalement, en prenant un seul comprimé à l'heure habituelle sans doubler la dose.

Si le patient vomit dans l'heure suivant la prise de GENVOYA® ou STRIBILD® il doit reprendre un comprimé.

Concernant GENVOYA®, aucune adaptation posologique n'est à prévoir :

- chez les personnes âgées,
- chez les insuffisants rénaux avec une clairance supérieure à 30mL/min,
- chez les insuffisants hépatiques légers ou modérés,
- chez les patients de plus de 12 ans ou 35kg.

Contrairement au GENVOYA®, le traitement par STRIBILD® ne doit pas être initié chez les patients présentant une clairance inférieure à 70mL/min, dû à la présence de ténofovir disoproxil.

Contre-indications

GENVOYA® et STRIBILD® :

- hypersensibilité à l'une des substances actives ou un des excipients contenus dans la spécialité
- alfuzosine
- amiodarone, quinidine
- carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne
- rifampicine
- dihydroergotamine, ergométrine, ergotamine
- cisapride
- millepertuis
- lovastatine, simvastatine
- pimozide
- sildénafil
- midazolam, triazolam

GENVOYA® et STRIBILD® ne doivent pas être administrés chez les patients atteints d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose/galactose compte tenu de la présence de lactose monohydraté.

À ces contre-indications s'ajoute, pour le STRIBILD®, les patients ayant présenté une toxicité rénale au ténofovir disoproxil.

Précautions d'emploi

L'utilisation de GENVOYA® et de STRIBILD® doit se faire avec précaution associée à une surveillance étroite chez les patients présentant une co-infection chronique au virus de l'hépatite B ou C, ou des antécédents d'altération de la fonction hépatique.

L'utilisation de STRIBILD®, compte tenu de la présence d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil, tous deux éliminés par voie rénale, nécessite une surveillance rénale étroite. Au cours de la première année de traitement, la clairance de la créatinine, le phosphate sérique, la glycosurie et la protéinurie doivent être surveillés tous les mois. Ce contrôle est ensuite étendu à tous les trois mois suivant la première année et pour toute la durée du traitement par STRIBILD®.

Un avis médical doit être sollicité d'urgence en cas de raideur articulaire, arthralgies en raison du risque de survenue d'ostéonécrose (GENVOYA®, STRIBILD®).

Interactions

STRIBILD® et GENVOYA® ne doivent pas être administrés en même temps que d'autres antiviraux. Ces deux spécialités étant des associations d'elvitégavir, de cobicistat, d'emtricitabine et de ténofovir, toutes les interactions relatives à ces molécules le sont aussi pour STRIBILD® et GENVOYA®.

Les interactions les plus importantes sont les suivantes :

- kétoconazole : la dose maximale de kétoconazole ne doit pas excéder 200mg par jour.
- rifabutine : association non recommandée. L'augmentation de l'exposition à la désacétyl-rifabutine peut entraîner neutropénie et uvéite.
- lédipasvir/sofosbuvir ou velpatasvir/sofosbuvir : association à utiliser avec précaution. Augmentation des effets indésirables du ténofovir notamment atteinte rénale.
- corticostéroïdes métabolisés par le CYP3A (béclométhasone, budésonide, fluticasone, mométasone, prednisone, triamcinolone) : augmentation du risque de syndrome de Cushing et de suppression surrénalienne.
- anti-acides à base de magnésium ou d'aluminium : intervalle d'au moins 4 heures entre les deux médicaments pour éviter toute formation de complexe avec l'elvitégravir.
- compléments alimentaires multi-vitaminés : intervalle d'au moins 4 heures entre les deux pour éviter toute formation de complexe avec l'elvitégravir.
- contraceptifs oraux : le contraceptif hormonal doit contenir au moins 30 µg d'éthinylestradiol, et du norgestimate comme progestatif. Les associations avec d'autres progestatifs n'ayant pas été étudiées, elles seront à éviter.
- anti-arythmiques : une augmentation de la concentration plasmatique des anti-arythmiques par le cobicistat impose une surveillance des taux de digoxine.
- timolol ou métoprolol : une diminution des doses de bêta-bloquant peut-être nécessaire.
- anti-coagulants (warfarine et dabigatran) : surveillance étroite de l'INR à l'arrêt du STRIBILD®.

- salmétérol inhalé : association non recommandée (augmentation des concentrations plasmatiques de salmétérol).
- atorvastatine : association non recommandée (augmentation des concentrations plasmatiques d'atorvastatine).

Grossesse et allaitement

Il n'existe pas d'études sur l'utilisation du GENVOYA® ou du STRIBILD® chez la femme enceinte. Les études sur l'animal n'ont pas montré d'effet toxique sur le fœtus. Ces spécialités peuvent donc être utilisées durant la grossesse si les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques possibles pour le fœtus.

L'allaitement n'est pas recommandé chez les mères infectées par le VIH compte tenu du risque potentiel de transmission au nouveau-né.

Effets indésirables

Effets indésirables fréquents sous STRIBILD® :

- neutropénie
- réaction allergique
- hyperphosphatémie (très fréquent)
- hyperglycémie, hypertriglycéridémie, diminution de l'appétit
- insomnie et rêves anormaux
- céphalées et sensations vertigineuses (très fréquent)
- augmentation de l'amylase, lipase sérique, douleurs abdominales, dyspepsie, constipation, distension abdominale, flatulences
- augmentation des transaminases, hyperbilirubinémie
- rash cutané, éruption pustuleuse, prurit, urticaire, dyschromie cutanée
- élévation de la créatinine kinase
- élévation de la créatininémie
- asthénie, douleur, fatigue

Effets indésirables fréquents sous GENVOYA® :

- rêves anormaux
- céphalées, sensations vertigineuses
- nausées (très fréquent)
- diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, flatulences
- rash cutané
- fatigue [71, 85, 86, 87].

III.4.1.4 INSTIs de deuxième génération

III.4.1.4.1. Dolutégravir

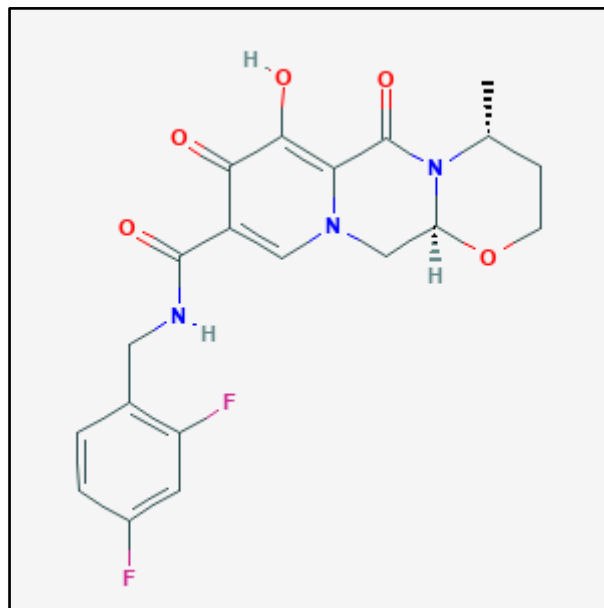


Figure 52 : Structure chimique du dolutégravir [88].

Formule brute : C₂₀H₂₁F₂N₃O₄

Nom UICPA : (4R,12aS)-N-[(2,4-difluorophényl)méthyl]-7-hydroxy-4-méthyl-6,8-dioxo-3,4,12,12a-tétrahydro-2H-pyrido[5,6]pyrazino[2,6-b][1,3]oxazine-9-carboxamide

Le dolutégravir, premier INSTI de seconde génération a été mis sur le marché en 2013 par le laboratoire VIIV HEALTHCARE avec la spécialité TIVICAY® en monothérapie puis en association en 2014 dans la spécialité TRIUMEQ® (dolutégravir, abacavir, lamivudine).

La spécialité TIVICAY® (dolutégravir sodique) existe sous les dosages 10mg, 25mg, 50mg.

La spécialité TRIUMEQ® est composé de :

- 50mg de dolutégravir,
- 600mg d'abacavir,
- 300mg de lamivudine.

TIVICAY® ne contenant que du dolutégravir, doit être utilisé en association avec d'autres antiviraux dans le traitement de l'infection à VIH chez les patients de plus de 6 ans.

TRIUMEQ® peut être utilisé chez les patients de plus de 12 ans et pesant plus de 40kg après recherche du gène HLA-B*5701 dont la présence contre-indique tout traitement contenant de l'abacavir.

TIVICAY® et TRIUMEQ® sont soumis à prescription hospitalière annuelle à renouvellement non restreint.

Posologie et mode d'administration

La posologie du TIVICAY® se fait en fonction du poids corporel comme décrit dans le Tableau 3 ci-dessous. La spécialité doit être prise préférentiellement durant un repas pour augmenter la biodisponibilité du dolutégravir.

Tableau 3 : Adaptation posologie de TIVICAY® en fonction du poids corporel [89].

POIDS CORPOREL EN KG	POSOLOGIE
15 à 19	deux comprimés de 10mg
20 à 30	25mg une fois par jour
30 à 40	un comprimé de 25mg plus un comprimé de 10mg par jour
supérieur à 40	50mg une fois par jour

La posologie peut être augmentée à 50mg deux fois par jour en cas de résistance incluant une mutation Q148 associée à deux mutations secondaires G140, E138 ou L741.

Le TRIUMEQ®, doit être administré à raison d'un comprimé par jour. Contrairement au TIVICAY® il ne peut être utilisé chez les patients présentant une résistance aux inhibiteurs d'intégrase compte tenu de sa composition.

En cas d'oubli de prise de TIVICAY® ou de TRIUMEQ®, le patient doit prendre dès que possible son comprimé s'il s'aperçoit de l'oubli au moins 4 heures avant la prochaine prise habituelle. Dans le cas contraire, le patient continue sa prise habituelle sans tenir compte de l'oubli et sans doubler la dose.

Contre-indications

TIVICAY® et TRIUMEQ® possèdent peu de contre-indications :

- Hypersensibilité à l'une des molécules constituant la spécialité ou à l'un de ses excipients
- Administration conjointe du dofétilide

Précautions d'emploi

Un avis médical doit être sollicité d'urgence dans les cas suivants :

- réactions cutanées et réactions d'hypersensibilité en raison du risque de réactions cutanées sévères potentiellement létales,
- raideur articulaire, arthralgies en raison du risque de survenue d'ostéonécrose.



Toute réaction d'hypersensibilité contre-indique définitivement tout traitement ultérieur par dolutégravir ou abacavir.

Le traitement par TRIUMEQ® n'est pas recommandé chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée à sévère.

Interactions

Les principales interactions concernant le dolutégravir sont :

- étravirine sans inhibiteur de protéase boosté : la dose de dolutégravir doit être ajustée à 50mg deux fois par jour chez l'adulte et être augmentée à deux administrations par jour chez la population pédiatrique
- éfavirenz : la dose de dolutégravir doit être ajustée à 50mg deux fois par jour chez l'adulte et être augmentée à deux administrations par jour chez la population pédiatrique
- névirapine : la dose de dolutégravir doit être ajustée à 50mg deux fois par jour chez l'adulte et être augmentée à deux administrations par jour chez la population pédiatrique
- tipranavir associé au ritonavir : la dose de dolutégravir doit être ajustée à 50mg deux fois par jour chez l'adulte et être augmentée à deux administrations par jour chez la population pédiatrique
- dofétilide : association contre-indiquée en raison de l'augmentation de la concentration de dofétilide potentiellement fatale
- carbamazépine : la dose de dolutégravir doit être ajustée à 50mg deux fois par jour chez l'adulte et être augmentée à deux administrations par jour chez la population pédiatrique
- oxcarbazépine, phénytoïne ou phénobarbital : la dose de dolutégravir doit être ajustée à 50mg deux fois par jour chez l'adulte et être augmentée à deux administrations par jour chez la population pédiatrique
- millepertuis : la dose de dolutégravir doit être ajustée à 50mg deux fois par jour chez l'adulte et être augmentée à deux administrations par jour chez la population pédiatrique



- antiacides contenant du magnésium ou de l'aluminium, les compléments vitaminiques, les suppléments en fer ou en calcium : leur prise doit se faire à distance de la prise de dolutégravir, soit 6 heures avant ou au moins 2 heures après pour éviter toute chélation du dolutégravir.
- Metformine : adaptation posologique de la metformine à l'initiation et à l'arrêt du traitement par dolutégravir qui augmente sa biodisponibilité
- Rifampicine : la dose de dolutégravir doit être ajustée à 50mg deux fois par jour chez l'adulte et être augmentée à deux administrations par jour chez la population pédiatrique
- Carbamazépine : la dose de dolutégravir doit être ajustée à 50mg deux fois par jour chez l'adulte et être augmentée à deux administrations par jour chez la population pédiatrique

Grossesse et allaitement

Il n'existe aucune donnée mettant en évidence une contre-indication à l'utilisation du TIVICAY® ou du TRIUMEQ® durant la grossesse.

Ces spécialités peuvent donc être utilisées durant la grossesse si les bénéfices potentiels sont supérieurs aux risques possibles pour le fœtus.

L'allaitement n'est pas recommandé chez les mères infectées par le VIH compte tenu du risque potentiel de transmission au nouveau-né.

Effets indésirables

Les effets indésirables fréquents du TIVICAY® sont :

- insomnie, rêves anormaux, dépression,
- céphalées (très fréquent),
- sensations vertigineuses,
- nausées diarrhées (très fréquent),
- vomissements, flatulences, douleurs abdominales,
- éruption cutanée, prurit,
- fatigue,
- élévation de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase, de la créatinine phosphokinase.



Concernant le TRIUMEQ® on constate fréquemment :

- hypersensibilité,
- anorexie,
- insomnie (très fréquent),
- rêves anormaux, dépression, cauchemars, troubles du sommeil,
- céphalées (très fréquent),
- sensations vertigineuses, somnolence, léthargie,
- toux, symptomatologie nasale,
- nausées, diarrhées (très fréquent),
- vomissement, flatulence, douleur abdominale, distension abdominale, reflux, gastro-œsophagien, dyspepsie,
- rash, prurit, alopécie,
- arthralgie, troubles musculaires,
- fatigue (très fréquent),
- asthénie, fièvre, malaise,
- élévation de la créatine phosphokinase, de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase [76, 77, 85, 88, 89, 90, 91].



III.4.1.4.2. Cabotégravir

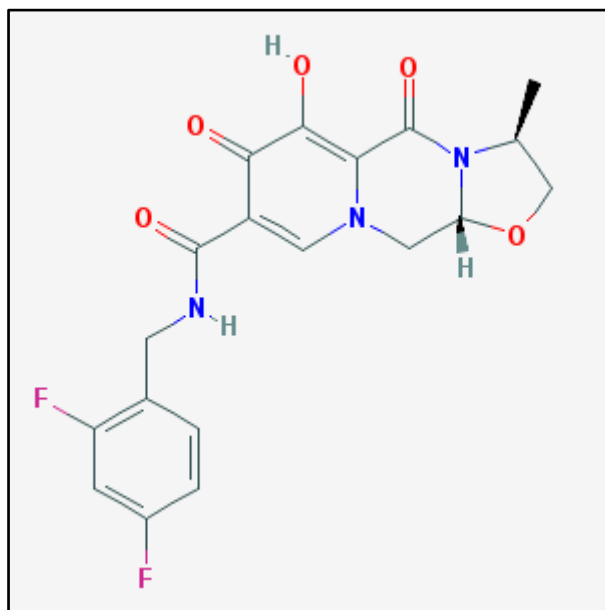


Figure 53 : Structure chimique du cabotégravir [92].

Formule brute : $C_{19}H_{17}F_2N_3O_5$

Nom UICPA : (3S,11aR)-N-((2,4-difluorophényl)méthyl)-6-hydroxy-3-méthyl-5,7-dioxo-2,3,5,7,11,11a-hexahydro(1,3)oxazolo(3,2-a)pyrido(1,2-d)pyrazine-8-carboxamide

Le cabotégravir est un INSTI de seconde génération en développement par le laboratoire ViiV Healthcare. Le cabotégravir empaqueté dans des nanoparticules, présente une demi-vie de 30 jours en voie sous-cutanée, le laboratoire espère développer une forme injectable à libération prolongée utilisable dans le traitement prophylactique pré-exposition et dans le traitement des patients infectés. En association avec la rilpivirine en injection mensuelle ou tous les deux mois, son efficacité est comparable avec une trithérapie par voie orale. Les essais cliniques montrent que le cabotégravir est sensible aux mutations portant sur l'acide aminé Q148 associées à deux mutations secondaires [92, 93, 94, 95].

III.4.1.4.3. Bictégravir

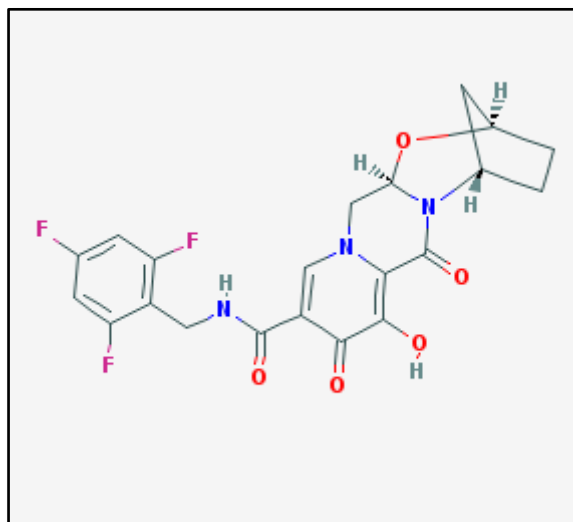


Figure 54 : Structure chimique du bictégravir [96].

Formule brute : $C_{21}H_{18}F_3N_3O_5$

Nom UICPA : (2R,5S,13aR)-8-hydroxy-7,9-dioxo-N-(2,4,6-trifluorobenzyl)-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-methanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazepine-10-carboxamide

Le bictégravir, développé par Gilead Sciences est un INSTI de seconde génération plus récent que le cabotégravir. Sa demi-vie plasmatique est de 18 h et il est dégradé par le CYP 3A4. Des études cliniques ont montré qu'utilisé en triple association avec l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide son efficacité est comparable à celle du TRIUMEQ® (dolutégravir, abacavir, lamivudine). À ce jour les études de phase II n'ont révélé aucune émergence de résistance au bictégravir [82, 96, 97, 98, 99].

III.4.2. Les inhibiteurs d'intégrase de site non catalytique

III.4.2.1 BI-224436

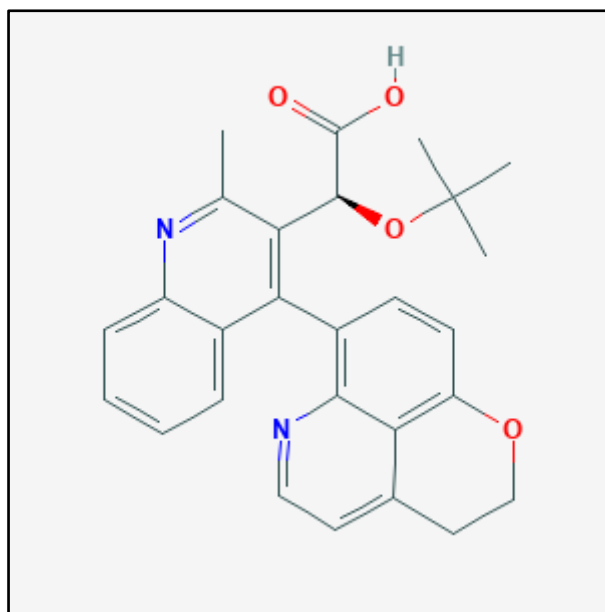


Figure 55 : Structure chimique de la molécule BI-224436 [100].

La molécule BI-224436 est la seule de sa classe actuellement en développement par le laboratoire Boehringer Ingelheim. Son mode d'action diffère totalement des INSTIs. Elle possède un résidu acide acétique qui mime le résidu D366 de la protéine LEDGF ce qui lui permet de s'ancrer sur le site de fixation de la protéine LEDGF de l'intégrase. Elle interagit également avec les acides aminés D170, H171 et T174 de l'intégrase.

Les études actuelles lui attribuent 3 activités :

- premièrement une inhibition de l'intégration de l'ADN viral en l'absence d'interaction entre l'intégrase et la protéine LEDGF,
- deuxièmement la formation de multimères d'intégrase inactifs,
- troisièmement, elle entraînerait la formation de particules virales inactives contenant des capsides aberrantes.

Le fait qu'elle ne présente aucune résistance croisée avec les INSTI et que les résistances sélectionnées *in vitro* sont sensibles aux INSTI promet une association possible de ces deux classes [80, 100, 101, 102, 103].

Conclusion

L'arsenal thérapeutique contre l'infection à VIH-1 a connu de grands progrès depuis ses débuts. Les traitements sont allégés allant jusqu'à une seule prise par jour, et les effets indésirables relativement bien tolérés avec certaines classes (inhibiteurs d'intégrase). Certains laboratoires avancent le projet de commercialiser des formes injectables à libération modifiée, nécessitant une injection mensuelle ou trimestrielle voire semestrielle. L'enthousiasme face à de telles formes galéniques est toutefois à nuancer car se posent des questions face à la gestion de certains problèmes possibles (exemple : que faire en cas de déclaration d'effets indésirables graves une fois le produit injecté ?).

Même si l'ensemble de ces évolutions ont permis l'amélioration considérable de la vie des patients, faisant passer l'annonce d'une séropositivité au VIH d'une condamnation à mort à celle d'une maladie chronique, aucun vaccin n'a encore vu le jour et aucun traitement ne guérit du VIH. Cette amélioration considérable du niveau de vie des patients ainsi que la mise à disposition de la PrEP a conduit depuis quelques années à une certaine banalisation du VIH. La prévention et l'éducation à la santé constitue une mécanique clef pour lutter contre les pratiques à risque car nombre de patients sont mal informés sur leur danger : contamination par le VIH mais également par toutes les autres infections sexuellement transmissibles, les co-infections par plusieurs souches virales différentes du VIH augmentant le risque d'échec virologique, les co-infections hépatites B et C, *etc.* Alors que l'OMS espère mettre fin au SIDA dans le monde d'ici 2030, de nombreux progrès sur de multiples fronts seront nécessaires en France et dans le monde notamment en matière de liberté et droits des femmes.

Enfin, on peut s'interroger également sur une notion moins développée lorsqu'on parle du VIH. Les recherches phylogénétiques ont démontré que toutes les transmissions inter-espèce du VIH-1 et VIH-2 confondus ayant abouti à un nouveau groupe ou type circulant (soit treize au total) s'étalent sur une centaine d'année environ. À ce rythme, devons-nous craindre l'émergence d'un nouveau groupe ? Qu'en serait-il d'un VIH-3 plus virulent que les précédents et pour lequel les thérapeutiques actuelles seraient inefficaces ? Et surtout, quels moyens sont mis en œuvre afin d'éviter de nouvelles transmissions inter-espèces ?

Références bibliographiques

- [1] « Pneumocystis Pneumonia --- Los Angeles ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/june_5.htm. [Consulté le: 16-mai-2017].
- [2] H. J. A. Fleury, *Virologie humaine*. Paris: Masson, 2002.
- [3] P. Berche et R. Dorniol, *Une histoire des microbes*. 2007.
- [4] L. Etienne et M. Peeters, « Origine du VIH, une réussite émergente », *Virologie*, vol. 14, n° 3, p. 171-184, mai 2010.
- [5] « La découverte du virus du sida en 1983 », *Institut Pasteur*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/espace-presse/documents-presse/la-recherche-sur-le-vihsida-l-institut-pasteur/la-decouverte-du-virus-du-sida-en-1983>. [Consulté le: 01-mars-2016].
- [6] F. Barré-Sinoussi *et al.*, « Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS) », *Science*, vol. 220, n° 4599, p. 868-871, mai 1983.
- [7] S. Wain-Hobson, P. Sonigo, O. Danos, S. Cole, et M. Alizon, « Nucleotide sequence of the AIDS virus, LAV », *Cell*, vol. 40, n° 1, p. 9-17, janv. 1985.
- [8] F. Clavel *et al.*, « Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS », *Science*, vol. 233, n° 4761, p. 343-346, juill. 1986.
- [9] M. Guyader, M. Emerman, P. Sonigo, F. Clavel, L. Montagnier, et M. Alizon, « Genome organization and transactivation of the human immunodeficiency virus type 2 », *Nature*, vol. 326, n° 6114, p. 662-669, avr. 1987.
- [10] R. V. Henrickson *et al.*, « Epidemic of acquired immunodeficiency in rhesus monkeys », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 1, n° 8321, p. 388-390, févr. 1983.
- [11] M. D. Daniel *et al.*, « Isolation of T-cell tropic HTLV-III-like retrovirus from macaques », *Science*, vol. 228, n° 4704, p. 1201-1204, juin 1985.
- [12] L. J. Lowenstine *et al.*, « Seroepidemiologic survey of captive Old-World primates for antibodies to human and simian retroviruses, and isolation of a lentivirus from sooty mangabeys (*Cercocebus atys*) », *Int. J. Cancer*, vol. 38, n° 4, p. 563-574, oct. 1986.
- [13] M. Peeters et M.-L. Chaix, « Origine et diversité génétique du virus de l'immunodéficience humaine : d'où vient-il, où va-t-il ? », *Virologie*, vol. 17, n° 3, p. 119-131, mai 2013.
- [14] B. Visseaux, F. Damond, S. Matheron, D. Descamps, et C. Charpentier, « Hiv-2 molecular epidemiology », *Infect. Genet. Evol. J. Mol. Epidemiol. Evol. Genet. Infect. Dis.*, vol. 46, p. 233-240, déc. 2016.
- [15] M. Archambaud, D. Clavé, J. Grosjean, et C. Pasquier, *Bactériologie et virologie pratique*. Bruxelles: De Boeck, 2011.
- [16] « La prévention des risques de contamination en milieu de soins ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.arcat-sante.org/a/publi/infectionVIH/8prevent.html>. [Consulté le: 21-août-2017].

- [17] « Chiffrer les risques lors d'une exposition au VIH ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.catie.ca/fr/pdm/ete-2012/chiffrer-les-risques-lors-dune-exposition-vih>. [Consulté le: 18-août-2017].
- [18] « Rapport Morlat (2013).pdf ». .
- [19] « AIDS data 2016 - 2016-AIDS-data_en.pdf ». .
- [20] « AIDS by the numbers, AIDS is not over, but it can be - AIDS-by-the-numbers-2016_en.pdf ». .
- [21] « Les chiffres mondiaux du VIH: des progrès et des défis | Vih.org ». [En ligne]. Disponible sur: <http://vih.org/20170721/chiffres-mondiaux-du-vih-progres-et-defis/139489>. [Consulté le: 17-août-2017].
- [22] « Les chiffres 2016 du VIH en France | Vih.org ». [En ligne]. Disponible sur: <http://vih.org/20161129/chiffres-2016-du-vih-en-france/138787>. [Consulté le: 07-août-2017].
- [23] « PREVAGAY 2015 : Une prévalence toujours élevée chez les HSH en France, y compris les plus jeunes | Vih.org ». [En ligne]. Disponible sur: <http://vih.org/20170719/prevagay-2015-prevalence-toujours-elevee-chez-hsh-en-france-y-compris-plus-jeunes/139482>. [Consulté le: 17-août-2017].
- [24] « Retroviridae - Reverse Transcribing DNA and RNA Viruses - Reverse Transcribing DNA and RNA Viruses (2011) - International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) », *International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)*. [En ligne]. Disponible sur: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/reverse-transcribing-dna-and-rna-viruses-2011/w/rt_viruses/161/retroviridae. [Consulté le: 22-août-2017].
- [25] « The Big Picture Book of Viruses - Baltimore Listing ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.virology.net/Big_Virology/BVFamilyGroup.html#VI. [Consulté le: 22-août-2017].
- [26] « HIV Circulating Recombinant Forms (CRFs) ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/CRFs/CRFs.html>. [Consulté le: 12-juill-2017].
- [27] « HIV Sequence Database: Nomenclature Overview ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HelpDocs/subtypes-more.html>. [Consulté le: 13-juill-2017].
- [28] « ViralZone: Human immunodeficiency virus 1 ». [En ligne]. Disponible sur: http://viralzone.expasy.org/viralzone/all_by_species/7.html. [Consulté le: 21-avr-2017].
- [29] « Lymphocyte (généralités) - Vulgaris Médical ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/lymphocyte-generalites>. [Consulté le: 23-août-2017].
- [30] « Entertainment - Home Page ». [En ligne]. Disponible sur: <https://web.stanford.edu/group/virus/retro/2005gongishmail/HIV.html>. [Consulté le: 24-août-2017].

- [31] G. Li et E. D. Clercq, « HIV Genome-Wide Protein Associations: a Review of 30 Years of Research », *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, vol. 80, n° 3, p. 679-731, janv. 2016.
- [32] T. Wilk *et al.*, « Organization of Immature Human Immunodeficiency Virus Type 1 », *J. Virol.*, vol. 75, n° 2, p. 759-771, janv. 2001.
- [33] A. C. van der Kuyl et B. Berkhout, « The biased nucleotide composition of the HIV genome: a constant factor in a highly variable virus », *Retrovirology*, vol. 9, p. 92, nov. 2012.
- [34] W. I. Sundquist et H.-G. Kräusslich, « HIV-1 Assembly, Budding, and Maturation », *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 2, n° 7, juill. 2012.
- [35] L. Lu, F. Yu, L. Cai, A. K. Debnath, et S. Jiang, « Development of Small-molecule HIV Entry Inhibitors Specifically Targeting gp120 or gp41 », *Curr. Top. Med. Chem.*, vol. 16, n° 10, p. 1074-1090, 2016.
- [36] J. G. Levin, M. Mitra, A. Mascarenhas, et K. Musier-Forsyth, « Role of HIV-1 nucleocapsid protein in HIV-1 reverse transcription », *RNA Biol.*, vol. 7, n° 6, p. 754-774, 2010.
- [37] B. Chen, « HIV Capsid Assembly, Mechanism, and Structure », *Biochemistry (Mosc.)*, vol. 55, n° 18, p. 2539-2552, mai 2016.
- [38] F. Caccuri, S. Marsico, S. Fiorentini, A. Caruso, et C. Giagulli, « HIV-1 Matrix Protein p17 and its Receptors », *Curr. Drug Targets*, vol. 17, n° 1, p. 23-32, 2016.
- [39] S. Fiorentini, E. Marini, S. Caracciolo, et A. Caruso, « Functions of the HIV-1 matrix protein p17 », *New Microbiol.*, vol. 29, n° 1, p. 1-10, janv. 2006.
- [40] J.-F. Mouscadet, L. Tchertanov, et E. Deprez, « Structures et rôles de l'intégrase du VIH dans le cycle viral », *Virologie*, vol. 11, n° 3, p. 143-152, déc. 2007.
- [41] Z. Lv, Y. Chu, et Y. Wang, « HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity », *HIVAIDS Auckl. NZ*, vol. 7, p. 95-104, avr. 2015.
- [42] A. Bagashev et B. E. Sawaya, « Roles and functions of HIV-1 Tat protein in the CNS: an overview », *Virol. J.*, vol. 10, p. 358, déc. 2013.
- [43] A. T. Das, A. Harwig, et B. Berkhout, « The HIV-1 Tat Protein Has a Versatile Role in Activating Viral Transcription ▽ », *J. Virol.*, vol. 85, n° 18, p. 9506-9516, sept. 2011.
- [44] Y. R. Musinova, E. V. Sheval, C. Dib, D. Germini, et Y. S. Vassetzky, « Functional roles of HIV-1 Tat protein in the nucleus », *Cell. Mol. Life Sci. CMLS*, vol. 73, n° 3, p. 589-601, févr. 2016.
- [45] J. W. Rausch et S. F. J. Le Grice, « HIV Rev Assembly on the Rev Response Element (RRE): A Structural Perspective », *Viruses*, vol. 7, n° 6, p. 3053-3075, juin 2015.
- [46] T. Vercruyse et D. Daelemans, « HIV-1 Rev multimerization: mechanism and insights », *Curr. HIV Res.*, vol. 11, n° 8, p. 623-634, déc. 2013.
- [47] I. P. O'Carroll *et al.*, « Contributions of individual domains to function of the HIV-1 Rev response element », *J. Virol.*, août 2017.

- [48] Y. Feng, T. T. Baig, R. P. Love, et L. Chelico, « Suppression of APOBEC3-mediated restriction of HIV-1 by Vif », *Front. Microbiol.*, vol. 5, août 2014.
- [49] A. Andrew et K. Strebel, « HIV-1 Accessory Proteins: Vpu and Vif », *Methods Mol. Biol. Clifton NJ*, vol. 1087, p. 135-158, 2014.
- [50] J. D. Salter, G. A. Morales, et H. C. Smith, « Structural insights for HIV-1 therapeutic strategies targeting Vif », *Trends Biochem. Sci.*, vol. 39, n° 9, p. 373-380, sept. 2014.
- [51] M. E. González, « The HIV-1 Vpr Protein: A Multifaceted Target for Therapeutic Intervention », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 18, n° 1, janv. 2017.
- [52] M. E. González, « Vpu Protein: The Viroporin Encoded by HIV-1 », *Viruses*, vol. 7, n° 8, p. 4352-4368, août 2015.
- [53] N. Roy, G. Pacini, C. Berlioz-Torrent, et K. Janvier, « Mechanisms underlying HIV-1 Vpu-mediated viral egress », *Front. Microbiol.*, vol. 5, mai 2014.
- [54] F. Barin, « La *tetherin*, une protéine cellulaire qui empêche le relargage cellulaire du VIH-1, est inhibée par la protéine Vpu », *Virologie*, vol. 12, n° 2, p. 146-147, juin 2008.
- [55] L. Abraham et O. T. Fackler, « HIV-1 Nef: a multifaceted modulator of T cell receptor signaling », *Cell Commun. Signal. CCS*, vol. 10, p. 39, déc. 2012.
- [56] C. Felli, O. Vincentini, M. Silano, et A. Masotti, « HIV-1 Nef Signaling in Intestinal Mucosa Epithelium Suggests the Existence of an Active Inter-kingdom Crosstalk Mediated by Exosomes », *Front. Microbiol.*, vol. 8, juin 2017.
- [57] N. Laguette, S. Benichou, et S. Basmaciogullari, « Effet de la protéine régulatrice Nef sur le pouvoir infectieux du virus de l'immunodéficience humaine », *Virologie*, vol. 12, n° 6, p. 439-451, nov. 2008.
- [58] A. Rosa *et al.*, « HIV-1 Nef promotes infection by excluding SERINC5 from virion incorporation », *Nature*, vol. 526, n° 7572, p. 212-217, oct. 2015.
- [59] S. M. Sugden, M. G. Bego, T. N. Q. Pham, et É. A. Cohen, « Remodeling of the Host Cell Plasma Membrane by HIV-1 Nef and Vpu: A Strategy to Ensure Viral Fitness and Persistence », *Viruses*, vol. 8, n° 3, mars 2016.
- [60] B. Trautz *et al.*, « The Antagonism of HIV-1 Nef to SERINC5 Particle Infectivity Restriction Involves the Counteraction of Virion-Associated Pools of the Restriction Factor », *J. Virol.*, vol. 90, n° 23, p. 10915-10927, nov. 2016.
- [61] P. Mohammadi *et al.*, « 24 Hours in the Life of HIV-1 in a T Cell Line », *PLOS Pathog.*, vol. 9, n° 1, p. e1003161, janv. 2013.
- [62] J. M. Murray, A. D. Kelleher, et D. A. Cooper, « Timing of the Components of the HIV Life Cycle in Productively Infected CD4+ T Cells in a Population of HIV-Infected Individuals ▽ », *J. Virol.*, vol. 85, n° 20, p. 10798-10805, oct. 2011.
- [63] N. Arhel et P. Charneau, « Devenir du génome VIH-1 : du transport intracellulaire jusqu'à l'intégration », *Virologie*, vol. 13, n° 2, p. 5-13, mai 2009.
- [64] N. J. Arhel *et al.*, « HIV-1 DNA Flap formation promotes uncoating of the pre-integration complex at the nuclear pore », *EMBO J.*, vol. 26, n° 12, p. 3025-3037, juin 2007.

- [65] G. Jacquot et S. Benichou, « Import nucléaire du matériel génétique du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 », *Virologie*, vol. 10, n° 1, p. 43-53, janv. 2006.
- [66] R. Craigie, « The molecular biology of HIV integrase », *Future Virol.*, vol. 7, n° 7, p. 679-686, juill. 2012.
- [67] « VIH (infection par le) - La maladie - VIDAL Evidal ». [En ligne]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/recos/details/1783/vih_infection_par_le/la_maladie. [Consulté le: 03-janv-2018].
- [68] E. Pilly, O. Épaulard, R. Le Berre, P. Tattevin, et Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France), *Maladies infectieuses et tropicales*. 2017.
- [69] « U.S. Agency for International Development ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.usaid.gov/>. [Consulté le: 03-janv-2018].
- [70] « VIH (infection par le) - Prise en charge - VIDAL Evidal ». [En ligne]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/recos/details/1783/vih_infection_par_le/prise_en_charge. [Consulté le: 03-janv-2018].
- [71] « Classification Vidal - VIDAL Evidal ». [En ligne]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/classifications/vidal.html>. [Consulté le: 29-nov-2017].
- [72] E. Pilly, O. Épaulard, R. Le Berre, P. Tattevin, et Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France), *ECN.Pilly: [maladies infectieuses et tropicales : préparation ECN, tous les items d'infectiologie]*. 2017.
- [73] J. Bressy, « Prise en charge du VIH - Recommandations du groupe d'experts », *Conseil national du sida et des hépatites virales*, 27-nov-2017. .
- [74] J. Bressy, « Prise en charge du VIH - Recommandations du groupe d'experts », *Conseil national du sida et des hépatites virales*, 27-nov-2017. .
- [75] J.-F. Mouscadet, L. Tchertanov, et E. Deprez, « Structures et rôles de l'intégrase du VIH dans le cycle viral », *Virologie*, vol. 11, n° 3, p. 143-152, déc. 2007.
- [76] D. A. Patel *et al.*, « 48-Week Efficacy and Safety of Dolutegravir Relative to Commonly Used Third Agents in Treatment-Naive HIV-1-Infected Patients: A Systematic Review and Network Meta-Analysis », *PLoS ONE*, vol. 9, n° 9, sept. 2014.
- [77] F. Raffi, S. Esser, G. Nunnari, I. Pérez-Valero, et L. Waters, « Switching regimens in virologically suppressed HIV-1-infected patients: evidence base and rationale for integrase strand transfer inhibitor (INSTI)-containing regimens », *HIV Med.*, vol. 17 Suppl 5, p. 3-16, oct. 2016.
- [78] P. Messiaen, A. M. J. Wensing, A. Fun, M. Nijhuis, N. Brusselaers, et L. Vandekerckhove, « Clinical use of HIV integrase inhibitors: a systematic review and meta-analysis », *PloS One*, vol. 8, n° 1, p. e52562, 2013.



- [79] « Efficacy and Tolerability of Integrase Inhibitors in Antiretroviral-Naive Patients. - PubMed - NCBI ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26450805>. [Consulté le: 04-janv-2018].
- [80] « Investigational HIV integrase inhibitors in phase I and phase II clinical trials. - PubMed - NCBI ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28956664>. [Consulté le: 27-oct-2017].
- [81] E. Thierry, E. Deprez, et O. Delelis, « Different Pathways Leading to Integrase Inhibitors Resistance », *Front. Microbiol.*, vol. 7, 2017.
- [82] K. Anstett, B. Brenner, T. Mesplede, et M. A. Wainberg, « HIV drug resistance against strand transfer integrase inhibitors », *Retrovirology*, vol. 14, juin 2017.
- [83] Pubchem, « Raltegravir ». [En ligne]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54671008>. [Consulté le: 27-oct-2017].
- [84] M. I. Blonk *et al.*, « Raltegravir in HIV-1-Infected Pregnant Women: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 61, n° 5, p. 809-816, sept. 2015.
- [85] P. Dorosz, D. Vital Durand, et C. Le Jeune, *Guide pratique des médicaments*. 2018.
- [86] « VIH (infection par le) - Prise en charge - VIDAL Evidal ». [En ligne]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/recos/details/1783/vih_infection_par_le/prise_en_charge. [Consulté le: 03-janv-2018].
- [87] Pubchem, « Elvitegravir ». [En ligne]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5277135>. [Consulté le: 03-janv-2018].
- [88] Pubchem, « Dolutegravir ». [En ligne]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54726191>. [Consulté le: 03-janv-2018].
- [89] « TIVICAY 50 mg cp pellic - VIDAL Evidal ». [En ligne]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/tivicay_50_mg_cp_pellic-138702-posologie_et_mode_d_administration.html. [Consulté le: 16-janv-2018].
- [90] « TRIUMEQ 50 mg/600 mg/300 mg cp pellic - VIDAL Evidal ». [En ligne]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/triumeq_50_mg_600_mg_300_mg_cp_pellic-147310-effets_indesirables.html. [Consulté le: 16-janv-2018].
- [91] D. E. Dow et J. A. Bartlett, « Dolutegravir, the Second-Generation of Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTIs) for the Treatment of HIV », *Infect. Dis. Ther.*, vol. 3, n° 2, p. 83-102, déc. 2014.
- [92] Pubchem, « Cabotegravir ». [En ligne]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54713659>. [Consulté le: 03-janv-2018].
- [93] T. Zhou *et al.*, « Creation of a nanoformulated cabotegravir prodrug with improved antiretroviral profiles », *Biomaterials*, vol. 151, p. 53-65, janv. 2018.

- [94] C. Trezza, S. L. Ford, W. Spreen, R. Pan, et S. Piscitelli, « Formulation and pharmacology of long-acting cabotegravir », *Curr. Opin. HIV Aids*, vol. 10, n° 4, p. 239-245, juill. 2015.
- [95] D. A. Margolis *et al.*, « Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial », *The Lancet*, vol. 390, n° 10101, p. 1499-1510, sept. 2017.
- [96] Pubchem, « Bictegravir ». [En ligne]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/90311989>. [Consulté le: 03-janv-2018].
- [97] J. Gallant *et al.*, « Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial », *The Lancet*, vol. 390, n° 10107, p. 2063-2072, nov. 2017.
- [98] « CLINICAL PHARMACOLOGY OF THE HIV INTEGRASE STRAND TRANSFER INHIBITOR BICTEGRAVIR | CROI Conference ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.croiconference.org/sessions/clinical-pharmacology-hiv-integrase-strand-transfer-inhibitor-bictegravir>. [Consulté le: 16-janv-2018].
- [99] P. E. Sax *et al.*, « Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380–1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial », *The Lancet*, vol. 390, n° 10107, p. 2073-2082, nov. 2017.
- [100] Pubchem, « BI 224436 ». [En ligne]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/66561902>. [Consulté le: 03-janv-2018].
- [101] L. D. Fader *et al.*, « Discovery of BI 224436, a Noncatalytic Site Integrase Inhibitor (NCINI) of HIV-1 », *ACS Med. Chem. Lett.*, vol. 5, n° 4, p. 422-427, janv. 2014.
- [102] C. Fenwick *et al.*, « Preclinical Profile of BI 224436, a Novel HIV-1 Non-Catalytic-Site Integrase Inhibitor », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 58, n° 6, p. 3233-3244, juin 2014.
- [103] N. Neamati, Éd., *HIV-1 integrase: mechanism and inhibitor design*. Hoboken, N.J: Wiley, 2011.



Annexes

Annexe 1. Classification des molécules antivirales utilisées dans le traitement du VIH-1.....	121
Annexe 2. Spécialités utilisées dans le traitement du VIH-1 disponibles en France	123



Annexe 1. Classification des molécules antivirales utilisées dans le traitement du VIH-1

<u>CLASSE THÉRAPEUTIQUE</u>	<u>MOLÉCULE</u>
Inhibiteurs nucléosidiques de la réverse transcriptase	Abacavir Didanosine Zalcitabine Lamivudine Stavudine Zidovudine Emtricitabine
Inhibiteurs nucléotidiques de la réverse transcriptase	Ténofovir disoproxil fumarate Ténofovir alafenamide
Inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase	Efavirenz Névirapine Etravirine Ralpivirine
Inhibiteurs de protéase	Indinavir Ritonavir Saquinavir Lopinavir Atazanavir Nelfinavir Fosamprénavir Tipranavir Darunavir

Inhibiteur de fusion	Enfuvirtide
Inhibiteur d'intégrase	Raltégravir Dolutégravir Elvitégravir
Antagoniste des récepteurs CCR5	Maraviroc



Annexe 2. Spécialités utilisées dans le traitement du VIH-1 disponibles en France

<u>MOLECULE(S)</u>	<u>NOM DE COMMERCIALISATION</u>
Abacavir	<p>ZIAGEN® 20mg/mL solution buvable ZIAGEN® 300mg comprimé pelliculé</p>
Didanosine	<p>VIDEX® 25mg comprimé à croquer/dispersible VIDEX® 100mg comprimé à croquer/dispersible VIDEX® 125mg gélule gastrorésistante VIDEX® 200mg gélule gastrorésistante VIDEX® 250mg gélule gastrorésistante VIDEX® 400mg gélule gastrorésistante VIDEX® 2g poudre pour solution buvable</p>
Lamivudine	<p>EPIVIR® 10mg/mL solution buvable EPIVIR® 150mg comprimé pelliculé EPIVIR® 300mg comprimé pelliculé</p> <p>LAMIVUDINE MYLAN 150mg comprimé pelliculé sécable LAMIVUDINE MYLAN 300mg comprimé pelliculé</p>
Stavudine	<p>ZERIT® 20mg gélule ZERIT® 30mg gélule ZERIT® 40mg gélule</p> <p>ZERIT® 200mg poudre pour solution buvable</p>



<p>Ténofovir disoproxil</p>	<p>VIREAD® 123mg comprimé pelliculé VIREAD® 163mg comprimé pelliculé VIREAD® 204mg comprimé pelliculé VIREAD® 245mg comprimé pelliculé VIREAD® 33mg/g granulé</p> <p>TENOFOVIR DISOPROXIL BIOGARAN 245mg comprimé pelliculé TENOFOVIR DISOPROXIL EG 245mg comprimé pelliculé TENOFOVIR DISOPROXIL MYLAN 245mg comprimé pelliculé TENOFOVIR DISOPROXIL ZENTIVA 245mg comprimé pelliculé TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA 245mg comprimé pelliculé</p>
<p>Ténofovir disoproxil + emtricitabine</p>	<p>TRUVADA 200 mg/245 mg comprimé pelliculé</p> <p>EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL ZENTIVA 200mg/245mg comprimé pelliculé</p> <p>EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA 200mg/245mg comprimé pelliculé</p> <p>EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL MYLAN 200mg/245mg comprimé pelliculé</p> <p>EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL KRKA D.D. 200mg/245mg comprimé pelliculé</p> <p>EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL EG 200mg/245mg comprimé pelliculé EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL BIOGARAN 200mg/245mg comprimé pelliculé</p>
<p>Zidovudine</p>	<p>RETROVIR® 10mg/mL solution à diluer pour perfusion RETROVIR® 100mg gélule RETROVIR® 100mg/10mL solution buvable RETROVIR® 250mg gélule</p>



<p>Zidovudine + lamivudine</p>	<p>COMBIVIR® 150mg/300mg comprimé pelliculé</p> <p>LAMIVUDINE/ZIDOVDINE CRISTERS 150 mg/300 mg comprimé pelliculé sécable</p> <p>LAMIVUDINE/ZIDOVDINE MYLAN 150 mg/300 mg comprimé pelliculé sécable</p> <p>LAMIVUDINE/ZIDOVDINE TEVA 150 mg/300 mg comprimé pelliculé sécable</p>
<p>Zidovudine + lamivudine + abacavir</p>	<p>TRIZIVIR® 300mg/150mg/300mg comprimé pelliculé</p>
<p>Emtricitabine</p>	<p>EMTRIVA® 10mg/mL solution buvable</p> <p>EMTRIVA® 200mg gélule</p>
<p>Abacavir + lamivudine</p>	<p>KIVEXA 600mg/300mg comprimé pelliculé</p> <p>ABACAVIR/LAMIVUDINE TEVA 600 mg/300 mg comprimé pelliculé</p> <p>ABACAVIR/LAMIVUDINE SANDOZ 600 mg/300 mg comprimé pelliculé</p> <p>ABACAVIR/LAMIVUDINE MYLAN PHARMA 600 mg/300 mg comprimé pelliculé</p> <p>ABACAVIR/LAMIVUDINE BIOGARAN 600 mg/300 mg comprimé pelliculé</p>
<p>Efavirenz</p>	<p>SUSTIVA® 50mg gélule</p> <p>SUSTIVA® 100mg gélule</p> <p>SUSTIVA® 200mg gélule</p> <p>SUSTIVA® 600mg comprimé pelliculé</p> <p>EFAVIRENZ CRISTERS 600mg comprimé pelliculé</p>

Efavirenz (suite)	<p>EFAVIRENZ MYLAN 600mg comprimé pelliculé</p> <p>EFAVIRENZ SANDOZ 600mg comprimé pelliculé sécable</p> <p>EFAVIRENZ TEVA 600mg comprimé pelliculé</p>
Névirapine	<p>VIRAMUNE® 100mg comprimé à libération prolongée</p> <p>VIRAMUNE® 200mg comprimé</p> <p>VIRAMUNE® 400mg comprimé à libération prolongée</p> <p>VIRAMUNE® 50mg/5mL suspension buvable</p> <p>NEVIRAPINE ARROW LAB 200 mg comprimé</p> <p>NEVIRAPINE CRISTERS 200 mg comprimé</p> <p>NEVIRAPINE MYLAN 200 mg comprimé</p> <p>NEVIRAPINE SANDOZ 200 mg comprimé</p> <p>NEVIRAPINE TEVA 400 mg comprimé à libération prolongée</p>
Etravirine	<p>INTELENCE® 25 mg comprimé</p> <p>INTELENCE® 100 mg comprimé</p> <p>INTELENCE® 200 mg comprimé</p>
Rilpivirine	<p>EDURANT® 25mg comprimé pelliculé</p>
Indinavir	<p>CRIVIXAN® 200mg gélule</p> <p>CRIVIXAN® 400mg gélule</p>
Ritonavir	<p>NORVIR® 100mg comprimé pelliculé</p> <p>NORVIR® 100mg poudre pour suspension buvable</p>

Saquinavir	<p>INVIRASE® 200mg gélule</p> <p>INVIRASE® 500mg comprimé pelliculé</p>
Lopinavir + ritonavir	<p>KALETRA® 80mg/20mg/mL solution buvable</p> <p>KALETRA® 100mg/25mg comprimé pelliculé</p> <p>KALETRA® 200mg/50mg comprimé pelliculé</p>
Atazanavir	<p>REYATAZ® 150mg gélule</p> <p>REYATAZ® 200mg gélule</p> <p>REYATAZ® 300mg gélule</p>
Fosamprénavir	<p>TELZIR® 50mg/mL suspension buvable</p> <p>TELZIR® 700mg comprimé pelliculé</p>
Tipranavir	<p>APTIVUS® 100mg/mL solution buvable</p> <p>APTIVUS® 250mg capsule molle</p>
Darunavir	<p>PREZISTA® 100mg/mL suspension buvable</p> <p>PREZISTA® 75mg comprimé pelliculé</p> <p>PREZISTA® 150mg comprimé pelliculé</p> <p>PREZISTA® 400mg comprimé pelliculé</p> <p>PREZISTA® 600mg comprimé pelliculé</p> <p>PREZISTA® 800mg comprimé pelliculé</p>
Enfuvirtide	<p>FUZEON® 90 mg/ml poudre pour solution injectable</p>

Raltégravir potassique	ISENTRESS® 25mg comprimé à croquer ISENTRESS® 100mg comprimé à croquer ISENTRESS® 100mg granulé pour suspension buvable ISENTRESS® 400mg comprimé pelliculé
Dolutégravir	TIVICAY® 10mg comprimé pelliculé TIVICAY® 25mg comprimé pelliculé TIVICAY® 50mg comprimé pelliculé
Maraviroc	CELENTRI® 150mg comprimé pelliculé CELENTRI® 300mg comprimé pelliculé
Emtricitabine + ténofovir disoproxil + efavirenz	ATRIPLA® 600mg/200mg/245mg comprimé pelliculé
Emtricitabine + ténofovir disoproxil + rilpivirine	EVIPLERA® 200mg/25mg/245mg comprimé pelliculé
Abacavir + lamivudine + dolutégravir	TRIUMEQ® 50mg/600mg/300mg comprimé pelliculé

Emtricitabine + ténofovir alafénamide + elvitégravir + cobicistat	GENVOYA® 150mg/150mg/200mg/10mg comprimé pelliculé STRIBILD® 150mg/150mg/200mg/245mg comprimé pelliculé
Emtricitabine + ténofovir alafénamide	DESCOVY® 200mg/10mg comprimé pelliculé DESCOVY® 200mg/25mg comprimé pelliculé
Emtricitabine + rilpivirine + ténofovir alafénamide	ODEFSEY® 200 mg/25 mg/25 mg comprimé pelliculé
<i>Prochainement</i>	
Dolutégravir + rilpivirine	JULUCA® 50mg/25mg
Darunavir + cobicistat + emtricitabine + ténofovir alafénamide	SYMTUZA® 800mg/150mg/200mg/10mg comprimé pelliculé

Serment de Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté 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, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les 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.

Les inhibiteurs d'intégrase dans le traitement du Virus de l'Immunodéficience Humaine de type 1

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) découvert en 1983 résulte d'une transmission inter-espèce entre le singe et l'homme. Ce rétrovirus cible les cellules CD4+ dans lesquelles il intègre son ADN afin de se reproduire. Pour lutter contre ce virus, les inhibiteurs d'intégrase représentent depuis quelques années une nouvelle approche thérapeutique. Ils sont relativement bien tolérés sur le plan des effets indésirables et leur succès virologique est comparable voir supérieur aux classes précédentes. Actuellement, on dénombre deux classes d'inhibiteurs d'intégrase : les inhibiteurs de transfert de brin (INSTI) et les inhibiteurs d'intégrase de site non catalytique (NCINI) en développement. Les INSTIs agissent sur l'étape d'intégration en empêchant l'intégrase de transférer le brin d'ADN viral dans le génome de la cellule hôte. Le raltégravir (RAL) et l'elvitégravir (EVG) furent les premiers INSTIs de première génération à être commercialisés. Leur barrière génétique à la résistance faible obligeant à créer un INSTI de seconde génération : le dolutégravir (DTG). Actuellement, deux INSTI de seconde génération sont en essai clinique : le cabotégravir (CAB) et le bictégravir (BIC). Le CAB, présente une longue demi-vie, ce qui laisse envisager sa commercialisation sous forme injectable à libération prolongée. À ces deux molécules s'ajoute le premier NCINI en essai clinique : la molécule BI-224436. Cette classe inhibe l'intégrase de l'ADN viral en empêchant l'interaction entre l'intégrase et le facteur LEDGF/p75.

Mots-clés : VIH, inhibiteurs d'intégrase, cabotégravir, INSTI, NCINI

Discipline : virologie

Auteur : NEEL Sébastien

Faculté de Pharmacie de Limoges – Année universitaire 2017-2018

Integrase inhibitors in HIV-1 treatment

The immunodeficiency virus (HIV), discovered in 1983 results from an interspecies transmission between humans and monkeys. This retrovirus targets CD4+ cells in which it integrates its DNA in order to replicate. In the fight against HIV, integrase inhibitors represent a new therapeutic approach to HIV-1 in recent years. Their side effects are well tolerated and their virologic success is same or higher than previous classes. Currently, there are two classes of integrase inhibitors : integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) and non catalytic integrase inhibitors (NCINIs) in development. The INSTIs act on the integration step by impairing the integration of viral DNA into the host DNA. Raltegravir (RAL) and elvitegravir (EVG) was the first INSTI of first generation to be developed. Their low genetic barrier to resistance forcing the creation of an INSTI of second generation : dolutegravir (DTG). Two second generation INSTIs are currently in clinical trial : cabotegravir (CAB) and bicitegravir (BIC). CAB has a long half-life, which lets consider his commercialization as a long-acting injectable nanosuspension. Added to these two molecules is the first NCINI in clinical trial : BI-224436. This class inhibits the integration of viral DNA by impairing factor LEDGF/p75-integrase interaction.

Keywords : HIV, integrase inhibitors, cabotegravir, INSTI, NCINI

Subject : Virology

