

# Fiche d'information : Inhibiteurs de l'intégrase

## ***Inhibiteurs de l'intégrase***

- Les inhibiteurs de l'intégrase forment une nouvelle classe de médicaments pour le traitement de l'infection par le VIH/SIDA. Leur mode d'action consiste à inhiber l'insertion de l'ADN viral (code génétique) dans l'ADN humain<sup>1</sup>.
- Les premiers travaux de recherche sur l'intégrase ont été publiés en 1994 dans la revue *Science* par des chercheurs du *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK)* du *National Institutes of Health (NIH)*<sup>3</sup>.
- En 1995, le NIH a parrainé la première conférence sur l'enzyme intégrase du VIH au cours de laquelle des scientifiques internationaux ont fait des présentations sur tous les aspects de ce domaine de recherche<sup>4</sup>.
- La réplication du VIH ne peut s'effectuer qu'à l'intérieur des cellules humaines. Le cycle de réplication commence par l'infection d'une cellule hôte et se termine par la libération de particules matures de VIH. Les nouvelles particules matures de VIH peuvent infecter une autre cellule à l'intérieur de laquelle elles amorcent un nouveau cycle de réplication. Ainsi, le virus peut se répandre rapidement dans tout l'organisme humain. Le cycle de réplication du VIH et le rôle de l'intégrase sont décrits ci-dessous :

L'intégrase est l'une de trois enzymes du VIH – transcriptase inverse, protéase et intégrase – nécessaires à la reproduction du virus<sup>4</sup>. Ces trois enzymes agissent à des étapes distinctes du cycle de réplication du VIH.

- Après s'être fixé et fusionné avec la cellule hôte, le VIH utilise l'enzyme transcriptase inverse pour transcrire les instructions codées dans l'ARN viral simple brin afin de créer une copie d'ADN viral double brin, que la cellule hôte peut décoder pour produire de nouveaux virus<sup>5-7</sup>.
- L'ADN viral est transporté dans le noyau cellulaire où il est inséré, ou intégré, dans l'ADN de la cellule hôte par l'enzyme intégrase<sup>2</sup>.
- Il faut d'abord que l'ADN viral s'intègre dans l'ADN de la cellule hôte au moyen de l'intégrase et que la cellule soit activée pour que la machinerie cellulaire puisse utiliser l'ADN viral afin de produire les éléments nécessaires à l'assemblage de nouvelles particules de VIH. La troisième enzyme du VIH, la protéase, agit comme des ciseaux pour modeler les éléments d'assemblage afin qu'ils puissent s'imbriquer correctement et former des virus capables de propager l'infection à d'autres cellules<sup>8</sup>.

- En empêchant l'intégrase d'exercer sa fonction essentielle, on limite la capacité du VIH à se répliquer et à infecter d'autres cellules<sup>1,2</sup>.
- En raison de son mode d'action inédit, un inhibiteur de l'intégrase agit sur des isolats de VIH (souches ou formes particulières de VIH) résistants aux inhibiteurs de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase<sup>2</sup>.
  - Une résistance aux antirétroviraux actuels chez les patients pré-traités a été notée dans de nombreuses études internationales<sup>12,13</sup>. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré que la résistance du VIH est un problème de santé publique qui prend de l'ampleur. C'est pourquoi l'OMS s'est associée à l'*International AIDS Society (IAS)* en vue de mettre sur pied le *Global HIV Drug Resistance Surveillance Network* pour dépister les nouveaux schémas de résistance aux antirétroviraux dans les pays en voie de développement et les pays industrialisés<sup>14</sup>.

-30-

#### Références

1. National electronic Library of Medicines, « Phase III data on investigational integrase inhibitor raltegravir (Raltegravir) for treatment experienced HIV patients », [en ligne], <http://www.nelm.nhs.uk/Record%20Viewing/vR.aspx?id=577785>, consulté le 21 juin 2007.
2. Grinsztejn, B., Nguyen, B.Y., Katlama, C. et coll., « Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial », *Lancet*, 369, le 14 avril 2007, p. 1261-1269.
3. Dyda, F., Hickman, A.B., Jenkins, T.M. et coll., « Crystal structure of the catalytic domain of HIV-1 integrase: similarity to other polynucleotidyl transferases », *Science*, 266(5193), décembre 1994, p. 1981-1986.
4. TheBody.com, « Bottom of the Ninth: With Two Down And Integrase On Deck, AIDS Research Team Hopes For a Hit--Or Will It Be 'Three Up, Three Down? », [en ligne], <http://www.thebody.com/content/art1505.html>, consulté le 30 avril 2007.
5. Ben-Artzi, H., Zeelon, E., Gorecki, M. et coll., « Double-stranded RNA-dependent RNase activity associated with human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase », *Proc Natl Acad Sci USA*, 89, 1992, p. 927-931.
6. Tarrago-Litvak, L. et coll., « The reverse transcriptase of HIV-1: from enzymology to therapeutic intervention », *The FASEB Journal*, 8, 1994, p. 497-503.
7. Pieribone, D., « The Body. The HIV Lifecycle », hiver 1998/1999, [en ligne], <http://www.thebody.com/content/art1505.html>, consulté le 11 mai 2007.
8. Aidsmeds.com., « Protease Inhibitors », [en ligne], [http://www.aidsmeds.com/archive/PIs\\_1068.shtml](http://www.aidsmeds.com/archive/PIs_1068.shtml), consulté le 11 mai 2007.
9. AVERT.org., « Approved Antiretroviral Drugs », [en ligne], <http://www.avert.org/drugs-table.htm>, consulté le 6 juillet 2007.
10. Briz, Veronica et coll., « HIV entry inhibitors: mechanisms of action and resistance pathways », *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 57(4), 2006, p. 619-627.
11. Greenberg, Michael et coll., « Resistance to enfuvirtide, the first HIV fusion inhibitor », *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 54(2), 2004, p. 333-340.
12. Richman, D., Morton, S., Wrin, T. et coll., « The prevalence of antiretroviral drug resistance in the United States », *AIDS*, 18, 2004, p. 1393-1401.
13. Scott, P., Arnold, E., Evans, B. et coll., « Surveillance of HIV antiretroviral drug resistance in treated individuals in England: 1998-2000 », *J Antimicrob Chemother*, 53, 2004, p. 469-473.
14. Organisation mondiale de la santé, « The Global HIV Drug Resistance Surveillance Network », [en ligne], <http://www.who.int/drugresistance/hivaids/network/en/index.html>, consulté le 5 juillet 2007.