

la molécule du mois : le lénacapavir

publié le 23.03.26 | par [janet iwasa](#)

un médicament puissant à action prolongée qui cible la capsid du vih.

l'épidémie de sida, qui a débuté au début des années 1980, est causée par [le virus de l'immunodéficience humaine \(vih\)](#), un rétrovirus qui attaque le système immunitaire. bien qu'il n'existe actuellement aucun remède contre le vih, [un traitement antirétroviral](#) pris de manière régulière peut supprimer la réplication virale, empêchant ainsi la progression de la maladie, ainsi que sa transmission, et permettant aux personnes séropositives de mener une vie longue et en bonne santé. cependant, le respect d'un traitement médicamenteux quotidien strict et à vie peut représenter une contrainte pour de nombreuses personnes vivant avec le vih, et tout manquement dans la prise régulière du traitement peut entraîner une prolifération virale et permettre la transmission du virus. si le nombre de nouvelles infections par le vih a considérablement diminué depuis son pic dans les années 1990, l'épidémie de sida persiste à l'échelle mondiale, avec environ 1,3 million de nouvelles infections par le vih estimées en 2024.

1. la découverte d'un médicament qui cible la capsid

pendant des décennies, le développement de médicaments contre le vih s'est concentré sur les enzymes virales comme [la transcriptase inverse](#), [la protéase](#) et [l'intégrase](#), ou sur les protéines structurales à la surface du virus, comme [la protéine d'enveloppe](#). [la protéine ca\[1\]](#), qui s'auto-assemble pour former une capsid protéique conique autour du génome viral [\[1\]](#), n'était généralement pas considérée comme une cible d'intérêt pour des médicaments. cependant, à partir de la fin des années 1990, un nombre croissant d'études scientifiques menées par des chercheurs spécialisés dans le vih ont décrit la structure de la protéine ca ainsi que celle de la capsid et ont montré que la réplication virale dépendait de l'intégrité de cette dernière [\[2\]](#). ces découvertes ont convaincu une équipe des laboratoires gilead sciences de lancer un programme visant à découvrir et à développer un médicament ciblant la capsid, dans le but de compléter les thérapies antirétrovirales existantes.

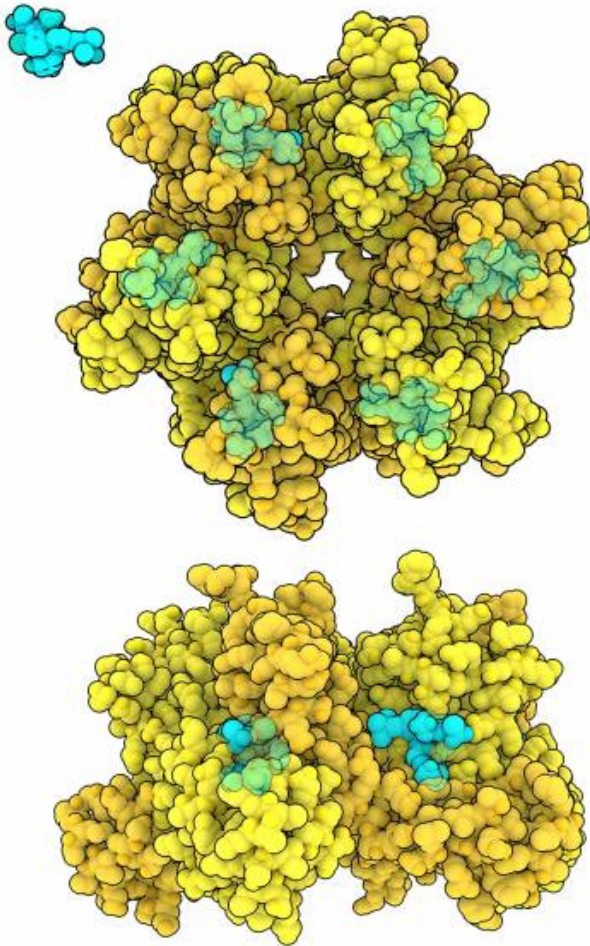


figure 1 - fixation du lénacapavir entre deux monomères ca de la capsid du vih

le lénacapavir (représenté en cyan) se lie dans une poche entre les monomères de protéines ca d'un hexamère de capsid du vih (représentés en jaune, entrée pdb [6v2f](#)).

auteur(s)/autrice(s) : janet iwasa et rcsb pdb licence : [cc-by](#) source : [rcsb pdb](#)

au cours des dix années suivantes, les scientifiques des laboratoires gilead sciences ont conçu, modifié et testé des milliers de composés se liant à la capsid afin d'optimiser le potentiel thérapeutique, la stabilité et la biodisponibilité du médicament (certains de ces composés sont présentés dans la section *le développement du lénacapavir* ci-après) [3]. le résultat final a été le lénacapavir, un médicament novateur par son mécanisme d'action, car ciblant la capsid virale. il a été approuvé pour le traitement du vih multirésistant en 2022 et pour la prophylaxie pré-exposition (prep) en 2025 [4]. l'efficacité remarquablement grande et la longue demi-vie du lénacapavir dans l'organisme permettent une administration sous forme d'injection deux fois par an, ce qui améliore considérablement l'observance du traitement par rapport aux traitements antirétroviraux oraux quotidiens [5a].

comme le montre la figure 1, le lénacapavir se lie à l'interface entre deux sous-unités ca adjacentes (entrée de la base de données des protéines (pdb) [6v2f](#)) [5b]. des études ont montré que le lénacapavir est capable de perturber différentes étapes du cycle de vie du vih, notamment en affectant l'importation du virus dans le noyau et l'intégration de l'adn viral dans le génome de l'hôte, ainsi que l'assemblage et la maturation des virus nouvellement formés.

2. la fracturation de la capsid

des études structurales ont apporté de nouvelles informations sur le mécanisme d'action unique du lénacapavir. à l'aide de la cryotomographie électronique, les chercheurs ont découvert que le traitement des capsides intactes du vih avec du lénacapavir entraîne leur rupture, celle-ci se produisant d'abord dans les zones de la capsid présentant le

plus haut niveau de courbure [6a]. les parois des capsides traitées au lénacavir se sont aplaties au début de l'expérience, puis se sont fragmentées. ce processus est illustré dans l'animation visible en figure 2, créée par rachel torrez en collaboration avec owen pornillos (université de l'utah). l'animation a été créée à partir des entrées pdb [9pry](#) et [9y7j](#) ainsi que de leurs modèles correspondants dans la banque de données de microscopie électronique (em), [emd-71816](#) et [emd-72657](#).



une étude plus approfondie des hexamères voisins dans les capsides ciblées a révélé que la liaison du lénacavir induit une petite rotation entre deux hexamères, ce qui les déstabilise. ces changements se produisent à des endroits distants du site initial de liaison du lénacavir, ce qui démontre que le médicament agit de manière allostérique [6b]. les chercheurs supposent que la liaison du lénacavir induit une contrainte mécanique sur le réseau cristallin de la capside et que, à mesure que davantage de molécules de lénacavir se lient, la contrainte s'accumule jusqu'à ce que la capside se rompe, perturbant ainsi la réplication virale. la rupture prématurée de la capside conduit probablement à l'activation de la réponse immunitaire innée et à l'élimination du virus.

3. le développement du lénacavir

les scientifiques du laboratoire gilead sciences ont testé de nombreux composés avant de découvrir le lénacavir. vous pouvez examiner de plus près quelques-uns des composés qui ont été synthétisés, dont les structures ont été caractérisées et qui ont contribué à optimiser la structure chimique du lénacavir en vous rendant sur [la page de l'article d'origine \(en anglais\)](#), et en cliquant sur l'onglet jsmol de la section *exploring the structure*. ce dernier permet d'observer le composé 6 (entrée pdb [9pgs](#)), le composé 12 (entrée pdb [9pgt](#)), le composé 24 (entrée pdb [9pgv](#)), le composé 40 (entrée pdb [9pgu](#)) et le lénacavir (entrée pdb [6v2f](#)).

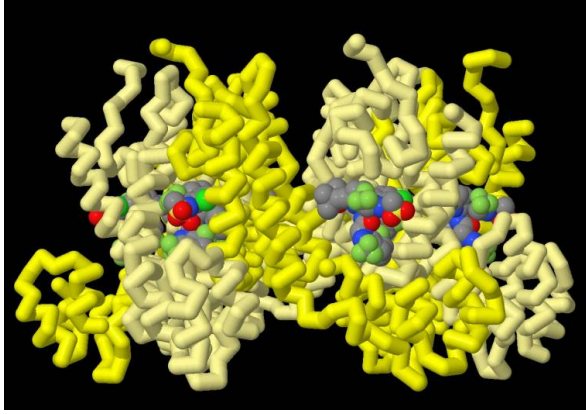


figure 2 - fixation du
lénacavir entre des protéines
ca de la capsid du vih
fixation du lénacavir (dont
les atomes sont représentés
sous forme de sphères
colorées) sur les protéines
ca de la capsid du vih (dont les
hélices α sont représentées
bâtonnets jaune et beige clair).

auteur(s)/autrice(s) : janet
iwasa et rcsb pdb licence : [cc-
by](#) source : [rcsb pdb](#)

4. pour aller plus loin

1. vous pouvez explorer d'autres [contenus liés au vih et au sida](#) sur le site [pdb-101](#).
2. vous pouvez examiner de plus près la [structure de la capsid du vih](#) dans un ancien article de la molécule du mois et [construire un modèle en papier](#) de celle-ci.
3. découvrez une [illustration d'une cellule infectée par le vih](#) par david goodsell.
4. découvrez le mode d'action des différentes classes d'antiviraux à travers une [animation](#) disponible sur le site [pdb-101](#).

ce texte correspond à la traduction par cédric bordi de l'article [molecule of the month : lenacapavir \[7\]](#) écrit par janet iwasa en mars 2026 sur le site [pdb-101](#), le portail éducatif de la base de données sur les protéines (pdb). la note de bas de page est un ajout du traducteur.

AUTEUR(S)/AUTRICE(S)

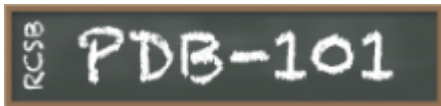
[janet iwasa](#)

janet iwasa est professeure assistante au département de biochimie de l'université de l'utah (états-unis). elle est spécialiste de la création d'images et d'animations permettant de rendre compte des processus biologiques.

LICENCE DU TEXTE DE L'ARTICLE



PARTENAIRE(S)



cet article est publié en partenariat avec le site [pdb-101](#), le portail éducatif de la base de données sur les protéines (pdb).

[pdb-101](#)

notes

1

la protéine de capsid ca est aussi connue sous le nom de p24.

bibliographie

1

pornillos, o. ., ganser-pornillos, b. k., kelly, b. n., hua, y. ., whitby, f. g., stout, d. ., ... yeager, m. . (2009). x-ray structures of the hexameric building block of the hiv capsid. *cell*, 137, 1282-1292. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2009.04.063> (original work published 2026)

2

von schwedler, u. k., stray, k. m., garrus, j. e., & sundquist, w. i. (2003). functional surfaces of the human immunodeficiency virus type 1 capsid protein. *journal of virology*, 77, 5439-5450. <http://doi.org/10.1128/jvi.77.9.5439-5450.2003> (original work published 2026)

3

bester, s. m., wei, g. ., zhao, h. ., adu-ampratwum, d. ., iqbal, n. ., courouble, v. v., ... kvaratskhelia, m. . (2020). structural and mechanistic bases for a potent hiv-1 capsid inhibitor. *science*, 370, 360-364. <http://doi.org/10.1126/science.abb4808> (original work published 2026)

4

canales, e. ., tse, w. ., schroeder, s. d., chou, c.-h. ., liu, q. ., zhang, j. ., ... link, j. o. (2025). discovery of lenacapavir: first-in-class twice-yearly capsid inhibitor for hiv-1 treatment and pre-exposure prophylaxis. *journal of medicinal chemistry*, 68, 21072-21094. <http://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5c01625> (original work published 2026)

5

a
b

link, j. o., rhee, m. s., tse, w. c., zheng, j. ., somoza, j. r., rowe, w. ., ... cihlar, t. .
(2020). clinical targeting of hiv capsid protein with a long-acting small molecule.
nature, 584, 614-618. <http://doi.org/10.1038/s41586-020-2443-1> (original work
published 2026)

6

a
b

santos, n. f. d., lewis, j. a., hansen, m. ., pereira, m. j., christensen, d. e., sundquist,
w. i., ... pornillos, o. . (2026). lenacapavir allosterically remodels the hiv-1 capsid.
bioRxiv, 2026-01. consulté à l'adresse
<https://www.biorxiv.org/content/10.64898/2026.01.05.697065.abstract>

7

iwasa, j. . (2026). lenacapavir. *rscb protein data bank*.
http://doi.org/10.2210/rcsb_pdb/mom_2026_3 (original work published 2026)