



Le but de SIDABLOG est d'exposer, par des lettres d'informations bimensuelles, les résultats de travaux scientifiques publiés récemment dans les revues internationales les plus importantes.

Prévoir la résistance aux médicaments antiviraux

Les traitements antirétroviraux (ARV) permettent de contenir l'infection chez le patient en limitant la quantité de virus circulant et donc capables d'infecter de nouvelles cellules cibles¹ du VIH. Pourtant, ces drogues se heurtent à des résistances qui les rendent peu à peu inefficaces. Qui plus est, ces résistances sont transmissibles d'une personne à une autre par contamination et empêchent alors l'utilisation de ces drogues chez ces nouveaux patients. Ce phénomène rapide et massif doit cependant être limité pour ne pas compromettre la lutte à grande échelle contre le virus. On vient de construire un modèle qui permet d'anticiper certaines résistances.

Les traitements antirétroviraux

Le VIH possède trois enzymes propres, la reverse transcriptase ou RT, l'intégrase et la protéase, trois outils nécessaires à sa réplication. Puisqu'elles lui sont propres, on prend peu de risques en s'y attaquant. Plus précisément, la RT a pour rôle de copier le génome viral (ARN) en ADN, une fois entré dans la cellule. Cet ADN pourra alors s'incorporer dans le génome cellulaire sous l'action de l'intégrase. Il servira aussi de modèle pour la production des protéines du virus qui seront transformées sous l'action de la protéase en protéines fonctionnelles. Ces enzymes, associées à de nouvelles copies du génome viral, seront emportées dans les virus produits en vue de nouveaux cycles d'infection.

La plupart des traitements ARV agissent sur ces protéines. Ils peuvent être regroupés en 3 grandes classes suivant leur mode d'action :

- les NRTIs, ou Nucléosides Inhibiteurs de la RT, vont s'incorporer dans l'ADN sans possibilité d'élongation de la chaîne.
- les NNRTIs, ou Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la RT, se fixent sur les sites actifs de la RT. Ils ne s'incorporent pas dans la chaîne mais bloquent l'enzyme qui ne peut plus opérer.
- les PIs, ou Inhibiteurs de Protéases, bloquent la maturation des protéines virales, processus indispensable à l'obtention de virus infectieux.

D'autres ARV développés récemment ont une action sur l'intégrase ou empêchent l'entrée du virus dans la cellule.

Dès l'apparition des premiers traitements², des résistances ont commencé à émerger sous l'effet de mutations des souches virales sélectionnées par le milieu (**Figure 1**). Ainsi, un traitement administré à un malade permet de lutter efficacement contre toutes les souches du VIH présentes dans son organisme mais reste sans effet sur une ou un petit nombre de souches qui ont muté et échappent ainsi au traitement.

Certes, c'est là le problème commun de tout traitement ARV, mais le VIH se distingue par une capacité à muter particulièrement efficace.

Ce traitement permet donc la sélection de souches qui lui sont résistantes et qui pourront être transmises à une autre personne par contamination. La personne nouvellement contaminée par une souche mutante sera déjà porteuse³ de résistances à un traitement qui aurait pu l'aider à limiter l'infection.

¹ Les Lymphocytes et les Macrophages essentiellement.

² Dès février 1985 avec l'AZT

³ Bien que n'ayant pas été traitée.

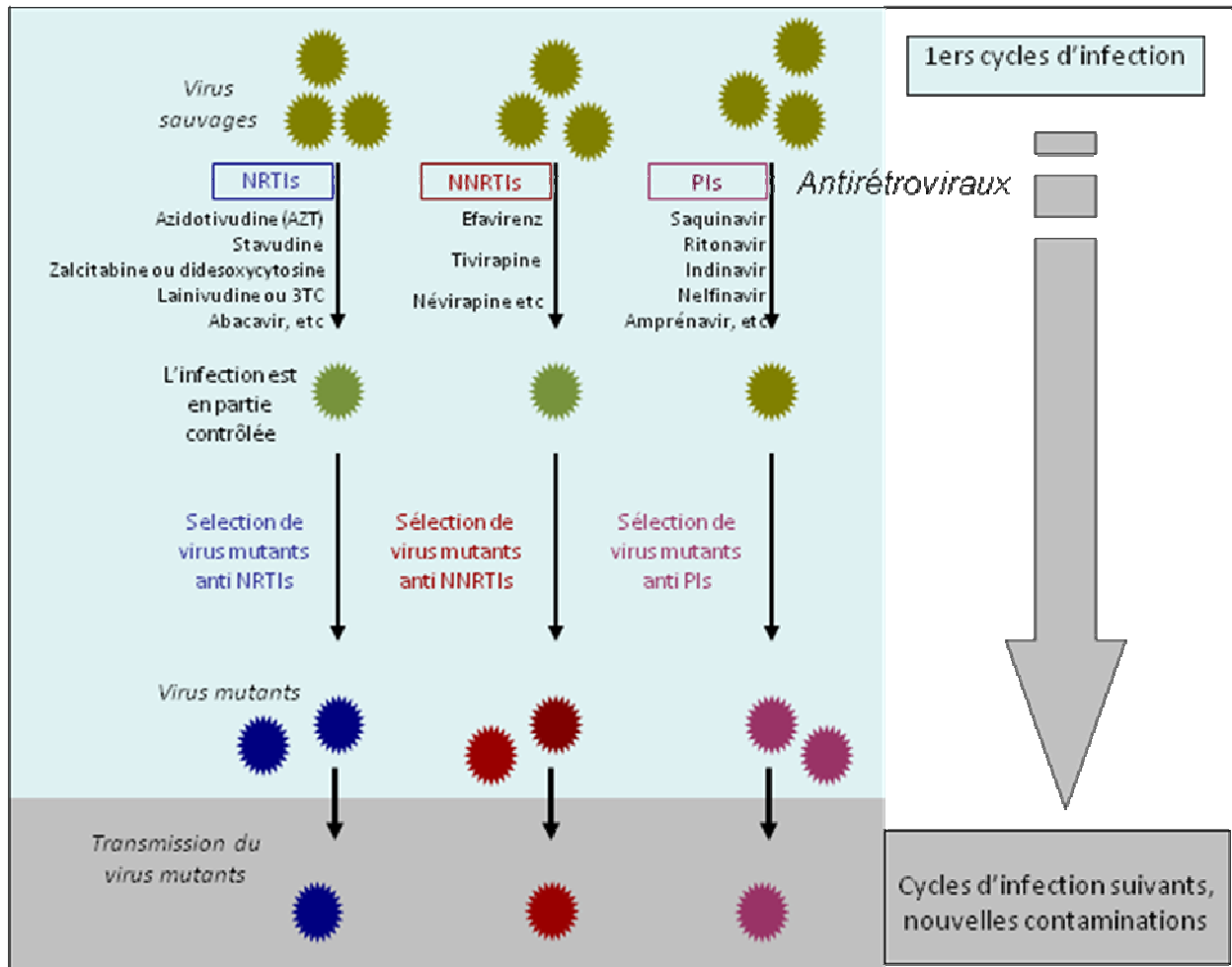


Figure 1 : Les trois grandes familles d'antirétroviraux : les NRTIs, les NNRTIs et les PIs.

Méthode de recherche

Afin de déterminer l'importance de ce phénomène et son évolution possible sur les contaminations, des chercheurs⁴ ont élaboré un modèle prenant en compte la transmission des résistances aux ARV dans le cadre de contaminations simples et multiples⁵. En effet, tous les modèles disponibles jusqu'à présent prenaient en compte des transmissions uniques de résistance. Le nouveau modèle aborde donc, à l'aide de classifications et d'arbres de régression, la transmission dans sa complexité.

Les chercheurs se sont appuyés sur des données collectées pour la ville de San Francisco⁶ et ont choisi de les appliquer à leur modèle. Ils ont ainsi établi l'histoire évolutive des résistances aux ARV. Puis ils ont déterminé les facteurs immunologiques, virologiques et thérapeutiques, cruciaux dans l'augmentation des résistances. Ceci a finalement permis l'utilisation du modèle pour prédire les évolutions futures du système.

⁴ Robert J. Smith, Justin T. Okano, James S. Kahn, Erin N. Bodine, Sally Blower. Evolutionary Dynamics of Complex Networks of HIV Drug-Resistant Strains: The Case of San Francisco. Science, 14 January 2010.

⁵ De 1 à 3 résistances présentes dans différents virus ou simultanément dans un seul et même virus.

⁶ Les données concernent une transmission du VIH entre hommes.

Résultats

L'histoire évolutive des ARV à San Francisco entre 1987 et 2008 comprend 4 périodes différentes en fonction des classes d'ARV reçus. La **Figure 2** indique l'apparition et la transmission massive d'une résistance à l'AZT (NRTI la plus employée à l'époque) durant la première période. La transmission de cette résistance diminue progressivement pour laisser place à d'autres résistances apparues au cours de la 3^{ème} période de traitements caractérisée par l'apparition des trithérapies (voir notamment la courbe verte).

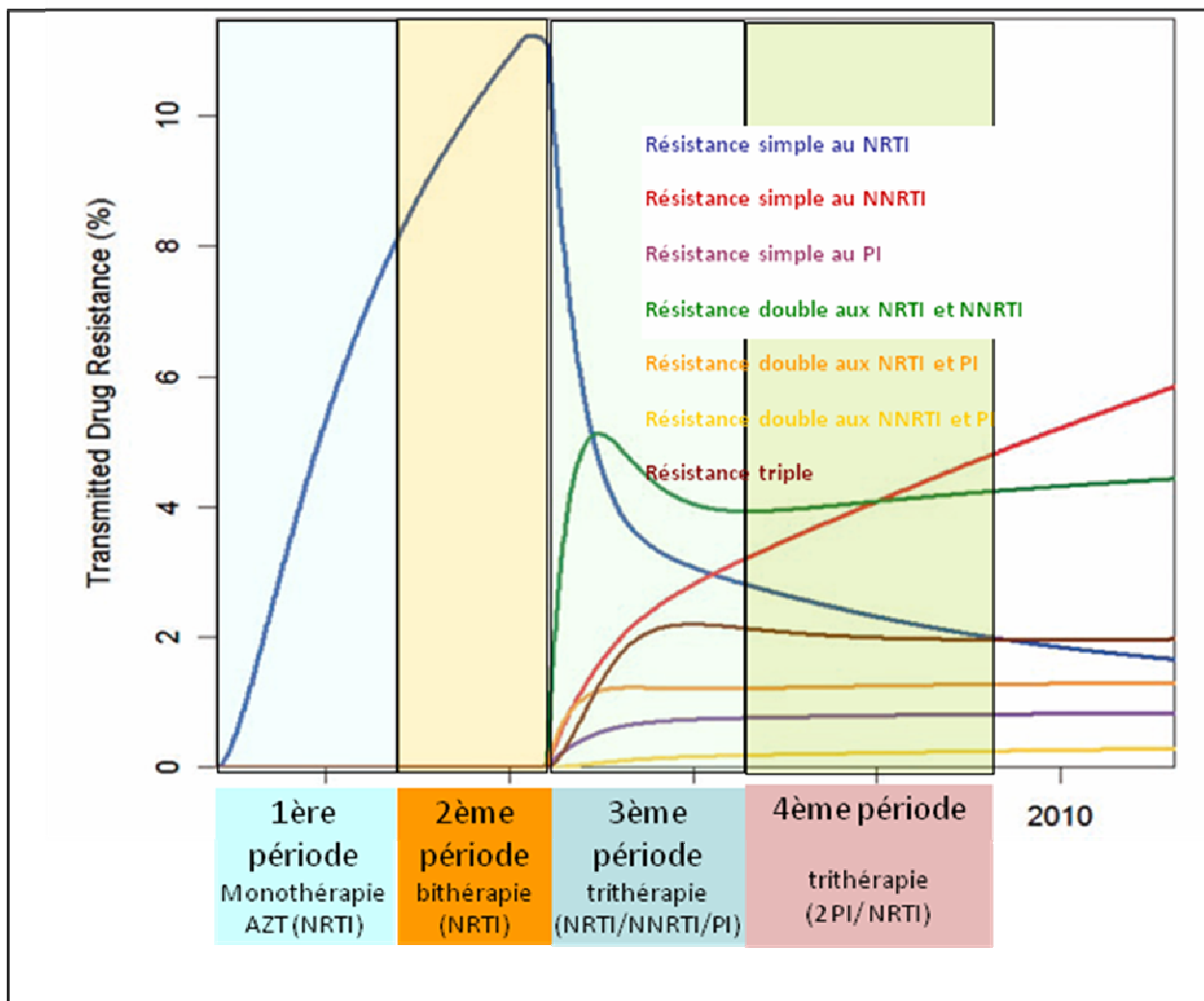


Figure 2 : Résistances aux antirétroviraux entre 1987 et 2008 à San Francisco.

En cohérence avec des travaux menés par d'autres équipes et en relation avec la transmission des résistances, les chercheurs ont déterminé le pouvoir infectieux⁷ des souches (**Figure 3**). Elle est bien meilleure pour des virus sauvages que pour des virus résistants aux ARV. Des souches portant des résistances simples se transmettent avec plus d'efficacité que des souches portant des résistances multiples.

⁷ Avec un effet notable sur leur transmissibilité.

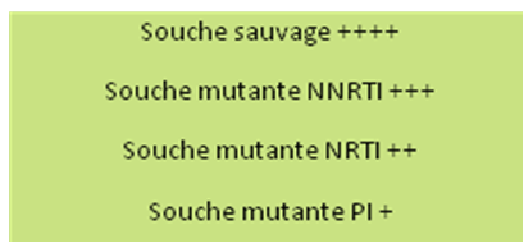


Figure 3 : Pouvoir infectieux des souches virales.

Par analogie, les auteurs ont pu déterminer que les résistances aux drogues transmises représentent 8 à 22 % des contaminations dans certains pays développés⁸, compte tenu que 60 % des souches virales ont une capacité à se reproduire supérieure ou égale à un⁹, c'est-à-dire que leur nombre ne peut qu'augmenter. Il faut comprendre que les traitements, en plus d'un effet direct sur le patient, ont un effet indirect qui se traduit à large échelle par l'apparition des résistances : il peut compromettre à long terme l'éradication virale.

Ainsi, les résultats des chercheurs indiquent que les NNRTIs pourraient constituer dans les 5 prochaines années les traitements induisant la plus grande source de résistances transmises (courbe rouge, **figure 2**). Or, ces antiviraux sont aujourd'hui couramment administrés en trithérapies dans les pays émergents.

C'est pourquoi cette étude est utile pour déterminer les programmes de traitements à venir sur San Francisco, mais permet également de prévoir dès aujourd'hui les transmissions des résistances dans le monde. Ce modèle contribuera de manière décisive¹⁰ aux stratégies antirétrovirales. Dans ce type de thérapie, il faut non seulement tenir compte de chaque patient mais de l'ensemble des patients présents et à venir. La lutte efficace contre le virus suppose une vue d'ensemble.

⁸ Les études ont été menées essentiellement avec des souches de type B courantes dans les pays du Nord. Ces conclusions semblent généralisables quant aux règles de transmission des résistances en fonction des classes thérapeutiques aux souches C et aux autres souches virales (voir Lettre d'actualité *Sidablog* du 27/11/2009, rapport bi-annuel de l'ONUSIDA).

⁹ Autrement dit, cela représente la capacité du virus à se perpétuer dans le temps.

¹⁰ Sachant que nous n'en découvrirons les conséquences sur notre capacité à contenir la pandémie (ou épidémie généralisée) que dans quelques années.