



*Le but de SIDABLOG est d'exposer, par le biais de lettres d'informations bimensuelles accessibles à tous, le contenu d'articles scientifiques récemment publiés dans les plus importantes revues internationales.*

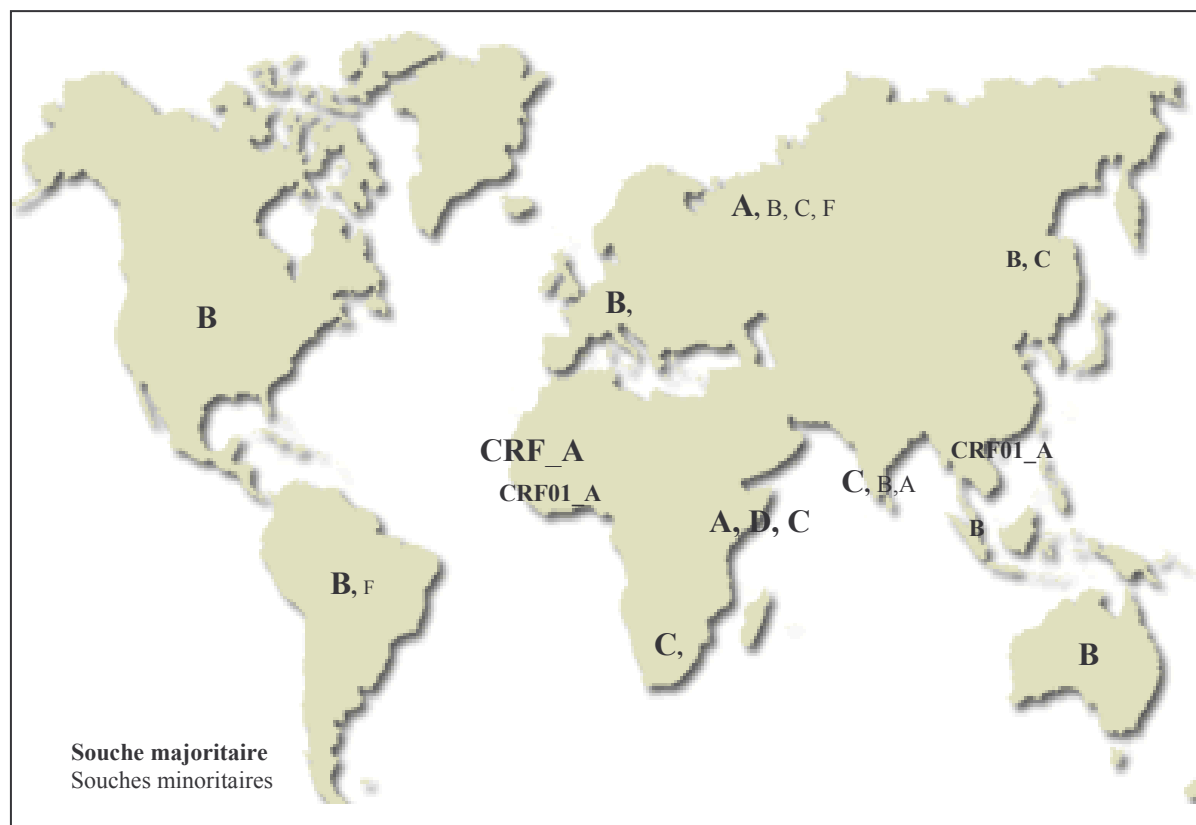
## Revue d'articles scientifiques

### Les VIHs évoluent-ils tous au même rythme ?

La conception d'un vaccin contre le VIH se heurte à sa grande capacité de mutation. Au cours de la réplication du VIH, de nombreuses erreurs apparaissent ce qui explique la variété des virus. Parmi les différents types, on doit cependant distinguer différents rythmes d'évolution.

Comment les gènes évoluent-ils ? Le génome humain possède des contrôles réguliers qui permettent une réplication quasi-exacte. En revanche, pour le VIH, ces contrôles n'existent pas : l'enzyme virale de réplication (la reverse transcriptase) induit de nombreuses erreurs qui ne sont pas réparées. De plus, le VIH se multiplie extrêmement rapidement. On observe alors un grand nombre de mutations au sein de son génome qui persistent et s'accumulent. Certaines lui sont même profitables car elles lui permettent de résister au système immunitaire.

Actuellement, on distingue 4 groupes M, N, O et P. Le plus important, le groupe M, responsable de la pandémie, est lui-même subdivisé en 9 sous-types : A, B, C, D, F, G, H, J et K. lorsque ces derniers se joignent, ils forment de nouveaux virus dits recombinants. On en dénombre aujourd'hui 43 formes. Ces différents sous-types sont différemment répartis dans le monde géographique.



On ignore encore beaucoup de choses sur les taux d'évolution des différents sous-types, c'est-à-dire sur leur vitesse de mutation. Les taux d'évolution peuvent être le reflet soit d'une pression sélective de l'hôte par son système immunitaire, soit de la vitesse de sa réplication. Lorsque le virus est agressé par le système immunitaire, il peut survivre en mutant. La pression sélective introduit donc des mutations dans le génome viral qui modifieront ses propriétés. Elle s'exprime dans le taux de mutations non synonyme (dN). La vitesse de réplication se mesure quant à elle par le taux de substitution synonyme (dS), c'est-à-dire de mutations « muettes » qui ne modifient pas les propriétés du virus.

Des chercheurs ont comparé les évolutions des différents sous-types. Ils montrent ainsi que leur taux d'évolution varient : par exemple, les groupes G et CRF02-AG révèlent les taux de substitution les plus élevés. Ces taux de mutation s'expliquent à la fois par des propriétés biologiques du virus et la pression sélective immunitaire contre lui. De plus, le sous-type D possède les taux dN et dS les plus faibles. Mais est-ce qu'un faible taux d'évolution suffit à expliquer les caractéristiques du virus ?

Ces résultats suggèrent des différences de propriétés biologiques entre les sous-types, et cela particulièrement en ce qui concerne leur vitesse de réplication, leur taux de mutation, et la pression sélective. En s'appuyant sur ces données, on pourra sans doute mieux comprendre la diversité génétique du virus et parvenir ainsi à de meilleures stratégies de vaccination.

**Quantifying differences in the tempo of HIV-1 subtype evolution.** Abecasis AB, Vandamme AM, Lemey P. *J Virol.* 2009 Sep 30.

### **Près de 50% des personnes infectées sont traitées**

Les antirétroviraux ont des effets nettement positifs pour les personnes infectées. Même si ces traitements ne permettent pas une guérison totale, les patients vivent mieux et leur espérance de vie augmente.

Un rapport de l'OMS (Organisation Mondiale pour la Santé), UNAIDS, et de l'UNICEF révèle qu'à la fin de l'année 2008, plus de la moitié des personnes infectées, adultes ou d'enfants, n'a pas accès aux traitements. La plupart se trouve dans les pays en voie de développement. Néanmoins, l'accès aux soins progresse et cela grâce à l'OMS qui vise un accès universel aux antirétroviraux.

En effet, l'année dernière, 39% d'enfants malades supplémentaires ont accédé aux soins, et le nombre de femmes enceintes traitées a augmenté de 50%, ce qui empêche la transmission à l'enfant. Dans les pays en voie de développement, comme en Amérique latine, en Afrique du sud ou de l'ouest, cette hausse est spectaculaire.

Cependant, ce progrès n'est pas jugé suffisant par les autorités qui le souhaiteraient plus rapide et plus important. Rappelons que le virus continue de se propager plus vite que l'on ne peut soigner de patient en dépit de cet effort.

Ainsi l'accès aux soins des personnes en ayant le plus besoin demeure un enjeu majeur.

**Access to antiretrovirals among people with HIV in poorer nations approaches 50%.** Zarocostas J. *BMJ.* 2009 Sep 30;339:b4002.

### **Séropositifs en bonne santé : les vertus d'un bon suivi**

Grâce aux traitements le SIDA est devenu une maladie chronique. Les personnes traitées doivent prendre des médicaments tout au long de leur vie. Si elles suivent correctement les prescriptions, non seulement elles augmentent leur espérance de vie, mais elles peuvent aussi mieux tolérer les oublis éventuels.

Le suivi d'une maladie chronique constitue en effet une contrainte à plusieurs niveaux : d'une part à cause des effets secondaires et d'autre part, parce qu'une discipline thérapeutique est nécessaire. Ainsi, ces traitements ne sont pas toujours pris de manière parfaitement régulière.

Dans le cas du SIDA, ces oublis sont un problème majeur : ne pas prendre son médicament peut conduire à l'augmentation de la quantité de virus et, par voie de conséquence, l'apparition de résistances. L'émergence de virus résistants est en effet liée à des mutations dues le plus souvent à des concentrations trop basses d'antirétroviraux. Aujourd'hui les antirétroviraux sont plus puissants qu'auparavant. Les patients sont donc protégés plus longtemps, même en cas d'oubli. Le seuil de discipline exigé pour réaliser la suppression virale a nettement diminué : il est désormais de 70% pour être efficace.

En se fondant là-dessus, des chercheurs ont voulu tester une hypothèse : si les patients respectent les ordonnances suffisamment longtemps, le virus reste en petite quantité dans le sang (50 copies/ml). L'impact de l'oubli des médicaments est fortement réduit.

A quoi ressemble un patient discipliné ? Dans l'étude, il s'agit de patients chez lesquels le virus est peu présent depuis longtemps et chez lesquels on trouve une forte quantité de lymphocytes T CD4+. Sociologiquement on les trouve principalement au sein de l'ethnie blanche caucasienne. Au contraire, les patients moins disciplinés sont parfois ceux qui consomment des drogues dures.

Les auteurs ont donc montré que pour des patients qui prennent au moins la moitié de leur traitement, la probabilité que le virus se multiplie diminue avec la durée du bon suivi médicamenteux antérieur. En effet, pour le groupe ayant une adhésion de 75 à 89% au traitement, l'échec virologique est estimé à 31% après une période d'efficacité d'un mois alors qu'il n'est que de 6% après une période de 12 mois.

Adhérence au traitement Après la période d'adhérence totale aux médicaments	Pourcentage de l'échec virologique Après 12 mois d'adhérence totale
0% à 49%	24%
50% à 74%	2%
75% à 89%	6%
90% à 100%	1%

L'adhérence au traitement a donc un double effet : elle permet d'un part d'obtenir une longue suppression virale et d'autre part d'atténuer les effets d'oublis éventuels de médicaments.

**The risk of virologic failure decreases with duration of HIV suppression, at greater than 50% adherence to antiretroviral therapy.** Rosenblum M, Deeks SG, van der Laan M, Bangsberg DR. *PLoS One*. 2009 Sep 29;4(9):e7196.

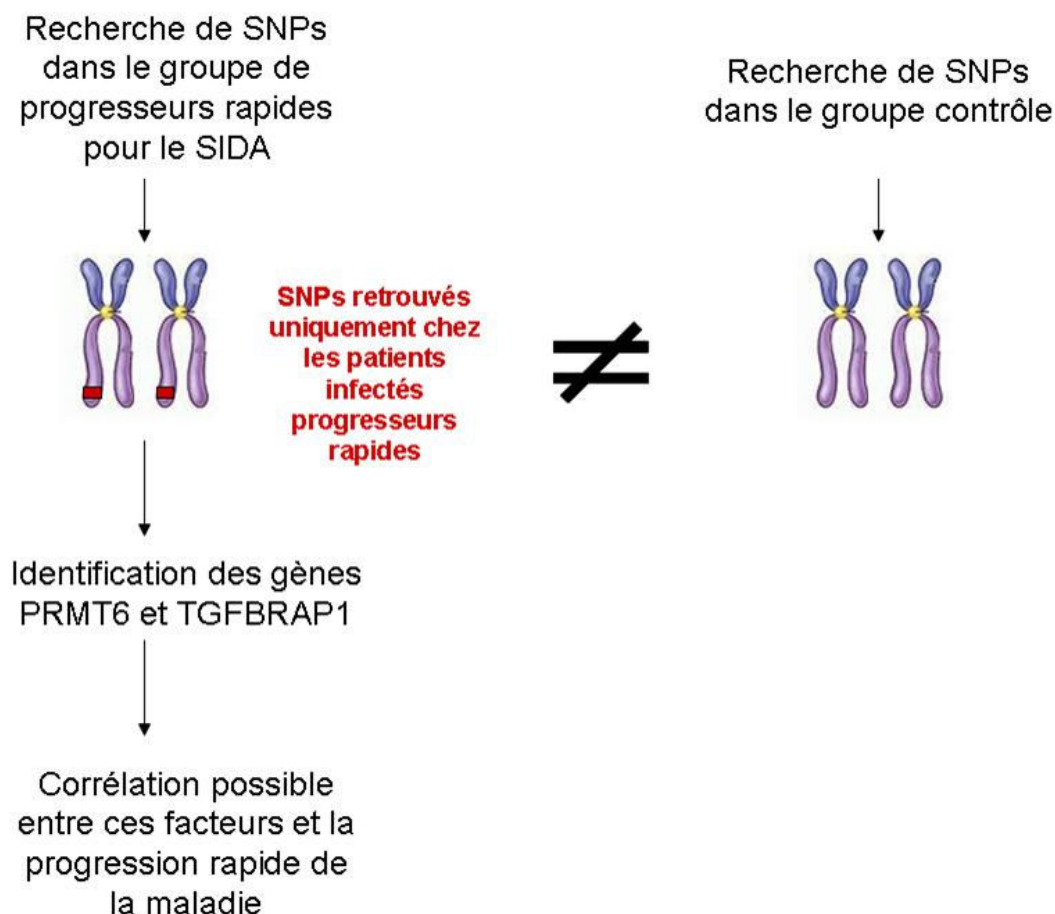
## Des prédispositions à la maladie

Des études ont révélé que le contrôle de la charge virale est lié chez certains patients à des facteurs génétiques. On comprend maintenant que la progression du virus tient aussi à des prédispositions.

Des chercheurs français ont en effet observé les différences les plus fines SNPs (Single nucléotides polymorphisms) présentes dans les gènes d'une cohorte de 85 patients « progresseurs rapides », chez qui la maladie apparaît très vite. Ces malades ont été comparés à un groupe contrôle. Ces différences d'un seul nucléotide au sein du génome constituent de véritables marqueurs d'identité permettant d'identifier des gènes dans les séquences d'ADN.

Ainsi, ces chercheurs ont pu découvrir pour la première fois des cohésions hautement significatives de SNPs chez les progressseurs rapides, notamment au niveau des gènes PRMT6, SOX5, et TGFBRAP1. Le premier joue un rôle dans la régulation de la réplication du VIH. Les deux autres jouent aussi un rôle mais qui reste à clarifier pour le moment. On les connaît par ailleurs dans le fonctionnement du système immunitaire, mais on comprend encore mal leur interaction avec le VIH.

Ces nouvelles données pourraient être la base d'une nouvelle compréhension et d'une nouvelle stratégie de lutte contre le virus.



**Genomewide Association Study of a Rapid Progression Cohort Identifies New Susceptibility Alleles for AIDS (ANRS Genomewide Association Study 03).** Le Clerc S, Limou S, Coulonges C, Carpentier W, Dina C, Taing L, Delaneau O, Labib T, Sladek R, Group AG, Deveau C, Guillemain H, Ratsimandresy R, Montes M, Spadoni JL, Therwath A, Schächter F, Matsuda F, Gut I, Lelièvre JD, Lévy Y, Froguel P, Delfraissy JF, Herberg S, Zagury JF. *J Infect Dis.* 2009 Oct 15;200(8):1194-1201.

## Des souris pour lutter contre le SIDA

La recherche nécessite des expérimentations sur des animaux. Jusqu'alors les singes étaient les cobayes les plus proches de l'homme pour les études sur le VIH. On utilisait aussi certaines souris, en dépit de leurs dissemblances avec l'homme. Il semble aujourd'hui que l'on soit capable d'engendrer des souris beaucoup plus humanisées et plus pratiques pour les travaux de laboratoire.

De petits animaux, tels que la souris, que l'on dote de composants du système immunitaire humain, peuvent être infectés par le VIH et constituent des modèles d'étude adaptés. On se sert ainsi de souris humanisées depuis plus de vingt ans. Des congrès internationaux rassemblent notamment les plus grands spécialistes qui confrontent les avancées de leurs travaux sur ces souris. Le dernier congrès a eu lieu en avril dernier à Amsterdam et a fait l'objet d'une publication dont nous rapportons l'essentiel.

Les souris les plus pratiques pour les chercheurs sont immunodéficientes et proviennent de l'amélioration des techniques de greffes. On observe aujourd'hui très peu de rejets. Actuellement, la souris SIH (système immunitaire humain) est plus facile à manipuler, et la technique de greffe est aisément reproductible. On obtient ainsi des rongeurs armés d'un système immunitaire assez proche de celui de l'homme.

Cependant, ce modèle, même amélioré, reste imparfait. Ainsi, la réponse immunitaire humaine induite chez ces souris reste faible : si elles engendrent correctement des cellules lymphoïdes humaines, elles produisent très peu de cellules myéloïdes (cellules du sang : globules rouges, plaquettes). Aussi de nouveaux modèles de souris SIH encore plus efficaces sont en cours de développement et pourraient permettre de tester de nouvelles thérapies protectrices ou curatives.

**Renaissance for mouse models of human hematopoiesis and immunobiology.** Markus G Manz, James P Di Santo *Nature Immunology* **10**, 1039-1042 (October 2009) doi:10.1038/ni1009-1039 Meeting Report