

# THÈSE

En vue de l'obtention du : **DOCTORAT**

**Centre de Recherche** : Biotechnologies Végétale et Microbienne, Biodiversité et Environnement  
**Structure de Recherche** : Laboratoire de Microbiologie et de Biologie Moléculaire  
**Discipline** : Biologie  
**Spécialité** : Virologie Moléculaire et Bioinformatique

Présentée et Soutenue le 29/06/2024 par :

**Azzeddine ANNAN**

*Approches combinées de biologie moléculaire et de Drug Design in Silico pour surmonter la résistance aux antirétroviraux du VIH : Vers de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblées*

## JURY

Youssef BAKRI	PES	Université Mohammed V, Faculté des Sciences-Rabat	Président /Rapporteur
Laila SBABOU	PES	Université Mohammed V, Faculté des Sciences-Rabat	Examinatrice/Rapporteuse
Abdelaziz ALAOUI	PH	Université Ibn Tofail, Faculté des Sciences de Kénitra	Examineur/Rapporteur
Abdelkarim FILALI-MALTOUF	PES	Expert, Académie Hassan II des sciences et techniques	Examineur
Elmir EL HARTI	Dr	Département de virologie, Institut National d'Hygiène	Invité
Hicham OUMZIL	PA	Université Mohammed V, Faculté de médecine et de pharmacie Rabat	Co-Directeur de thèse
Leila MEDRAOUI	PES	Université Mohammed V, Faculté des Sciences-Rabat	Directeur de thèse

Année Universitaire : 2023/2024

✉ Faculté des Sciences, avenue Ibn Battouta, BP. 1014 RP, Rabat –Maroc

☎ 00212(05) 37 77 18 76 ☎ 00212(05) 37 77 42 61; <http://www.fsr.um5.ac.ma>

# THÈSE

En vue de l'obtention du : **DOCTORAT**

**Centre de Recherche** : Biotechnologies Végétale et Microbienne, Biodiversité et Environnement  
**Structure de Recherche** : Laboratoire de Microbiologie et de Biologie Moléculaire  
**Discipline** : Biologie  
**Spécialité** : Virologie Moléculaire et Bioinformatique

Présentée et Soutenue le 29/06/2024 par :

**Azzeddine ANNAN**

*Approches combinées de biologie moléculaire et de Drug Design in Silico pour surmonter la résistance aux antirétroviraux du VIH : Vers de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblées*

## JURY

Youssef BAKRI	PES	Université Mohammed V, Faculté des Sciences-Rabat	Président /Rapporteur
Laila SBABOU	PES	Université Mohammed V, Faculté des Sciences-Rabat	Examinatrice/Rapportrice
Abdelaziz ALAOUI	PH	Université Ibn Tofail, Faculté des Sciences de Kénitra	Examineur/Rapporteur
Abdelkarim FILALI-MALTOUF	PES	Expert, Académie Hassan II des sciences et techniques	Examineur
Elmir EL HARTI	Dr	Département de virologie, Institut National d'Hygiène	Invité
Hicham OUMZIL	PA	Université Mohammed V, Faculté de médecine et de pharmacie Rabat	Co-Directeur de thèse
Leila MEDRAOUI	PES	Université Mohammed V, Faculté des Sciences-Rabat	Directeur de thèse

Année Universitaire : 2023/2024

✉ Faculté des Sciences, avenue Ibn Battouta, BP. 1014 RP, Rabat –Maroc

☎ 00212(05) 37 77 18 76 📠 00212(05) 37 77 42 61; <http://www.fsr.um5.ac.ma>

## DÉDICACE

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,*

*L'amour, le respect, la reconnaissance...*

*Aussi c'est tout simplement que*

*Je dédie ce Travail ...*



*Dans ce moment solennel où je conclus cette étape importante de ma vie académique, je souhaite prendre un instant pour exprimer ma profonde gratitude envers les personnes qui ont été des piliers essentiels tout au long de ce parcours. Leur soutien inconditionnel, leurs conseils précieux et leur présence bienveillante ont été des sources d'inspiration et de motivation constantes. Cette dédicace est un hommage sincère à ces individus qui ont contribué de manière significative à la réalisation de ce travail de recherche.*

*À ceux qui se sont investis corps et âme pour m'aider et m'encourager à aller de l'avant,*

*À ceux qui m'ont prodigué leur soutien et leurs encouragements dans mes moments les plus difficiles,*

*Et à ceux à qui je dois tant, je leur adresse mes plus sincères remerciements pour leur contribution précieuse et leur soutien indéfectible.*

### *À Mes Parents*

Ma chère mère, *El Youssefi Fatima*, je suis profondément reconnaissant pour tout ce que tu as sacrifié pour moi. Tes efforts infatigables, ta bienveillance sans faille et ton amour inconditionnel ont été les piliers sur lesquels j'ai construit mon parcours. Dès mon plus jeune âge, tu as su m'entourer de ton soutien et de ta tendresse, me guidant avec patience et sagesse à

travers les défis et les réussites de la vie. À travers les hauts et les bas, tu as été ma source d'inspiration et de force. Tu as toujours cru en moi, même dans les moments où je doutais de mes propres capacités. Ta foi inébranlable en mon potentiel m'a donné le courage de persévérer et de me dépasser. J'espère sincèrement que ce travail puisse être une source de fierté pour toi, car chaque page porte l'empreinte de ton dévouement et de ton amour. Chaque réalisation, chaque succès que je peux revendiquer est le reflet de ta présence constante et de ton soutien indéfectible. C'est grâce à toi que j'ai pu rêver grand et atteindre mes objectifs. En te dédiant ce travail, je veux t'exprimer ma gratitude infinie et te montrer que tout ce que je fais, je le fais en honneur de tes sacrifices et de ton amour.

Mon cher père, **Bouaaza ANNAN**, je lève mes prières les plus ferventes pour ta santé et ton bonheur. Ta sagesse, ta patience et ton soutien indéfectible ont été une boussole dans ma vie. Chaque jour, je me remémore les innombrables moments où ta sagesse a éclairé mon chemin et où ta patience a calmé mes inquiétudes. Je te suis infiniment reconnaissant pour tout ce que tu as fait pour moi, pour les sacrifices consentis et les valeurs que tu m'as inculquées. Les leçons de vie que tu m'as enseignées, souvent à travers de simples gestes ou paroles, ont façonné la personne que je suis aujourd'hui. Que ce travail soit une humble expression de ma gratitude et de mon amour pour toi, un hommage à tout ce que tu représentes pour moi. Tu as été et tu continues d'être une source inépuisable d'inspiration et de force. Puissent mes prières t'entourer et te protéger, et puisse cette modeste réalisation être le reflet de la profonde admiration et de l'affection sincère que j'ai pour toi.

À mes sœurs bien-aimées, **Bahia et Mounia**, ainsi qu'à mon frère **Brahim**, je vous adresse toute ma reconnaissance pour votre amour, votre soutien et vos encouragements constants. Votre présence dans ma vie a été un cadeau précieux et je suis honoré de vous avoir comme famille. Vous avez toujours été là pour moi, dans les moments de joie comme dans les périodes de difficulté, et votre affection inébranlable m'a apporté une force et une sérénité inestimables. Chaque instant passé à vos côtés est gravé dans mon cœur et je chéris profondément les souvenirs que nous avons créés ensemble. Votre bienveillance et votre générosité m'ont inspiré à devenir une meilleure personne, et je suis infiniment reconnaissant pour toutes les leçons de vie que vous m'avez enseignées. C'est grâce à vous que j'ai pu surmonter les obstacles et atteindre mes objectifs, et je vous serai éternellement reconnaissant pour cela. Vous êtes, sans aucun doute, le pilier de mon existence et je ne pourrais imaginer ma vie sans votre présence aimante et réconfortante.

### *À ma famille*

À mon grand-père **El HAJ Mohammed EL YOUSSEFI**, la lumière et la sagesse de notre famille, je dédie ce travail avec une gratitude infinie pour ta présence réconfortante, tes prières incessantes et ton amour inconditionnel qui m'ont guidé depuis mon plus jeune âge. Tu as été une source d'inspiration et de force, et ton soutien exemplaire a été un phare dans les moments sombres. J'espère que ta bénédiction continuera à éclairer mon chemin pour toujours.

À mes chères tantes **Hafida et Zahra**, vous êtes les gardiennes de notre héritage familial et les piliers de notre clan. Dans la dédicace de ce travail, je veux exprimer toute ma gratitude

pour votre affection, votre soutien indéfectible et votre présence aimante. Que ces mots témoignent de mes vœux sincères pour votre santé, votre bonheur et votre épanouissement continu.

### *À Mariam MANSOURI*

Avec une immense gratitude, un profond respect, et beaucoup d'amour je souhaite dédier ce mémoire à **Mariam MANSOURI**.

À toi mon âme sœur, qui as tout donné pour achever ce travail, cette dédicace spéciale est le reflet de ma reconnaissance éternelle. Ton soutien indéfectible a été une véritable source de motivation qui m'a poussé à avancer constamment vers l'avant. Ta présence à mes côtés, dans les moments de doute et de fatigue, a été inestimable. Grâce à toi, ce projet a pu voir le jour et devenir une réalité concrète. À chaque étape, tu as su m'encourager et me pousser à donner le meilleur de moi-même. Ta présence constante, ton aide précieuse, aussi bien morale que physique, ont été des véritables sources de motivation pour avancer vers l'avant. Tu as non seulement contribué à la réalisation de ce mémoire par ton expertise et ton dévouement, mais tu as également été un pilier moral, m'encourageant à persévérer malgré les obstacles.

Je me rappelle de toutes les fois où, face aux obstacles, tu as été là pour me remonter le moral et m'aider à trouver la force de continuer. Ta patience, ta compréhension et ton amour ont été des piliers sur lesquels j'ai pu m'appuyer sans réserve. C'est grâce à toi que ce travail voit aujourd'hui le jour.

Je suis et serai toujours reconnaissant envers toi. Un simple merci ne saurait exprimer l'ampleur de ma gratitude pour tout ce que tu as fait. Je demande à Dieu qu'il illumine ton chemin, qu'il t'accorde bénédiction et réussite dans tous tes projets futurs. Puisses-tu toujours trouver la satisfaction et la réussite dans tout ce que tu entreprends. Avec toute ma gratitude et mon affection, je te remercie du fond du cœur.

### *À Noureddine RAISS*

À mon cher ami **Noureddine RAISS**, plutôt un frère pas comme les autres. Mon partenaire en crime, merci beaucoup pour ta présence et ton accompagnement durant ce chemin parsemé de défis, de hauts et de bas. Ta fidélité et ton soutien constant ont été une source inestimable de force et de réconfort. Dans les moments de doute et de difficulté, tu as toujours su trouver les mots et les gestes pour me redonner courage et confiance.

Les vrais amis se distinguent par leur capacité à rester aux côtés, quelles que soient les circonstances, et tu as prouvé à maintes reprises que tu fais partie de ces personnes rares et précieuses. Notre amitié ne date pas d'hier ; elle a grandi et s'est renforcée au fil des années, devenant un pilier essentiel de ma vie. Je souhaite que notre amitié continue de s'épanouir et de durer encore longtemps. Que les souvenirs que nous avons partagés, et ceux que nous continuerons de créer, soient le témoignage de cette relation unique et indéfectible. Merci, **Noureddine**, pour tout ce que tu es et tout ce que tu fais.

### *À mes chers amis Yazid Rachad, Nabil Zneiber, Kanza Mansouri et Kamar Mansouri,*

Vous êtes bien plus que des amis pour moi ; vous êtes comme des frères et sœurs. Depuis le début de notre amitié, nous avons partagé tant de moments inoubliables, de rires, de défis, et de succès. Chacun de vous a joué un rôle essentiel dans mon parcours, m'apportant soutien,

encouragement, et joie. **Yazid**, ta sagesse et ton humour m'ont souvent aidé à voir les choses sous un angle différent et à garder le sourire même dans les moments les plus difficiles. **Nabil**, ta loyauté et ta quête constante de l'excellence m'ont toujours inspiré à persévérer et à viser l'excellence, même lorsque les obstacles semblaient insurmontables. **Kanza**, ta gentillesse et ta forte personnalité ont été une source de réconfort et de sérénité, me rappelant constamment l'importance de l'empathie et de l'écoute. **Kamar**, ta passion, ta persévérance et ta bonté ont été contagieux, me motivant à poursuivre mes rêves avec ardeur et conviction.

Je suis profondément reconnaissant pour chaque instant passé ensemble, chaque souvenir créé, et chaque soutien offert. Cette thèse est en partie le reflet de votre influence positive dans ma vie, et je vous en remercie du fond du cœur. J'espère de tout cœur que nous continuerons à partager de merveilleux moments ensemble, à créer de nouveaux souvenirs, et à soutenir mutuellement nos rêves et aspirations. Avec toute mon affection et ma gratitude,

*À mes amis et collègues*

à tous mes amis EL Houcine AIT-OUAKRIM, said LAATRI, Meryem BENNIS, Rajae BENZEID, Lamiae GRELLANE, Fettah, Anwar, Taha et Mehdi et *al.* Pour tous les moments de partage, les encouragements chaleureux et les échanges enrichissants qui ont jalonné cette aventure, je vous adresse ma plus sincère gratitude. Votre amitié et votre soutien indéfectible ont été pour moi des sources de réconfort et de motivation tout au long de ce parcours exigeant. Enfin, à toutes les personnes qui ont croisé ma route et ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de cette thèse, je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance. Cette thèse est le fruit de nos efforts collectifs, de nos collaborations fructueuses et de notre engagement commun envers la recherche scientifique. Je vous suis profondément reconnaissant pour votre précieuse contribution à ce travail.

## **REMERCIEMENTS**

Je souhaite tout d'abord exprimer ma gratitude à Dieu pour la bénédiction qu'Il m'a accordée en me permettant d'entreprendre ce voyage académique. Sa guidance et Sa providence ont illuminé mon chemin tout au long de cette recherche, et je suis profondément reconnaissant pour Sa bienveillance infinie.

A Mr. **Abdelkarim FILALI-MALTOUF**, Professeur d'enseignement supérieur et expert à l'académie Hassan II des sciences et techniques. Un remerciement tout particulier est adressé au Professeur Abdelkarim Filali Maltouf, qui, bien plus qu'un simple directeur de thèse, a été pour nous un guide inestimable et une figure paternelle tout au long de notre parcours académique. C'est grâce à lui que nous avons pu intégrer l'Institut National d'Hygiène et entamer notre parcours dans le domaine de la bio-sûreté et de la biosécurité lors de la phase du Master Euro-Africain. Sa disponibilité sans faille et sa porte toujours ouverte ont été d'un précieux soutien pour nous. À chaque étape de notre recherche, il était là pour nous conseiller, nous encourager et nous guider. Sa présence bienveillante et son soutien constant ont été des éléments essentiels de notre réussite académique. Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour mon dévouement indéfectible et mon engagement sans faille dans mon projet de thèse. Sa confiance en mes capacités et sa volonté de me voir réussir ont été une source de motivation inépuisable. Je suis reconnaissant pour chaque moment passé à ses côtés, pour chaque conseil prodigué et pour sa patience infinie.

A Mme. **Leila MEDRAOUI**, Professeur d'enseignement supérieur à l'université Mohammed V, Faculté des Sciences-Rabat. Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude envers ma directrice de thèse, Professeur Leila Medraoui, pour sa guidance précieuse, son soutien constant et ses conseils avisés tout au long de cette aventure de recherche. Sa passion pour la science et son dévouement à l'excellence m'ont inspiré et motivé à repousser mes limites académiques. Je tiens également à souligner son soutien inconditionnel et son encouragement constant, qui m'ont permis de surmonter les défis rencontrés tout au long de ce parcours. Sa capacité à susciter l'excellence et à cultiver un environnement de travail stimulant a joué un rôle déterminant dans la réussite de ce projet de recherche. En tant qu'encadrante, elle a su me guider avec bienveillance, m'incitant à explorer de nouvelles pistes et à développer ma créativité scientifique. Sa patience et son engagement envers l'avancement de mes compétences ont été des atouts précieux pour mon développement académique et professionnel.

A Mr. **Hicham OUMZIL**, Professeur Assistant à L'université Mohammed V, Faculté de médecine et de pharmacie Rabat. Je souhaite exprimer toute ma reconnaissance envers mon co-directeur de thèse, le Professeur Hicham Oumzil, dont l'expertise, les encouragements et la disponibilité ont grandement contribué à la réussite de ce projet de thèse. Sa volonté de fournir un encadrement de qualité, alliant rigueur scientifique et bienveillance, a été une source constante de motivation et d'inspiration pour moi. Je suis profondément reconnaissant pour son engagement indéfectible à mes côtés, son soutien sans faille et sa capacité à guider mes réflexions de manière éclairée. Il a été bien plus qu'un simple co-directeur de thèse, il a été un mentor exceptionnel qui a illuminé mon chemin et m'a permis d'atteindre des sommets que je n'aurais jamais crus possibles. Ses conseils éclairés, sa patience et sa bienveillance m'ont permis de surmonter les obstacles rencontrés durant mon parcours doctoral. Sa présence et son implication active dans mon travail ont été des facteurs déterminants dans l'accomplissement de mes objectifs académiques.

À Monsieur **Youssef BAKRI**, Professeur d'enseignement supérieur à l'Université Mohammed V, Faculté des Sciences de Rabat : Je vous exprime ma profonde gratitude pour vos critiques éclairées et vos retours pertinents. Vos remarques judicieuses ont non seulement renforcé les arguments de cette thèse, mais ont également poussé mes réflexions plus loin. Votre rigueur et votre exigence ont été des moteurs précieux pour l'amélioration de mon travail de recherche.

À Madame **Laila SBABOU**, Professeur d'enseignement supérieur à l'Université Mohammed V, Faculté des Sciences de Rabat : Je tiens à vous remercier sincèrement pour votre rigueur académique et votre dévouement. Vos évaluations précises et vos commentaires constructifs ont été essentiels pour améliorer la qualité de cette thèse. Votre expertise et votre soutien ont considérablement enrichi mon travail, et je suis honoré d'avoir bénéficié de votre encadrement.

À Monsieur **Abdelaziz ALAOUI**, Professeur habilité à l'Université Ibn Tofail, Faculté des Sciences de Kénitra : Je suis extrêmement reconnaissant pour votre implication et vos conseils avisés. Vos observations minutieuses et vos suggestions constructives ont été d'une grande aide pour peaufiner cette thèse. Votre soutien a été inestimable et a grandement contribué à la rigueur scientifique de ce travail.

À Monsieur **Elmir EL HARTI**, Responsable du département de virologie de l'Institut National d'Hygiène de Rabat : Je vous adresse mes remerciements les plus sincères pour votre contribution enrichissante à l'aboutissement de ce travail. Votre expertise et votre perspective critique ont permis d'approfondir certains aspects de cette recherche. Votre engagement et votre

disponibilité ont été grandement appréciés et ont contribué de manière significative à l'aboutissement de cette thèse.

### **A L'équipe du laboratoire de virologie à l'Institut National d'Hygiène**

Par ailleurs, je tiens à adresser mes remerciements les plus sincères à tous les membres du laboratoire de virologie au sein de l'Institut National d'Hygiène. Leur collaboration, leurs échanges stimulants et leur ambiance de travail conviviale ont été des éléments essentiels de mon expérience doctorale. Leur soutien inestimable, leur expertise partagée et leur esprit d'équipe ont non seulement enrichi mon parcours de recherche, mais ont également renforcé ma passion pour la virologie et mon désir de contribuer au domaine scientifique.

Enfin, je voudrais rendre hommage à chaque personne qui a contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail. Leur soutien, leurs conseils et leur collaboration ont été d'une valeur inestimable tout au long de ce parcours de recherche. À vous tous, je suis profondément reconnaissant. Vos efforts ont façonné ce travail et ont contribué à son aboutissement. Merci du fond du cœur pour votre précieuse contribution.

# **AVANT-PROPOS**

Le présent travail est réalisé dans le cadre de l'obtention du diplôme de doctorat. Il est le fruit d'une collaboration entre le Laboratoire de virologie à l'Institut National de Référence de Virologie à l'Institut National d'Hygiène de Rabat et l'équipe de Microbiologie et Biologie Moléculaire de la Faculté des Sciences (EMBM), Université Mohammed V, Rabat. Il a été dirigé par le Professeur Hicham OUMZIL au laboratoire d'accueil, en codirection avec le Professeur Abdelkarim FILALI-MALTOUF pendant les années académiques 2018-2019 et 2019-2020, et pendant quatre ans, de 2020-2021 à 2023-2024, par le Professeur Leila MEDRAOUI du Laboratoire de Microbiologie et Biologie Moléculaire à la Faculté des Sciences.

## **RÉSUMÉ**

Plongeant au cœur des défis rencontrés dans le traitement du VIH, Cette étude explore les défis du traitement du VIH, en se concentrant sur les mécanismes de résistance aux médicaments antirétroviraux (ARV) pour découvrir de nouvelles approches thérapeutiques. Malgré les progrès, la résistance aux ARV et les échecs thérapeutiques sont des obstacles majeurs. Combinant biologie moléculaire et informatique, cette recherche vise à surmonter la résistance virale, améliorer l'efficacité des traitements existants et découvrir de nouveaux médicaments prometteurs. L'étude comprend deux volets essentiels. D'abord, une analyse des mutations associées à la résistance aux ARV utilise le docking moléculaire, le criblage virtuel et la modélisation pharmacophore. Cette analyse classe les mutations selon leur impact sur les inhibiteurs de la transcriptase inverse (NRTI et NNRTI) et les inhibiteurs de la protéase (PI), en mettant en lumière leur effet sur les enzymes virales cibles. Ensuite, la modélisation moléculaire et le criblage virtuel sont utilisés pour proposer de nouveaux inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH. En identifiant les caractéristiques chimiques nécessaires pour interagir efficacement avec les enzymes virales mutées, cette approche découvre des candidats prometteurs capables de maintenir une forte affinité de liaison malgré les mutations. Les résultats offrent des perspectives innovantes pour le développement de nouveaux traitements anti-VIH. Bien que prometteuses, ces découvertes nécessitent une validation expérimentale avant leur mise en pratique clinique. Cette étude enrichit notre compréhension des mécanismes de résistance aux ARV et ouvre la voie à des traitements plus efficaces contre le VIH.

**Mots-clés** : VIH, antirétroviraux, résistance, mutations, modélisation moléculaire, pharmacophore, inhibiteurs potentiels.

## **ABSTRACT**

Delving into the core challenges encountered in HIV treatment, This study delves into the challenges of treating HIV, focusing on the mechanisms of resistance to antiretroviral drugs (ARVs) to discover new therapeutic approaches. Despite progress, ARV resistance and treatment failures remain major obstacles. Combining molecular biology and computational methods, this research aims to overcome viral resistance, improve the efficacy of existing treatments, and discover new promising drug candidates. The study comprises two essential parts. First, an analysis of mutations associated with ARV resistance uses molecular docking, virtual screening, and pharmacophore modeling. This analysis classifies mutations based on their impact on reverse transcriptase inhibitors (NRTIs and NNRTIs) and protease inhibitors (PIs), highlighting their effect on target viral enzymes. Next, molecular modeling and virtual screening are used to propose new HIV reverse transcriptase inhibitors. By identifying the chemical characteristics necessary for effective interaction with mutated viral enzymes, this approach discovers promising candidates capable of maintaining strong binding affinity despite resistance mutations. The results offer innovative perspectives for developing new anti-HIV treatments. While promising, these discoveries require experimental validation before clinical application. This study enhances our understanding of ARV resistance mechanisms and paves the way for more effective HIV treatments.

**Keywords:** HIV, antiretroviral drugs, resistance, mutations, protease, molecular modeling, pharmacophore.

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau I: Classification du VIH :.....	5
Tableau II: Les produits d'expression des divers gènes du génome viral et leurs fonctions .....	15
Tableau III: Interprétation du génotype : inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse .....	75
Tableau IV: Interprétation du génotype : inhibiteurs de protéase.....	76
Tableau V: Interprétation du génotype : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ....	76

## LISTE DES FIGURES

Figure 1:Les différentes hypothèses de l'évolution du SIV au VIH-1.....	3
Figure 2:Arbre phylogénétique des différents SIV et VIH fondé sur les séquences du gène Pol .....	6
Figure 3:Structure du VIH(25) .....	7
Figure 4:Cibles vulnérables sur les glycoprotéines trimériques du pic du VIH (gp120 et gp41).....	8
Figure 5:Le cycle du transport nucléaire. ....	9
Figure 6:Kinetics of HIV markers during acute infection to seroconversion and time-frames of detection by generations of tests .....	10
Figure 7:Structure of HIV-1 Virus Particle .....	11
Figure 8: Différence de structure entre les virus VIH 1 et VIH 2.....	12
Figure 9:Génome du VIH-1 et structure du virion. ....	13
Figure 10: Transcription et traduction du génome du VIH.....	15
Figure 11:Représentation schématique du génome du VIH-1 avec ses 9 gènes codants.....	16
Figure 12: Organisation génomique des VIH 1 et VIH 2 .....	17
Figure 13:Modèle schématique de la réplication du VIH-1 et de ses restrictions dans les lymphocytes T CD4+ activés et au repos.....	19
Figure 14:The main characteristics of HIV infection into the CNS.....	22
Figure 15:Mécanisme d'entrée du VIH-1 dans les cellules CD4/Corécepteur.....	23
Figure 16:schéma de la transcription inverse.....	24
Figure 17:Schéma de l'entrée du VIH dans le noyau.....	25
Figure 18: Différentes formes d'ADN du VIH-1. ....	26
Figure 19:Aperçu schématique du cycle de réplication du VIH-1 .....	27
Figure 20: schéma de l'étape de l'assemblage du cycle viral.....	28
Figure 21:résumé de l'épidémie mondiale de VIH.....	30
Figure 22:Statistiques sur le VIH dans le monde.....	31
Figure 23:Carte mondiale illustrant la prévalence des sous-types du VIH-1 du groupe M dans chaque région. ....	32
Figure 24: les voies de transmission du VIH.....	34
Figure 25:les voies de transmission du VIH .....	34
Figure 26:Les principaux facteurs de risque associés à l'acquisition du VIH .....	35
Figure 27: Algorithme de diagnostic .....	37
Figure 28:Protocole global de l'extraction de l'ARN viral jusqu'à l'obtention des data. (155). ....	40
Figure 29:Étapes générales du flux de travail NGS pour le génotypage HIVDR.....	41
Figure 30:liste des ARV disponibles en 2022.....	42
Figure 31: les classes médicamenteuses des antirétroviraux.....	43
Figure 32: mécanisme d'action des NRTIs .....	45
Figure 33:Mécanisme d'action des NRTIs.....	46
Figure 34:mécanisme d'action des NNRTIs .....	48
Figure 35:mécanisme d'action des INNTI.....	49
Figure 36: Représentation schématique l'Éfavirenz du mécanisme d'action et contre le VIH .....	51
Figure 37: Structure 2D de la Névirapine.....	52
Figure 38: Mécanisme d'action de l'Étravirine .....	53
Figure 39:La structure chimique de la rilpivirine approuvée par la FDA américaine.....	54
Figure 40: La structure chimique de la Delavirdine .....	54
Figure 41: Mécanisme d'action des inhibiteurs de la protéase (IPs).....	55
Figure 42:Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'intégrase.....	57
Figure 43:mechanism of action of Entry inhibitors .....	58
Figure 44: Mécanisme d'action des inhibiteurs de la fusion . ....	60
Figure 45: Mécanisme d'action des inhibiteurs de la corécepteur CCR5 .....	61
Figure 46: Concepts de base de la résistance au VIH.....	64
Figure 47:Types de résistance attendus en raison de l'efficacité du traitement et des caractéristiques de la souche virale initiatrice.....	66
Figure 48:Mécanisme de résistance aux médicaments acquis par le VIH avec le système nerveux central comme réservoir..	67
Figure 49: Agents antirétroviraux.....	72
Figure 50: Mécanismes de l'échappement immunitaire du VIH .....	83
Figure 51: schéma resumant les bases de la SBDD.....	87
Figure 52: Workflow de conception de médicaments basée sur la structure (SBDD). ....	88
Figure 53:schéma de la conception de médicaments à base de ligands .....	89
Figure 54:Représentation schématique des trois principales stratégies adoptées pour combiner les méthodes LB et SB. ....	90
Figure 55:Représentation schématique du flux de travail de modélisation QSAR .....	91
Figure 56:Étapes du processus de création d'un modèle d'homologie. ....	92
Figure 57:Étapes de l'amarrage moléculaire (Made in Canva) .....	93
Figure 58: Organigramme d'amarrage moléculaire.....	94
Figure 59:le docking moléculaire .....	95
Figure 60:Le cadre complet de l'architecture pharmacophore.....	96
Figure 61:Processus de simulation de dynamique moléculaire.....	98

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>VIH :</b>	Virus De l'Immunodéficience Humaine	<b>R5 :</b>	Tropisme R5, Utilisant Le Corécepteur CCR5
<b>SIDA :</b>	Syndrome D'immunodéficience Acquise	<b>X4 :</b>	Tropisme X4, Utilisant Le Corécepteur CXCR4
<b>SIV :</b>	Virus Simien De l'Immunodéficience	<b>SI :</b>	Système Immunitaire
<b>HTLV :</b>	Human T-Lymphotropic Virus	<b>SNC :</b>	Système Nerveux Central
<b>Felv :</b>	Virus De La Leucémie Féline	<b>SAMHD1 :</b>	Protéine SAM Domain And HD Domain-Containing Protein 1
<b>BLV :</b>	Virus De La Leucémie Bovine	<b>DNTP :</b>	Désoxynucléoside Triphosphate
<b>OMS :</b>	Organisation Mondiale De La Santé	<b>BBB :</b>	Barrière Hémato-Encéphalique
<b>Gp120 :</b>	Glycoprotéine 120	<b>RNA :</b>	Ribonucléic Acid (Acide Ribonucléique En Anglais)
<b>CCR5 :</b>	Récepteur A C-C Chimiochine De Type 5	<b>IST :</b>	Infection Sexuellement Transmissible
<b>CXR4 :</b>	C-X-C Chemokine Receptor Type 4	<b>TDR :</b>	Test De Dépistage Rapide
<b>NLS :</b>	Signal De Localisation Nucléaire	<b>ELISA :</b>	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
<b>GEF :</b>	Facteur d'Échange De Nucléotide	<b>PCR :</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>Vpr :</b>	Protéine Régulatrice Virale (Viral Protein R)	<b>TAR :</b>	Thérapie Antirétrovirale
<b>Vif :</b>	Protéine Infectieuse Du VIH (Viral Infectivity Factor)	<b>INTI :</b>	Inhibiteurs Nucléosidiques De La Transcriptase Inverse
<b>Nef :</b>	Protéine d'Effacement De l'Expression Des Antigènes (Negative Factor)	<b>NNRTI :</b>	Inhibiteurs Non Nucléosidiques De La Transcriptase Inverse
<b>Vpu :</b>	Protéine Accessoire Virale (Viral Protein U)	<b>IP :</b>	Inhibiteurs De Protéase
<b>ARN :</b>	Acide Ribonucléique	<b>INSTI :</b>	Inhibiteurs De l'Intégrase
<b>LTR :</b>	Répétitions Terminales Longues (Long Terminal Repeats)	<b>AZT :</b>	Zidovudine
<b>Gag :</b>	Antigène De Groupe	<b>3TC :</b>	Lamivudine
<b>MA :</b>	Matrice	<b>VHB :</b>	Virus De l'Hépatite B
<b>CA :</b>	Capside	<b>INNTI :</b>	Inhibiteurs Non Nucléosidiques De La Transcriptase Inverse
<b>NC :</b>	Nucléocapside	<b>XR :</b>	Extended Release (Libération Prolongée)
<b>Pol :</b>	Polymérase	<b>CYP2B6 :</b>	Cytochrome P450 2B6
<b>PR :</b>	Protéase	<b>ALLRT :</b>	AIDS Clinical Trials Group Longitudinal Linked Randomized Trials
<b>RT :</b>	Transcriptase Inverse	<b>HAART :</b>	Thérapie Antirétrovirale Hautement Active
<b>IN :</b>	Intégrase	<b>RT :</b>	Reverse Transcriptase
<b>Env :</b>	Enveloppe	<b>SBDD :</b>	Structure-Based Drug Design
<b>SU :</b>	Unité De Surface	<b>LBDD :</b>	Ligand-Based Drug Design
<b>TU :</b>	Unité Transmembranaire	<b>QSAR :</b>	Quantitative Structure-Activity Relationship
<b>TAT :</b>	Protéine Tat		
<b>REV :</b>	Protéine Rev		
<b>PSI :</b>	Signal d'Empaquetage		
<b>GP :</b>	Glycoprotéine		
<b>CD4 :</b>	Cluster De Différenciation 4		



# SOMMAIRE

<b>DÉDICACE</b> .....	<b>i</b>
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>v</b>
<b>AVANT-PROPOS</b> .....	<b>viii</b>
<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>ix</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>x</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>xi</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>xii</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>xiii</b>
<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE</b> .....	<b>1</b>
<b>PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE</b> :.....	<b>3</b>
<b>CHAPITRE 1 : Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)</b> .....	<b>3</b>
<b>I. Aspects virologiques et moléculaires</b> :.....	<b>3</b>
1 Origine : .....	3
2 Classification : .....	4
3 Structure du virus :.....	6
4 Organisation génomique .....	13
4.1 Type d'Acide Nucléique :.....	14
4.2 Structure Génomique : .....	14
4.3 Taille du Génome : .....	14
4.4 Les Gènes du VIH : .....	14
4.5 Sites de Régulation : .....	16
4.6 Variabilité Génétique : .....	17
5 Tropisme et cellules cibles : .....	17
6 Multiplication et cycle viral .....	22
<b>II. Aspects épidémiologiques</b> .....	<b>29</b>
1 Epidémiologie descriptive (répartition géographique du VIH) :.....	29
2 Epidémiologie moléculaire (génotypage) répartition des sous-types dans la carte.....	31
<b>III. Clinique et maladie</b> .....	<b>35</b>
1 Maladie.....	35
2 Symptômes : signes cliniques.....	36
3 Diagnostic.....	37

4	Traitement .....	41
4.1	Thérapie antirétrovirale .....	41
4.2	Classes médicamenteuses.....	43
5	Vaccinations & Préventions .....	62
	<b>CHAPITRE 2 : la résistance virale .....</b>	<b>63</b>
	<b>I. Notion de la résistance virale .....</b>	<b>63</b>
1	Définition de la résistance virale .....	63
2	Résistance primaire.....	65
3	Résistance acquise .....	67
4	Facteurs de risque : .....	68
4.1	Utilisation inappropriée des médicaments antiviraux.....	68
4.2	Pression sélective et émergence de variantes résistantes .....	69
4.3	Transmission de la résistance .....	71
5	Mécanisme de résistance .....	71
	<b>II. Mécanisme de la résistance virale .....</b>	<b>73</b>
1	Les mutations de résistance : .....	73
2	Sélection naturelle des variants résistants .....	79
3	Rôle des enzymes virales dans la résistance .....	80
4	Adaptations Immunitaires des Virus.....	82
4.1	Échappement immunitaire.....	82
4.4	Impact sur la persistance virale .....	83
5	Développement de Nouveaux Antiviraux Contre la Résistance .....	84
	<b>CHAPITRE 3 : La modélisation moléculaire .....</b>	<b>85</b>
	<b>I. L'apport de la Modélisation Moléculaire dans le traitement du VIH .....</b>	<b>85</b>
1	Fondements de la Modélisation Moléculaire .....	85
2	Modélisation moléculaire & le VIH .....	86
	<b>II. Approches in silico pour la découverte de médicaments.....</b>	<b>86</b>
1	Conception des médicaments basée sur la structure (SBDD) .....	86
2	Conception des médicaments basée sur le ligand (LBDD).....	88
3	Modélisation QSAR (relation quantitative structure-activité) .....	90
4	Modélisation par homologie.....	91
5	Docking moléculaire protéine-ligand .....	92
6	Modélisation 3D-Pharmacophore.....	95
7	Évaluation de l'ADME et de la toxicité .....	97
8	Dynamique moléculaire .....	97

<b>PARTIE PRATIQUE :</b> .....	<b>100</b>
<b>I. CHAPITRE 1: ASSESSMENT OF PRIMARY DRUG RESISTANCE AND GENETIC DIVERSITY IN HIV-1 ISOLATES IN MOROCCO: IMPLICATIONS FOR ANTIRETROVIRAL TREATMENT MANAGEMENT IN MOROCCO</b> .....	<b>100</b>
1 Présentation de l'article :.....	100
2 L'article :.....	101
3 Synthèse de l'article :.....	101
<b>II. CHAPITRE 2: PROPOSAL OF PHARMACOPHORE MODEL FOR HIV REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS: COMBINED MUTATIONAL EFFECT ANALYSIS, MOLECULAR DYNAMICS, MOLECULAR DOCKING AND PHARMACOPHORE MODELING STUDY</b> .....	<b>102</b>
1 Présentation de l'article :.....	102
2 L'article :.....	103
3 Synthèse de l'article :.....	103
<b>III. CHAPITRE 3: REVOLUTIONIZING ANTIRETROVIRAL THERAPY FOR HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS/AIDS: A COMPUTATIONAL APPROACH USING MOLECULAR DOCKING, VIRTUAL SCREENING, AND 3D PHARMACOPHORE BUILDING TO ADDRESS THERAPEUTIC FAILURE AND PROPOSE HIGHLY EFFECTIVE CANDIDATES</b> .....	<b>104</b>
1 Présentation de l'article :.....	104
2 L'article :.....	105
3 Synthèse de l'article :.....	105
<b>DISCUSSION GÉNÉRALE :</b> .....	<b>106</b>
<b>CONCLUSIONS, LIMITATIONS, PERSPECTIVES</b> .....	<b>111</b>
1 Conclusions : .....	111
2 Limitations : .....	112
3 Perspectives :.....	113
<b>RÉFÉRENCES</b> .....	<b>115</b>

# INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) demeure un problème majeur de santé publique mondial, marqué par sa complexité virologique, ses implications épidémiologiques et les défis cliniques persistants qu'il pose(1–3). En 2024, environ 39 millions de personnes vivent avec le VIH dans le monde, et 0,7 % des adultes âgés de 15 à 49 ans sont touchés par le virus(4). En 2022, environ 1,3 million de nouvelles infections ont été signalées, illustrant la persistance de l'épidémie malgré les avancées en matière de prévention et de traitement(5). La région africaine de l'OMS est la plus gravement affectée, abritant près d'un adulte sur 25 vivant avec le VIH et représentant plus des deux tiers de la charge mondiale du VIH(6). Les statistiques récentes sur le VIH au Maroc révèlent qu'en 2022, environ 21 200 personnes vivaient avec le VIH. Parmi elles, 21 % ignoraient leur statut sérologique. Cette même année, 760 nouvelles infections à VIH ont été signalées. La prévalence du VIH dans la population générale reste faible à 0,08 %. Notamment, les régions de Souss-Massa, Casablanca-Settat, et Marrakech-Safi représentaient plus de la moitié des personnes vivant avec le VIH dans le pays(7). L'impact de l'épidémie varie considérablement selon les pays et les régions, soulignant la nécessité de stratégies globales pour aborder la prévention, le traitement et les soins liés au VIH(8).

Malgré les progrès significatifs dans le traitement du VIH, la résistance aux antirétroviraux (ARV) demeure un défi majeur, compromettant l'efficacité des thérapies actuelles et exacerbant le problème de santé publique posé par le VIH. L'évolution de la résistance virale accentue les difficultés de gestion de l'infection et nécessite le développement de nouvelles approches thérapeutiques.

Pour relever ce défi, la recherche pharmaceutique se focalise sur la biologie moléculaire qui joue un rôle crucial dans cette démarche, afin de déterminer l'ampleur des mécanismes de résistance aux antirétroviraux. De plus en plus, cette recherche se tourne vers des approches *in silico*, exploitant la puissance des simulations informatiques pour accélérer la découverte de médicaments. En combinant les outils de biologie moléculaire avec les techniques de modélisation moléculaire, nous avons pu analyser les mutations virales et les changements moléculaires associés à cette résistance. Cela permet de prédire l'efficacité potentielle des médicaments candidats et de concevoir des composés capables de surmonter les mécanismes de résistance.

Face à cette problématique, nous avons défini plusieurs objectifs essentiels pour surmonter la résistance antirétrovirale. Premièrement, nous avons entrepris une investigation moléculaire approfondie pour mieux comprendre les mécanismes de résistance aux ARV, tout en mettant à jour les informations liées à la diversité génétique des souches circulantes au Maroc. Deuxièmement, nous avons proposé des pistes thérapeutiques innovantes visant à surmonter la résistance à certains antirétroviraux et à améliorer l'efficacité des traitements existants. Enfin, nous avons exploré des stratégies pour optimiser la prise en charge globale des patients atteints de VIH, afin de mieux contrôler l'infection et d'améliorer la qualité de vie des patients.

Cette thèse vise à explorer en profondeur les défis rencontrés dans le traitement du VIH, en se concentrant particulièrement sur les échecs thérapeutiques liés à la résistance aux ARV. En examinant trois classes majeures de médicaments antirétroviraux – les inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI), les inhibiteurs non nucléotidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et les inhibiteurs de la protéase (IP) – nous nous efforçons d'identifier des composés prometteurs pour remplacer les médicaments actuels. Les résultats de cette recherche révèlent des interactions moléculaires robustes et des profils pharmacologiques favorables chez ces nouveaux candidats, suggérant leur potentiel pour offrir des traitements plus efficaces contre le VIH, notamment dans les cas d'échecs thérapeutiques.

Adoptant une approche multidisciplinaire, cette thèse combine la bioinformatique, la conception de médicaments assistée par ordinateur et la biologie structurale et moléculaire pour élucider les mécanismes moléculaires impliqués dans la résistance aux ARV. En outre, elle offre des perspectives prometteuses pour le développement de thérapies plus ciblées et personnalisées, qui pourraient révolutionner la prise en charge des patients infectés par le VIH. Cependant, il est crucial de souligner que ces résultats prometteurs nécessitent une validation expérimentale approfondie pour confirmer leur efficacité et leur innocuité avant toute application clinique.

# PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE :

## CHAPITRE 1 : Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

### I. Aspects virologiques et moléculaires :

#### 1 Origine :

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un virus qui attaque le système immunitaire humain, affaiblissant progressivement la capacité du corps à lutter contre les infections et les maladies. Le VIH est la cause du SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise)(9). Il existe deux types principaux de VIH : le VIH-1 et le VIH-2. Le VIH-1 est le type le plus répandu et responsable de la grande majorité des infections à VIH dans le monde, tandis que le VIH-2 est moins fréquent et est principalement présent en Afrique de l'Ouest(10).

L'origine du VIH-1 a été liée à la transmission du virus de primates non humains à l'homme (zoonose). On pense que le VIH-1 est le résultat de la transmission du virus simien de l'immunodéficience (SIV) qui infecte les singes chimpanzés (Pan troglodytes) à l'homme. Les études génétiques ont montré que le VIH-1 est étroitement lié au SIVcpz, un virus présent chez les chimpanzés(11). La transmission aurait probablement eu lieu lors de la chasse et la consommation de viande de chimpanzé. Quant au VIH-2, il est également lié à un virus simien, le SIVsm, qui infecte les singes mangabey (Cercopithecus atys) en Afrique de l'Ouest(12). (Figure

1)

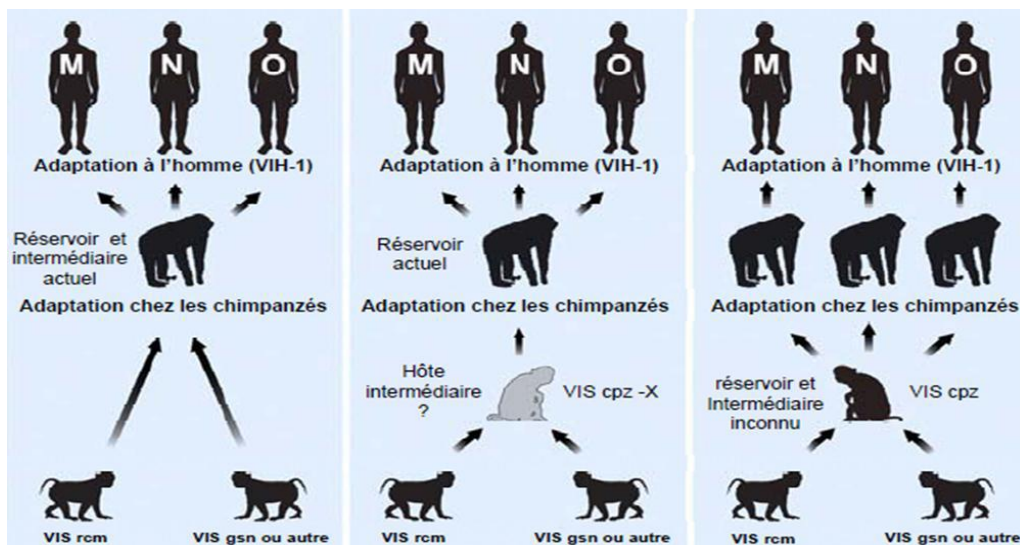


Figure 1: Les différentes hypothèses de l'évolution du SIV au VIH-1. Les singes constituent des réservoirs et des intermédiaires qui ont permis au virus d'évoluer jusqu'à devenir pathogène pour l'homme. rcm : mangabey à tête rousse ; gsn : cercopitèque hocheur ; cpz : chimpanzé (en captivité)(13)

Le passage du virus des primates à l'homme n'est pas le résultat d'une unique transmission, mais plutôt d'une série d'événements évolutifs complexes sur une période de temps. L'émergence du VIH est généralement associée au 20e siècle, bien que les premières infections humaines aient probablement eu lieu bien avant que le virus ne soit officiellement identifié dans les années 1980(12).

## **2 Classification :**

Le VIH fait partie de la famille des rétrovirus. Ces virus sont très répandus dans le monde animal. La présence d'une enzyme, la transcriptase inverse, permettant la rétrotranscription de l'ARN en ADN caractérise ces virus. On distingue actuellement trois sous-groupes au sein des rétrovirus humains : les oncovirus à ARN de type HTLV (*human T-lymphotropic virus*), les spumavirus et enfin les lentivirus dont font partie les VIH. Les VIH-1 et VIH-2, agents étiologiques du Sida chez l'Homme, sont apparentés aux lentivirus de primates appelés SIV pour *simian immunodeficiency virus*. Les SIV les plus proches du VIH-1 sont le SIVcpz et SIVgor qui infectent naturellement les chimpanzés (*Pan troglodytes troglodytes*) et les gorilles (*Gorilla gorilla*) d'Afrique Centrale de l'ouest. Les SIVsmm retrouvés chez les mangabeyens enfumés (*Cercocebus atys*) d'Afrique de l'Ouest sont les plus proches pour le VIH-2 (14,15).

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est classé en différents groupes et types. Le VIH-1, le plus répandu, est classé en trois groupes : le groupe M (pour major group), le groupe O (pour outlier group), et le groupe N (pour non-M, non-O group). Le groupe M est le plus prédominant, avec plus de 40 millions de personnes infectées, tandis que les groupes O et N sont beaucoup moins courants. De plus, il existe le VIH-2, moins contagieux que le VIH-1, qui est principalement présent en Afrique de l'Ouest et comprend les groupes A et B, avec plusieurs sous-types au sein de chaque groupe(16).

Le VIH, ou virus de l'immunodéficience humaine, appartient à la famille des rétrovirus et est classé dans le genre Lentivirus. On peut présenter la classification détaillée du VIH comme est montré sur le tableau 1 :

Tableau 1: Classification du VIH :

<i>Classification du VIH</i>	<i>Détails</i>
<b>Ordre : Ortervirales</b>	Les rétrovirus sont regroupés dans l'ordre des Ortervirales, qui comprend plusieurs familles de virus à ARN(17).
<b>Famille : Retroviridae</b>	La famille des Retroviridae est composée de virus à ARN qui ont la capacité de rétrotranscrire leur ARN en ADN à l'intérieur des cellules qu'ils infectent. Cela signifie qu'ils peuvent intégrer leur matériel génétique dans le génome de l'hôte(18).
<b>Sous-famille : Orthoretrovirinae</b>	Les Retroviridae sont divisés en deux sous-familles : les Orthoretrovirinae et les Spumaretrovirinae. Le VIH appartient à la sous-famille des Orthoretrovirinae, qui comprend également d'autres rétrovirus importants tels que le virus de la leucémie féline (FeLV) et le virus de la leucémie bovine (BLV)(19).
<b>Genre : Lentivirus</b>	Le genre Lentivirus comprend des virus caractérisés par une période d'incubation prolongée dans l'hôte avant que des symptômes de maladie ne se manifestent. Ces virus sont également connus pour causer des infections persistantes et à long terme(20).

**VIH-1** : Le VIH-1, le plus répandu, est classé en trois groupes : le groupe M (pour major group), le groupe O (pour outlier group), et le groupe N (pour non-M, non-O group). Le Sous-type M (Major) est le plus prédominant, et responsable de la grande majorité des infections à VIH dans le monde avec plus de 40 millions de personnes infectées. Il est subdivisé en plusieurs groupes et clades en fonction de la diversité génétique. Tandis que le sous-types O (Outlier) (21) et N (Non-M, Non-O) : Ils sont moins fréquents et ont été principalement observés en dehors de la pandémie principale(16).( Figure 2)

**VIH-2** : Le VIH-2 est moins répandu, moins contagieux et moins virulent que le VIH-1. Il est principalement présent en Afrique de l'Ouest et comprend les groupes A et B, avec plusieurs sous-types au sein de chaque groupe(22).

La classification précise des souches virales à l'intérieur de ces sous-types est basée sur l'analyse des séquences génétiques du virus, en particulier de la région de l'enveloppe virale. Cette diversité génétique a des implications importantes pour le diagnostic, le traitement et le développement de vaccins adaptés à la diversité des souches du VIH(23).



gp120 et la sous-unité transmembranaire gp41. En moyenne, seulement 14 trimères Env décorent la surface d'un virus VIH(25,26). ( Figure 3)

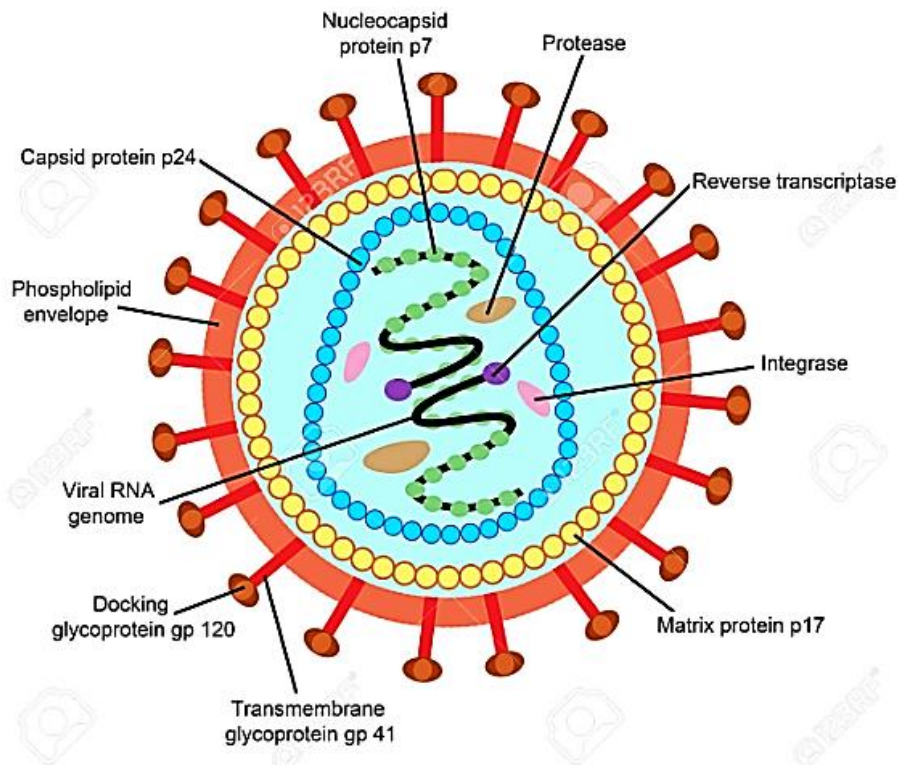


Figure 3: Structure du VIH(25)

La structure du VIH comprend également une capsid, une structure protéique renfermant le matériel génétique du virus, constituée de protéines appelées protéines de la capsid (p24). Le matériel génétique du VIH est constitué de deux copies d'ARN à simple brin positif, portant les informations nécessaires à la réplication du virus dans les cellules hôtes. Le cycle de vie du VIH implique des étapes cruciales telles que l'attachement du virus à la cellule hôte, la fusion avec la membrane cellulaire, la libération de l'ARN viral, la conversion de l'ARN en ADN par la reverse transcriptase, et l'intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte grâce à l'intégrase (27).

- **L'enveloppe virale :**

Le VIH s'acquiert par bourgeonnement à partir de la membrane cytoplasmique des cellules hôtes, formant ainsi une bicouche phospholipidique. Cette enveloppe porte à sa surface le complexe glycoprotéique transmembranaire, constitué de gp41 ou gp36, ainsi que la boucle V3 portée par la gp120. La boucle V3 joue un rôle crucial dans l'attachement simultané du virus aux récepteurs CD4+ et à ses corécepteurs CCR5 ou CXR4(28). D'autre part, la gp41 induit la fusion-lyse de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire, permettant ainsi au contenu viral d'entrer dans le cytoplasme cellulaire. L'enveloppe virale est essentielle pour la capacité

infectieuse du VIH ; en son absence, les virions perdent leur infectiosité. Par conséquent, la recherche d'anticorps neutralisant la boucle V3 représente une stratégie prometteuse dans le développement de vaccins anti-VIH. Cette boucle semble présenter une faible variabilité d'une souche de VIH à l'autre, ce qui en fait une cible attractive pour les futures interventions thérapeutiques et préventives(29). (Figure 4)

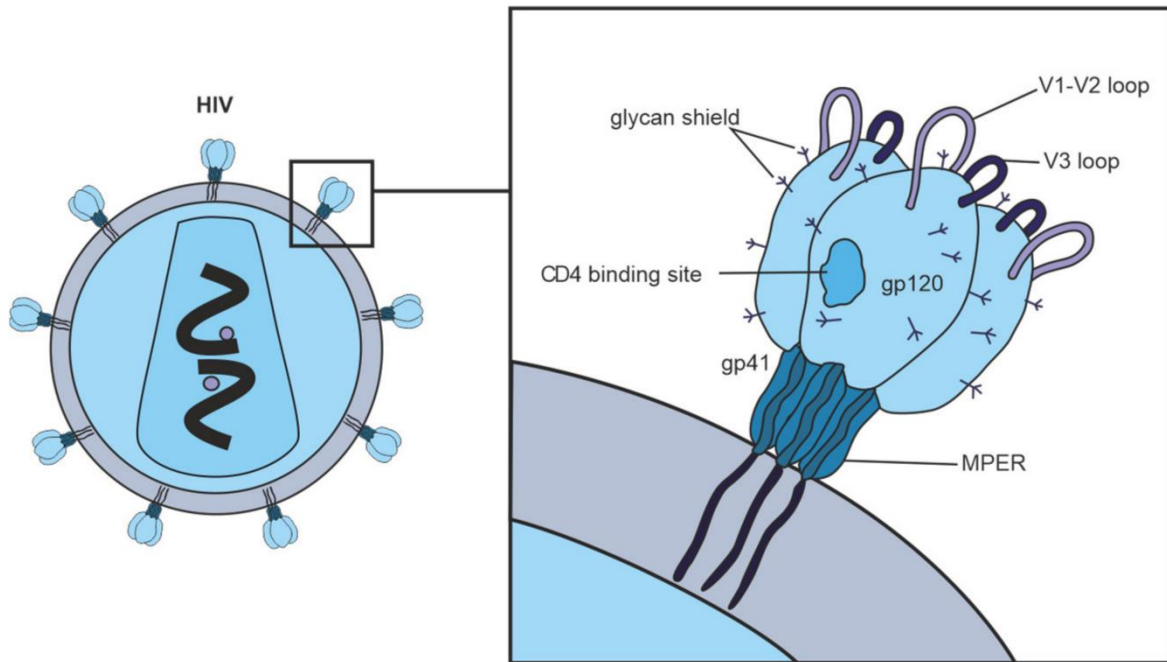


Figure 4: Cibles vulnérables sur les glycoprotéines trimériques du pic du VIH (gp120 et gp41). Les Abs largement neutralisants ciblent le site de liaison CD4 sur la gp120, la région membranaire externe proximale de la gp41, le bouclier glycane et les épitopes dans les boucles variables 1, 2 et 3 sur la gp120. (30)

- **La matrice**

La matrice virale, constituée de protéines oligomérisées telles que p17 ou p16, forme une couche sur le feuillet interne de l'enveloppe virale. Sur le plan structural, la matrice joue un rôle crucial dans l'ancrage du complexe gp41/gp120 dans l'enveloppe des virions en cours de

maturation. En outre, son rôle est intimement lié à l'import nucléaire du virus, ce qui est étroitement associé à l'infectivité du VIH(31–33). (Figure 5)

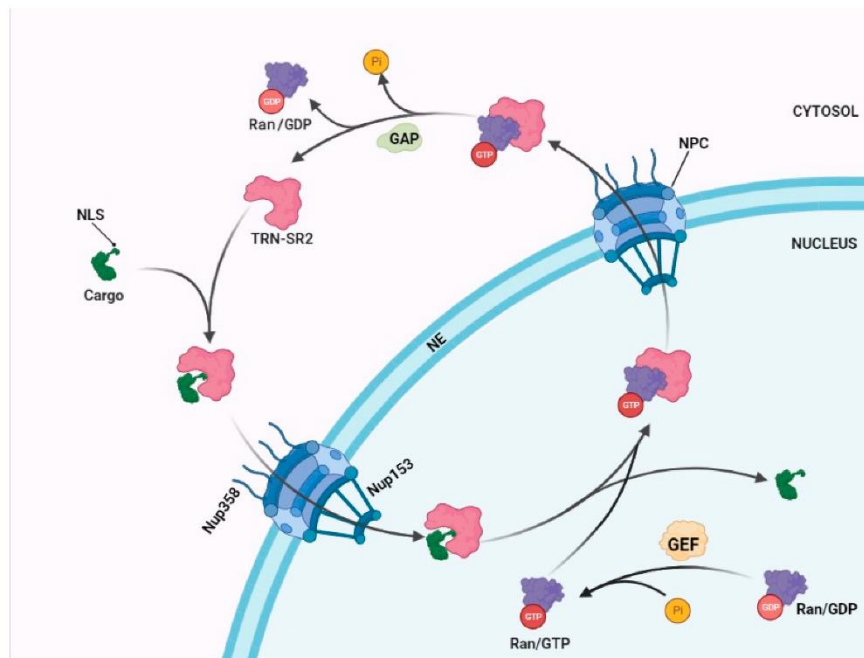


Figure 5: Le cycle du transport nucléaire. Dans le cytoplasme, la formation du complexe cargo/importine est médiée par le signal de localisation nucléaire (NLS) de la cargaison (en haut à gauche). Dans le noyau, la cargaison est libérée lors de la liaison de RanGTP à l'importation (panneau inférieur). Ensuite, le complexe importine/RanGTP est exporté vers le cytoplasme où la protéine activatrice de la GTPase (GAP) hydrolyse le GTP en GDP, ce qui conduit ensuite à la libération de l'importine (en haut à droite). Le facteur d'échange de nucléotide (GEF) Ran guanine phosphoryle Ran/GDP dans le noyau. (33)

- **La capside**

La capside virale présente une forme conique qui est caractéristique des lentivirus. Cette structure particulière est observée dans ce genre de virus, comme le VIH. De plus, la capside contient des antigènes d'intérêt, notamment les protéines p24/p26, qui sont utilisées dans le diagnostic des infections à VIH. La détection de ces antigènes, appelée antigénémie p24/p26, est une méthode couramment utilisée pour le dépistage précoce et le suivi de l'infection par le VIH(34,34,35).( Figure 6)

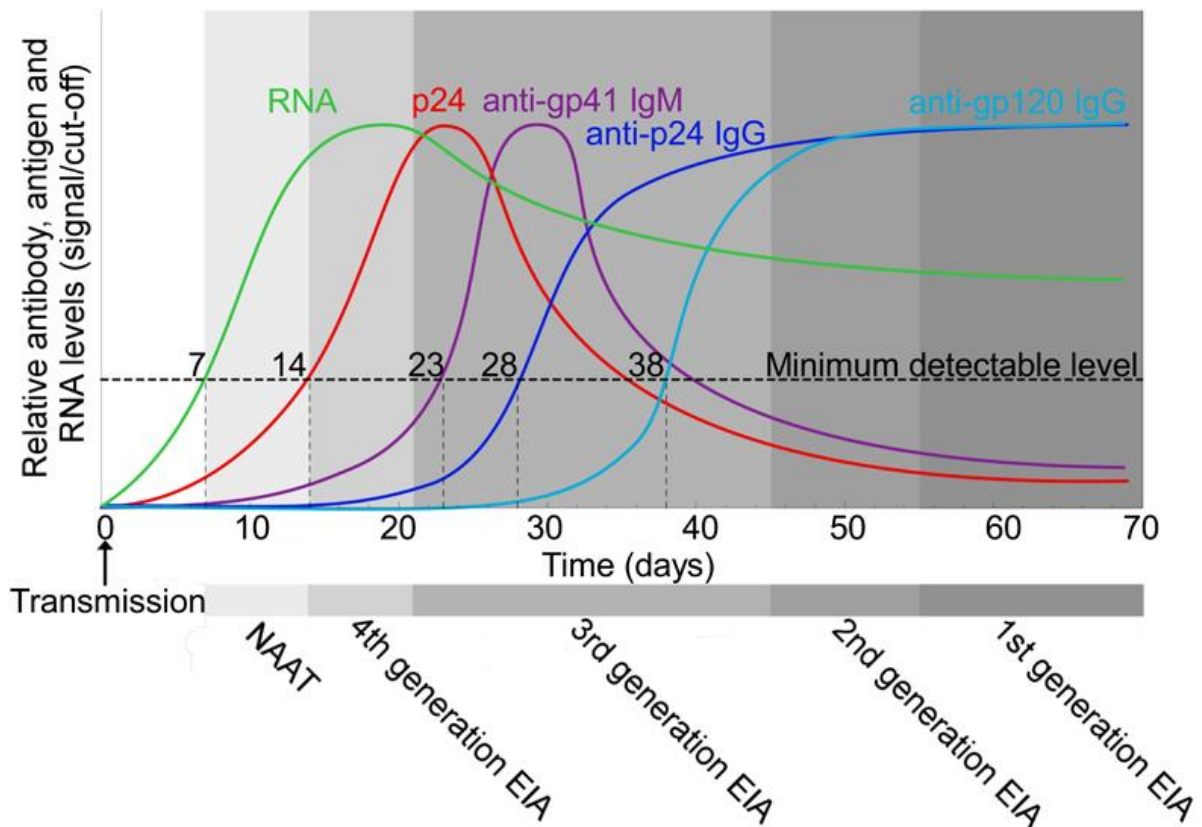


Figure 6: Kinetics of HIV markers during acute infection to seroconversion and time-frames of detection by generations of tests(35)

- **Les nucléoprotides (P8 ou P7)**

Les nucléocapsides, représentées par les protéines p8 ou p7, sont au nombre de deux dans le virus. Chacune de ces nucléocapsides contient un brin d'ARN simple brin positif (ARNsb+), et elles jouent un rôle crucial dans la protection de cet ARN contre les enzymes virales. De plus, les nucléocapsides sont essentielles dans l'assemblage des particules virales en fin de cycle de réplication. Elles contribuent à la formation de la structure virale, assurant ainsi la viabilité et la fonctionnalité des virions nouvellement formés(36–38).( Figure 7)

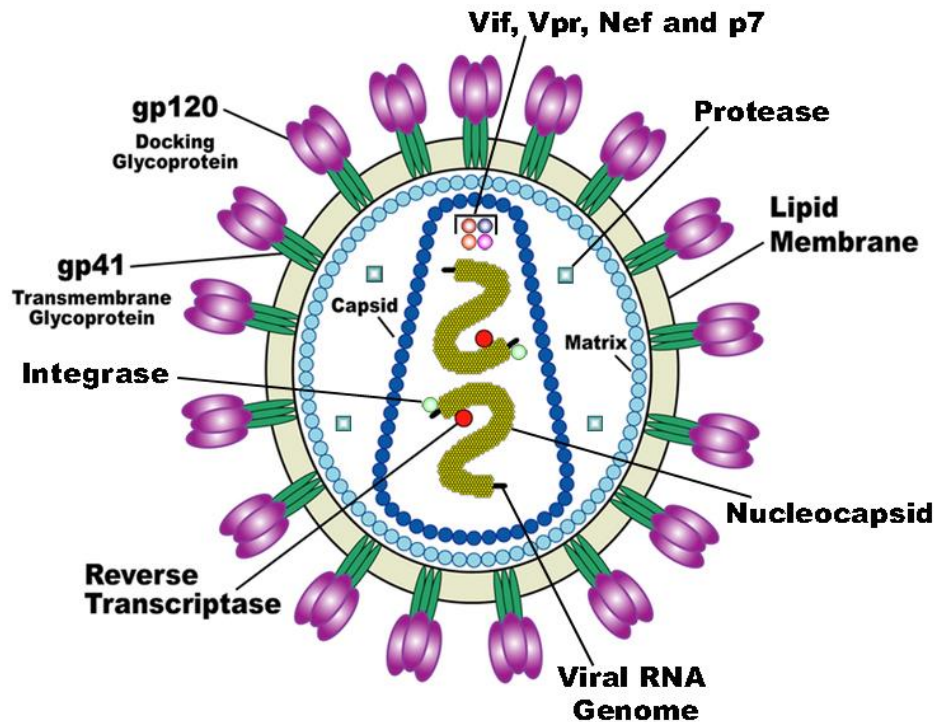


Figure 7: Structure of HIV-1 Virus Particle(39)

- **Les protéines encapsulées**

Les protéines encapsulées jouent un rôle central dans le cycle viral du VIH, où elles exercent différentes fonctions cruciales. Parmi celles-ci, on peut distinguer :

- Les protéines virales, telles que la transcriptase inverse (p66 ou p51), l'intégrase (p32), la protéase (p11 ou p12), la protéine (p6), les peptides p1 et p2, ainsi que les protéines régulatrices Vpr, Vif, Nef et Vpu pour le VIH-1, et Vpx pour le VIH-2. Ces protéines sont essentielles à divers stades du cycle de réplication virale, notamment la transcription inverse, l'intégration de l'ADN viral dans le génome de l'hôte, la maturation des particules virales, l'assemblage viral et la régulation de la réplication virale(31,39).
- Les protéines d'origine cellulaire, telles que l'ARNt synthétase, l'ARNt3lys, la cyclophiline A, l'ubiquitine, et d'autres encore. Ces protéines, bien que d'origine cellulaire, interagissent avec le virus et participent à divers processus viraux, y compris la régulation de la réplication virale, la modulation de la réponse immunitaire de l'hôte et la promotion de l'assemblage des particules virales(40,41).

Outre ces composants, le VIH code pour plusieurs protéines accessoires qui modulent la réplication virale et l'infectivité du virus. Notons que la compréhension détaillée de la structure du VIH a permis le développement de médicaments antirétroviraux, ciblant différentes étapes

du cycle de vie du virus. Le VIH-1 est classé en différents groupes, dont le groupe M (major group) est le plus prédominant, infectant plus de 40 millions de personnes. Les groupes O (Outlier group) et N (Non-M, Non-O group) sont moins courants. Le VIH-2, moins contagieux que le VIH-1, est principalement présent en Afrique de l'Ouest et comprend les groupes A et B, avec plusieurs sous-types au sein de chaque groupe (16,26). (Figure 8)

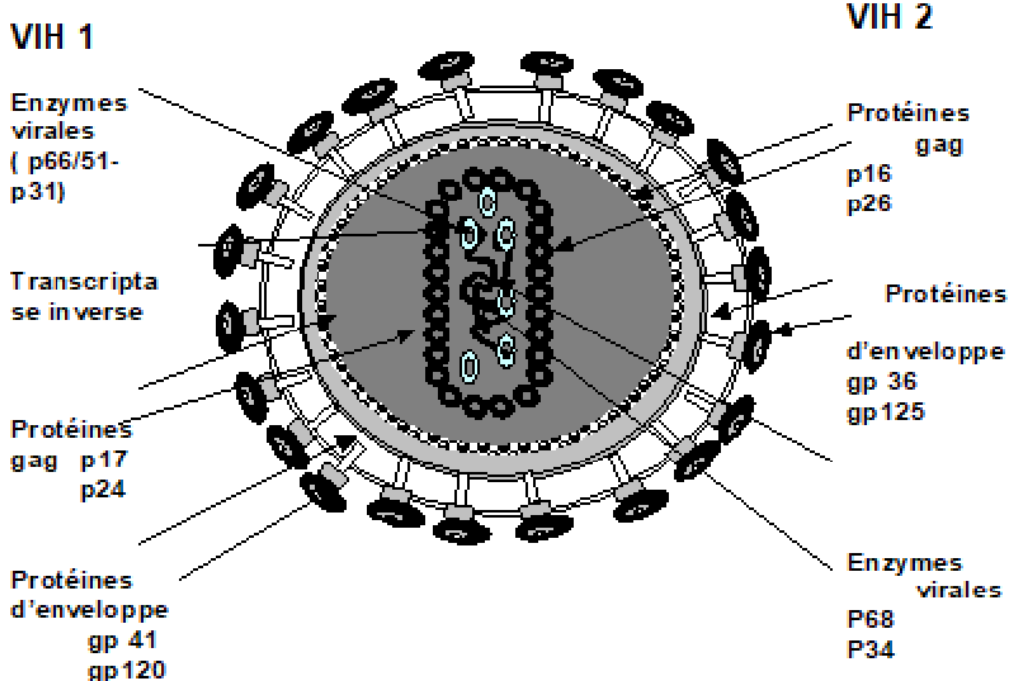
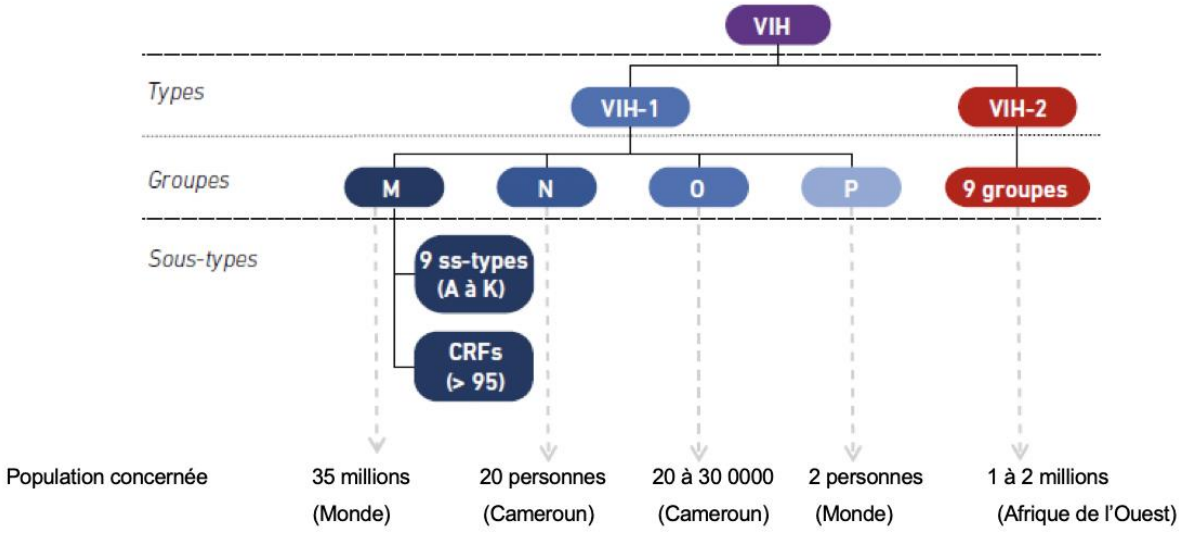


Figure 8: Différence de structure entre les virus VIH 1 et VIH 2 (3)

## 4 Organisation génomique

Le génome du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est composé d'ARN, contrairement aux organismes humains qui ont de l'ADN. Le génome du VIH est relativement simple par rapport à celui des cellules eucaryotes, mais il est crucial pour le cycle de vie du virus. Voici une description détaillée de l'organisation génomique du VIH dans la figure 9.

### HIV-1 genome



### HIV-1 mature virion

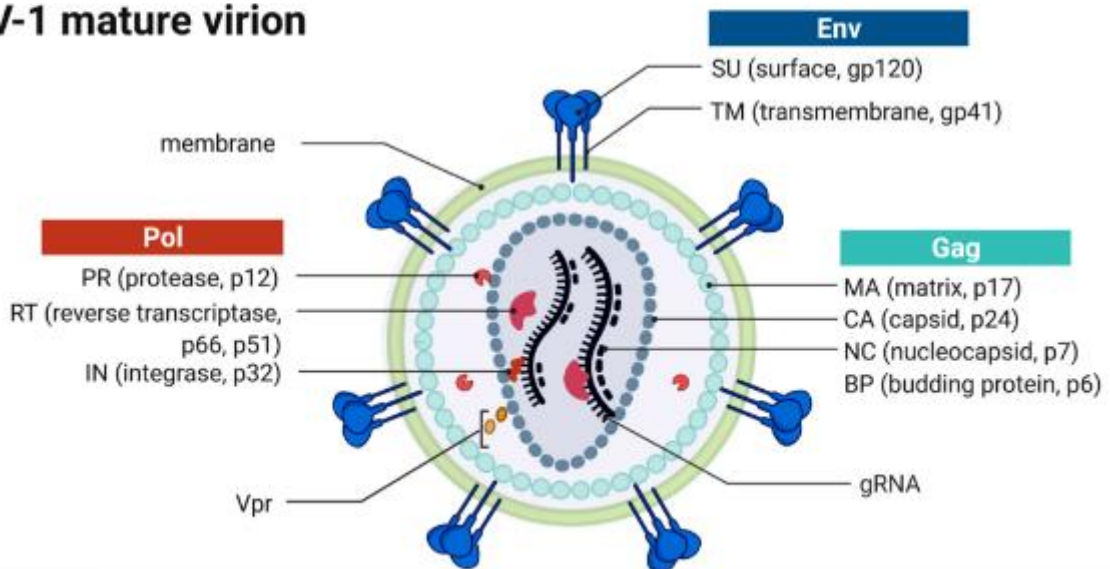


Figure 9: Génome du VIH-1 et structure du virion.

(En haut) Aperçu schématique de l'organisation génomique du génome du VIH-1 englobant les cadres de lecture ouverts codant pour les différentes protéines structurales, régulatrices et accessoires. L'ARNg dimère et linéaire mesure environ 9 kb de long et est flanqué des répétitions terminales (LTR) de 5' et 3' de longueur qui contiennent le promoteur viral et les séquences requises pour la transcription inverse, l'intégration et l'expression des gènes. Les LTR se distinguent en éléments régulateurs agissant en cis, à savoir les régions U3, R et U5 suivies du signal d'emballage Psi ( $\psi$ ). Gag code pour la matrice de protéines structurales (MA), la capsid (CA) et la nucléocapsid (NC) formant le noyau viral. Pol code pour les enzymes virales protéase (PR), transcriptase inverse (RT) et intégrase (IN). Le gène Pol est suivi des deux gènes régulateurs rev et tat et de trois gènes accessoires vif, vpr et vpu. Env code pour les glycoprotéines de l'enveloppe virale : l'unité de surface (SU) gp120 et l'unité transmembranaire (TU) gp41. Env est suivi d'un autre gène accessoire nef. (En bas) Le virion enveloppé mature a une forme sphérique et est enveloppé par une membrane bicouche lipidique dérivée de la cellule hôte contenant 7 à 35 trimères de glycoprotéines d'enveloppe. La couche interne de la membrane ancre les protéines MA dérivées

*de Gag et héberge également Vpr et PR. La capsid se trouve au centre du virion et contient les deux copies de l'ARNg, RT et IN. L'ARNg est stabilisé par les protéines NC. (39)*

#### **4.1 Type d'Acide Nucléique :**

Le VIH possède un génome constitué d'ARN à simple brin positif. Cela signifie que l'ARN viral peut être directement utilisé comme matrice pour la synthèse de protéines sans nécessiter une étape de transcription(42).

#### **4.2 Structure Génomique :**

Le génome du VIH est linéaire et non segmenté. Il n'y a pas de division claire en chromosomes, comme on le voit dans les génomes cellulaires.

#### **4.3 Taille du Génome :**

Le génome du VIH est relativement petit. Pour le VIH-1, la variante la plus répandue, il est composé d'environ 9 800 bases d'ARN.

#### **4.4 Les Gènes du VIH :**

Le génome du VIH code pour plusieurs protéines essentielles à sa réplication et à son cycle de vie. Comme le montre la figure 10 et le tableau 2, les principaux gènes incluent(43) :

- **Gag** : Il code pour les protéines de la capsid (p24), de la matrice (p17), et de la nucléocapsid (p7).
- **Pol** : Il code pour des enzymes importantes telles que la reverse transcriptase, la protéase et l'intégrase.
- **Env** : Il code pour les glycoprotéines d'enveloppe (gp120 et gp41).
- **Tat** : Il code pour la protéine Tat qui régule la transcription du VIH.
- **Rev** : Il code pour la protéine Rev qui régule l'exportation des ARN viraux du noyau cellulaire.

- **Nef** : Il code pour la protéine Nef impliquée dans la modulation de la réplication virale.

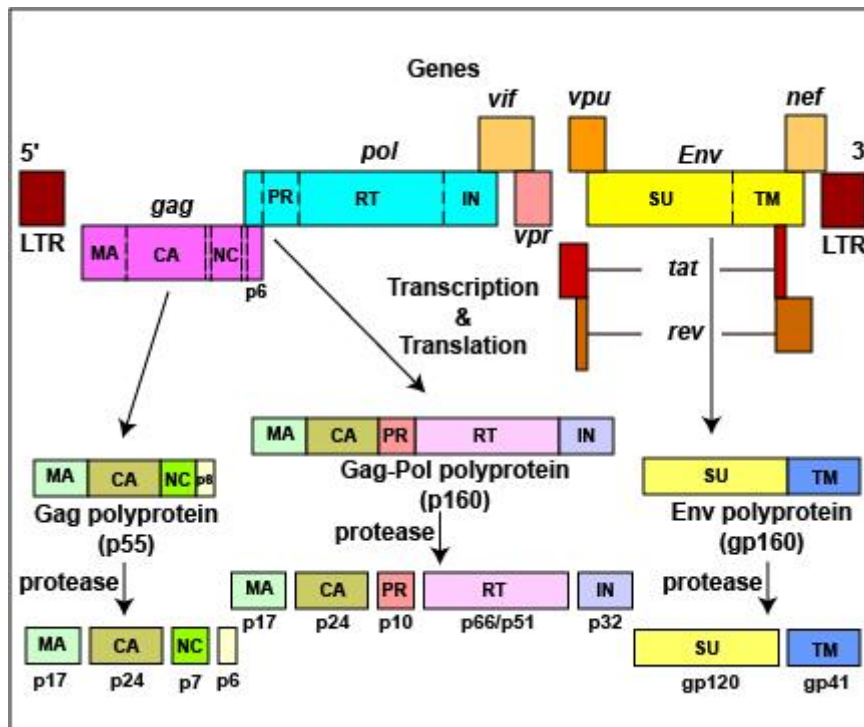


Figure 10: Transcription et traduction du génome du VIH.

Les gènes *gag* et *pol* sont transcrits comme une unité et traduits en deux polyprotéines Gag-Pol (p160) et Gag (p55). Les protéases du VIH clivent ensuite la polyprotéine Gag (p55) en protéines matricielles du VIH (MA ; p17), en protéines de capsid (CA ; p24) et en protéines de nucléocapsid (NC, p7). La polyprotéine Gag-Pol (p160) sera clivée par les protéases du VIH pour devenir des protéines matricielles du VIH (MA ; p17), des protéines de capsid (CA ; p24), des molécules de protéinase (protéase ou PR ; p10), des molécules de transcriptase inverse (RT ; p66/p51) et des molécules d'intégrase (IN ; p32). De même, le gène *env* est transcrit et traduit en polyprotéine ENV (gp160) qui est clivée par les protéases en SU (glycoprotéine de surface ; gp120) et TM (glycoprotéine transmembranaire ; gp41). Gènes du VIH : Gag (antigène de groupe ; codes pour l'antigène matriciel p17, l'antigène de capsid p24 et l'antigène de nucléocapsid) ; Pol (polymérase ; codes pour la transcriptase inverse, la protéase et l'intégrase) ; Env (enveloppe ; codes pour la glycoprotéine de surface gp120 et la glycoprotéine transmembranaire gp41) ; Tat (protéine transactivante ; régule la transcription de l'ADN intégré du VIH) ; Rev (régulateur de l'expression virale ; passage des transcrits d'ARN hors du noyau) ; Nef (facteur négatif ; nécessaire à la pleine pathogénicité du VIH) ; Vif (gène d'infektivité virale ; peut jouer un rôle dans l'assemblage viral) ; Vpu (bloque le transport du CD4 vers la surface de la cellule hôte pour faciliter la libération virale) ; vpr (aide au transport de l'ADNdb intermédiaire dans l'hôte et arrête les cellules infectées dans la phase G2 du cycle cellulaire)(44).

Tableau 2: Les produits d'expression des divers gènes du génome viral et leurs fonctions(43)

GENE	PROTEINE CODEE	FONCTION DE LA PROTEINE
Gag	P17	Forme la couche protéique externe du core viral. Cette protéine est essentielle à la structure de la particule virale et à la liaison avec les récepteurs cellulaires.
	P24	Forme la couche protéique interne du core viral, contribuant à la stabilité de la structure du virus.

	P9	Composant du core viral, participant à l'assemblage et à la maturation du virus.
	P7	Se lie directement à l'ARN génomique, facilitant son encapsidation et son incorporation dans les virions.
Env	Gp41	Protéine membranaire associée à gp120, nécessaire à la fusion du virus avec la membrane cellulaire.
	Gp120	Protéine de surface virale qui fait saillie au niveau de l'enveloppe et se lie au récepteur CD4 sur les cellules hôtes, facilitant l'entrée du virus.
Pol	P64	Possède une activité de transcriptase inverse, convertissant l'ARN viral en ADN complémentaire, ainsi qu'une activité de RNase, dégradant l'ARN.
	P51	Possède une activité de transcriptase inverse, catalysant la synthèse de l'ADN viral à partir de l'ARN viral.
	P10	Protéase qui clive le précurseur des protéines codées par le gène gag, essentielle à la maturation du virus.
	P32	Intégrase, facilitant l'intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte.
Vif	P23	Essentiel au pouvoir infectieux de la particule virale en neutralisant les mécanismes de défense de l'hôte.
Vpr	P15	Active faiblement la transcription de l'ADN proviral, influençant la régulation de l'expression génique virale.

#### 4.5 Sites de Régulation :

Le VIH possède des séquences de régulation spécifiques qui contrôlent son cycle de vie, y compris les séquences LTR (Long Terminal Repeat) aux extrémités du génome qui contiennent des éléments de régulation importants(45,46). (Figure 11)

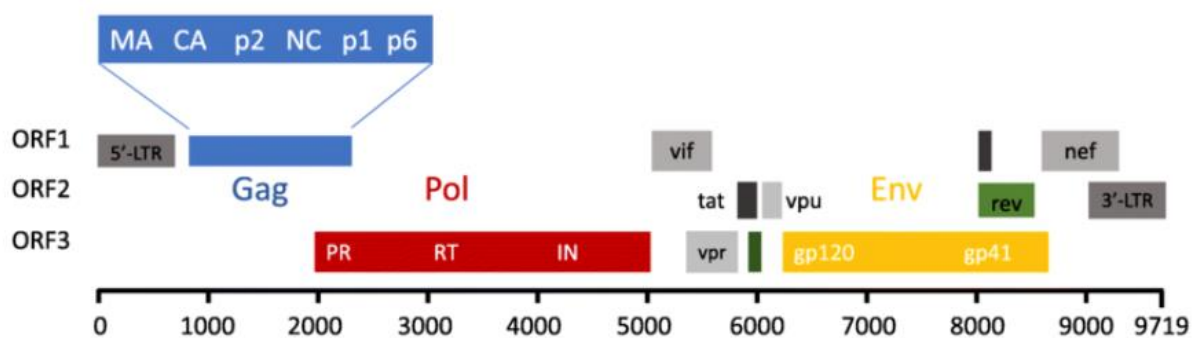


Figure 11: Représentation schématique du génome du VIH-1 avec ses 9 gènes codants.

Le génome est composé de 3 gènes structuraux (gag, pol et env) 4 gènes accessoires en gris et 2 gènes régulateurs en vert répartis dans les 3 ORF. Gag est ensuite transformé en 6 domaines protéiques appelés matrice (MA ou p17), capsid (CA ou p24), peptide espaceur 1 (SP1 ou p2), nucléocapsid (NC ou p7), peptide espaceur 2 (SP2 ou p1) et p6(47).

#### 4.6 Variabilité Génétique :

Le VIH présente une grande variabilité génétique, en particulier dans les régions codant les glycoprotéines d'enveloppe (env). Cette variabilité est un défi pour le développement de vaccins et de médicaments(48). (Figure 12)

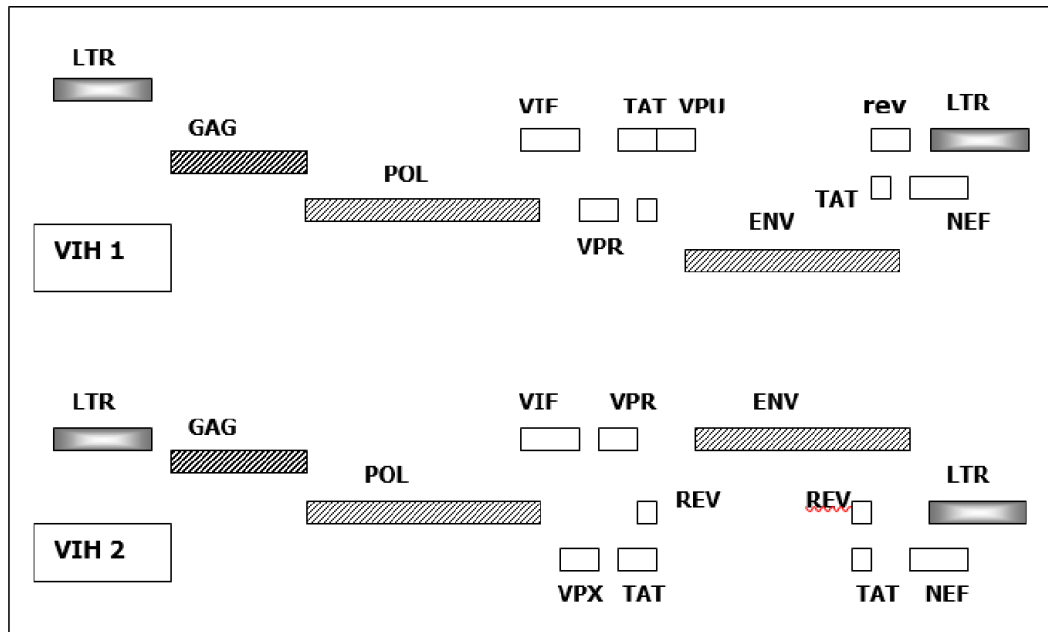


Figure 12: Organisation génomique des VIH 1 et VIH 2

#### 5 Tropisme et cellules cibles :

##### 5.1 Tropisme :

Le tropisme du VIH fait référence à la capacité du virus de l'immunodéficience humaine à infecter certaines cellules en se liant à des récepteurs spécifiques à leur surface. Le VIH cible principalement les lymphocytes T CD4+, qui sont des cellules immunitaires importantes (49,50). Le tropisme du VIH peut être classifié en fonction des récepteurs spécifiques qu'il utilise pour pénétrer dans les cellules hôtes. Les deux principaux types de tropismes sont R5 et X4 (51).

Le tropisme R5 du VIH se caractérise par l'utilisation du corécepteur CCR5 pour envahir les cellules cibles(50,52) .

Le tropisme X4 du VIH se manifeste par l'utilisation du corécepteur CXCR4 pour envahir les cellules. Ces souches virales, caractérisées par leur tropisme X4, ont la capacité d'émerger plus tard au cours de l'infection, souvent en corrélation avec la progression de la maladie. En utilisant spécifiquement le récepteur CXCR4, le VIH adapte son tropisme pour exploiter ce corécepteur particulier, ce qui peut avoir des implications sur la gravité de

l'infection et les stratégies thérapeutiques nécessaires pour la gérer. La compréhension du tropisme X4 du VIH est cruciale pour une approche adaptée dans le choix des médicaments antirétroviraux, visant à cibler spécifiquement les interactions entre le virus et le récepteur CXCR4 dans le processus infectieux (53).

Le tropisme dual/mixte du VIH se caractérise par l'utilisation simultanée des corécepteurs CCR5 et CXCR4 pour infecter les cellules. Des tests de tropisme, tels que le test Trofile, sont utilisés pour déterminer le tropisme viral d'un patient, indiquant s'il s'agit d'un virus à tropisme R5, X4, ou dual/mixte. Les résultats des tests de tropisme jouent un rôle essentiel pour les médecins dans la définition du traitement adapté aux patients atteints du VIH, en tenant compte de la spécificité du tropisme viral(54).

L'établissement du tropisme viral joue un rôle essentiel dans le choix des médicaments antirétroviraux. Les inhibiteurs de fusion ou les inhibiteurs de corécepteurs constituent des classes médicamenteuses qui ciblent spécifiquement les interactions entre le VIH et les récepteurs à la surface des cellules hôtes. Avant d'envisager la prescription de ces médicaments, des tests de tropisme viral peuvent être effectués pour identifier le type de récepteur prédominant que le VIH utilise dans le corps d'une personne infectée. Cette information est cruciale pour personnaliser le traitement antirétroviral, optimisant ainsi son efficacité en s'attaquant aux interactions spécifiques entre le virus et les récepteurs cellulaires (55,56) .

### *5.2 Cellules cibles :*

Après avoir franchi les barrières organiques, les virus sont interceptés par les cellules cibles, notamment celles du système immunitaire (SI) et du système nerveux central (SNC).

## ***LES CELLULES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE :***

### **❖ LYMPHOCYTES T CD4+**

Les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> constituent la principale cible du VIH, jouant un rôle crucial dans environ 90 % de la réplication virale. Une chute du taux de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> en dessous de 200/mm<sup>3</sup> (alors que la normale est d'environ 1000/mm<sup>3</sup>) marque le développement du SIDA. En 2009, il a été établi que l'infection par le VIH-1 entraîne une destruction rapide de la plupart des lymphocytes T mémoires CD4/CXCR4, en particulier ceux résidant dans les muqueuses(57,58). (Figure 13)

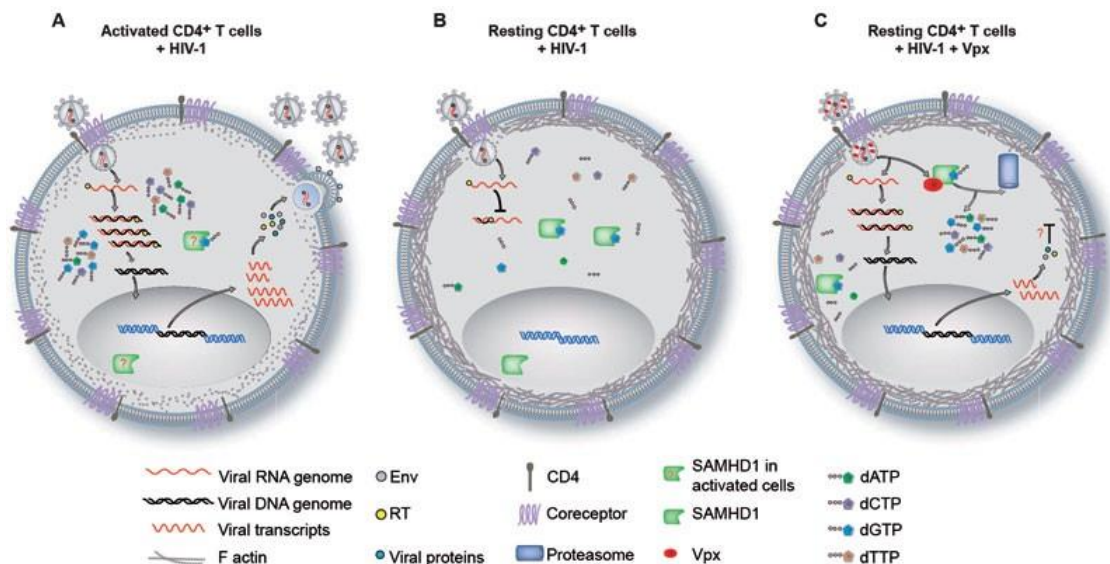


Figure 13:Modèle schématique de la réplication du VIH-1 et de ses restrictions dans les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> activés et au repos.

- (A) Les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> activés sont totalement permissifs à la réplication du VIH-1 et à toutes les étapes du cycle de vie viral depuis l'entrée (facilitée par le relâchement du cortex d'actine), la RT, l'importation nucléaire, l'intégration, l'expression des gènes viraux jusqu'à la synthèse de nouveaux virus. Les protéines, l'assemblage et la libération des particules sont efficaces. Les niveaux cellulaires de dNTP sont élevés malgré la présence d'une expression élevée de SAMHD1, ce qui suggère que l'activité de l'enzyme pourrait être régulée négativement dans ces cellules (indiquée par le point d'interrogation). (B) L'infection par le VIH-1 des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> au repos est avortée. Le VIH-1 surmonte la barrière rigide du cortex d'actine en induisant la signalisation du récepteur Env-chimiokine. La RT est initiée mais s'arrête avant que la synthèse de l'ADN viral ne soit terminée. Vraisemblablement en raison de la forte activité de SAMHD1, les niveaux de dNTP dans le cytoplasme sont faibles et limitent les réactions RT. (C) La délivrance de Vpx surmonte la barrière SAMHD1 et permet au VIH-1 d'infecter les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> au repos. SAMHD1 est ciblé par Vpx pour la dégradation protéasomale, qui s'accompagne d'une élévation des niveaux de dNTP cellulaire. L'infection par le VIH-1 passe par la RT, l'importation et l'intégration nucléaires. Une certaine expression de gènes viraux est observée mais aucune descendance infectieuse n'est libérée, ce qui suggère l'existence de blocages supplémentaires encore non caractérisés dans la phase tardive du cycle de vie viral.(59)

## ❖ LYMPHOCYTES T CD8+

Pendant la primo-infection, on observe une augmentation des lymphocytes T CD8+ en parallèle avec la diminution des lymphocytes T CD4+. Les lymphocytes T CD8+ expriment le récepteur CXCR4 mais sont peu susceptibles d'être infectés par le VIH. Leur fonction principale est de détruire les cellules infectées par le virus, soit en utilisant des perforines, soit en induisant l'apoptose par le biais du complexe Fas-Fasligand (58,60).

## ❖ Lymphocytes B

Les lymphocytes B ne portent pas de molécules de CD4 à leur surface. Ils expriment en quantité limitée le récepteur CXCR4. De plus, contrairement aux lymphocytes T CD4+, l'ADN viral du VIH n'est pas intégré dans leur génome cellulaire(61).

## ❖ Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques folliculaires portent le récepteur DC-SIGN. Elles sont localisées dans les muqueuses et constituent l'architecture des follicules lymphoïdes. Après l'internalisation du VIH, ces cellules migrent vers les ganglions lymphatiques et d'autres organes lymphoïdes, où elles trans-infectent les cellules lymphoïdes. Elles sont capables de produire activement de nombreux virions. Dans le processus de développement du stade du SIDA, les cellules dendritiques folliculaires sont détruites, ce qui entraîne l'atrophie des formations lymphoïdes(62,63).

## ❖ Les monocytes et macrophages

Le système monocyte-macrophage constitue un réservoir viral considérable, bien plus important que la faible virémie observée pendant la période de latence clinique de l'infection par le VIH. Les monocytes et les macrophages portent un ensemble de récepteurs, dont les CD4/CCR5, CXCR4, Gal-Cer, les héparanes sulfates et le DC-SIGN(64). En plus de leur rôle de réservoir viral, les monocytes et les macrophages favorisent la dissémination du virus dans le système nerveux central (SNC). Dans le SNC, ils libèrent du glutamate ainsi que des substances neurotoxiques telles que le Ntox, Tat et Vpr, ce qui conduit à la mort neuronale(65,66).

## ***LES CELLULES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL***

Le système nerveux central (SNC) constitue la deuxième grande cible du VIH, et il est infecté précocement au cours de la séroconversion. Il est important de noter que le traitement antirétroviral hautement actif (HAART) n'est pas efficace pour traiter les infections virales dans le SNC. Les cellules du SNC qui sont infectées par le VIH comprennent la microglie, les astrocytes et les oligodendrocytes, mais pas les neurones(67,68).

#### ❖ **Les cellules macrogliales**

Ce sont les macrophages résidents du système nerveux central (SNC) qui constituent les principales cibles du VIH. Ils portent à leur surface des récepteurs tels que les CD4/CCR5, CCR2b, CX3CR1, entre autres. Suite à leur infection par le VIH, les cellules gliales, telles que les astrocytes et les oligodendrocytes, produisent un large éventail de molécules, notamment des cytokines, des neurotoxines, ainsi que des protéines virales telles que Tat, gp120 et gp41(69,70).

#### ❖ **Astrocytes**

Les cellules responsables du maintien de l'étanchéité de la barrière hémato-encéphalique (BBB) sont les astrocytes. Bien que les astrocytes ne possèdent pas de molécules CD4, ils expriment des récepteurs comme CCR5 et DC-SIGN. Leur faible niveau de Sam68, un cofacteur crucial pour l'entrée cellulaire du VIH médiée par Rev, réduit leur susceptibilité à l'infection virale. Cependant, lorsqu'ils sont activés, les astrocytes peuvent produire de manière excessive du glutamate, un acide aminé qui excite les neurones(70,71)

#### ❖ **Oligodendrocytes**

Les oligodendrocytes, bien que rarement infectés par le VIH, jouent un rôle crucial dans la production de myéline. Ils expriment des récepteurs comme les galactosylcéramides et les protéoglycanes qui peuvent servir de points d'entrée au VIH (72–74).

#### ❖ **Neurones**

Les neurones manquent de CD4 mais expriment des corécepteurs. La question de savoir si les neurones peuvent être infectés par le VIH est controversée, malgré les preuves de l'ADN viral interneuronal. Cependant, l'infection neuronale est considérée comme improductive. Les neurones peuvent mourir en raison de l'excitotoxicité induite par la libération excessive de glutamate par les astrocytes infectés, liée au développement de la « démence du SIDA »(71,75–77). (Figure 14)

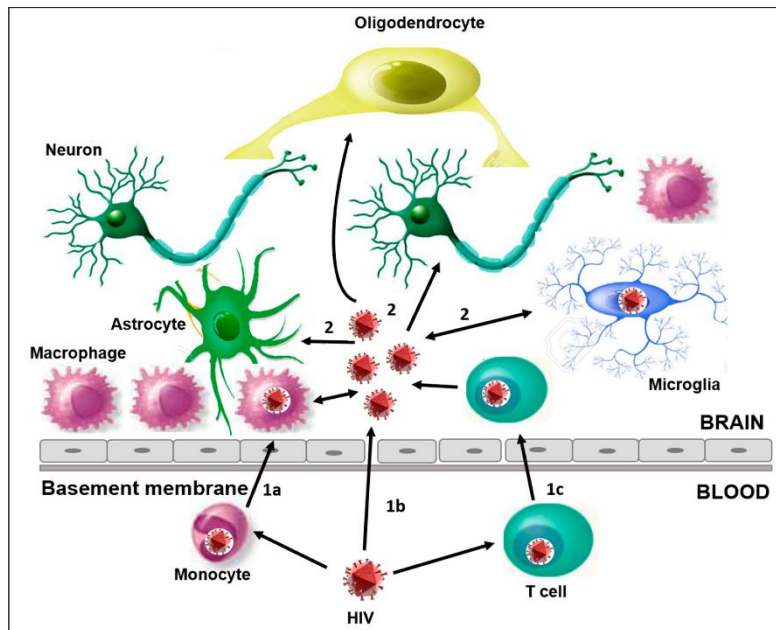


Figure 14: The main characteristics of HIV infection into the CNS. (78)

(1) The different ways of HIV-1 entry in the CNS: (1a) the “Trojan horse” mechanism, through HIV-1 infected monocytes that cross the BBB and differentiate into perivascular macrophage; (1b) direct entry, possible in the case of increased permeability due to dysfunctions and/or altered tissue; (1c) the migration into the brain of HIV-1 infected CD4+ T cells. (2) CNS resident cells susceptible to HIV-1 infection are microglia, neurons, astrocytes, and oligodendrocytes. The activation of these cells plays a key role in the release of proinflammatory cytokines, and can amplify the alteration and permeability of the BBB, thus promoting the neuroinvasion of HIV and other viruses.

## 6 Multiplication et cycle viral

La multiplication du VIH (virus de l'immunodéficience humaine) est un processus complexe qui se déroule à l'intérieur des cellules du système immunitaire humain. Le VIH est un rétrovirus, ce qui signifie qu'il utilise l'ARN comme matériel génétique et a la capacité de convertir son ARN en ADN à l'intérieur des cellules cibles. Le VIH, entreprend un cycle de multiplication en huit étapes essentielles. Pour se reproduire et survivre, le virus doit infiltrer une cellule hôte et exploiter les composants de celle-ci.

1. **Attachement** : Le VIH cible principalement les cellules CD4, des lymphocytes T (cellules immunitaires). Les protéines (Gag, Rven, Tat, Nev, etc.) et particules du virus vont s'organiser et aboutir à un nouveau virus qui va pouvoir s'en servir pour s'attacher à la cellule-hôte(78) .
2. **Fusion** : Les glycoprotéines d'enveloppe du VIH-1 interagissent avec leur récepteur CD4 et leur corécepteur CCR5 pour pénétrer dans la cellule-hôte. Comme le montre la figure 15, après

l'attachement, le VIH fusionne avec la membrane cellulaire de la cellule hôte, permettant ainsi l'entrée du virus dans la cellule. (79).

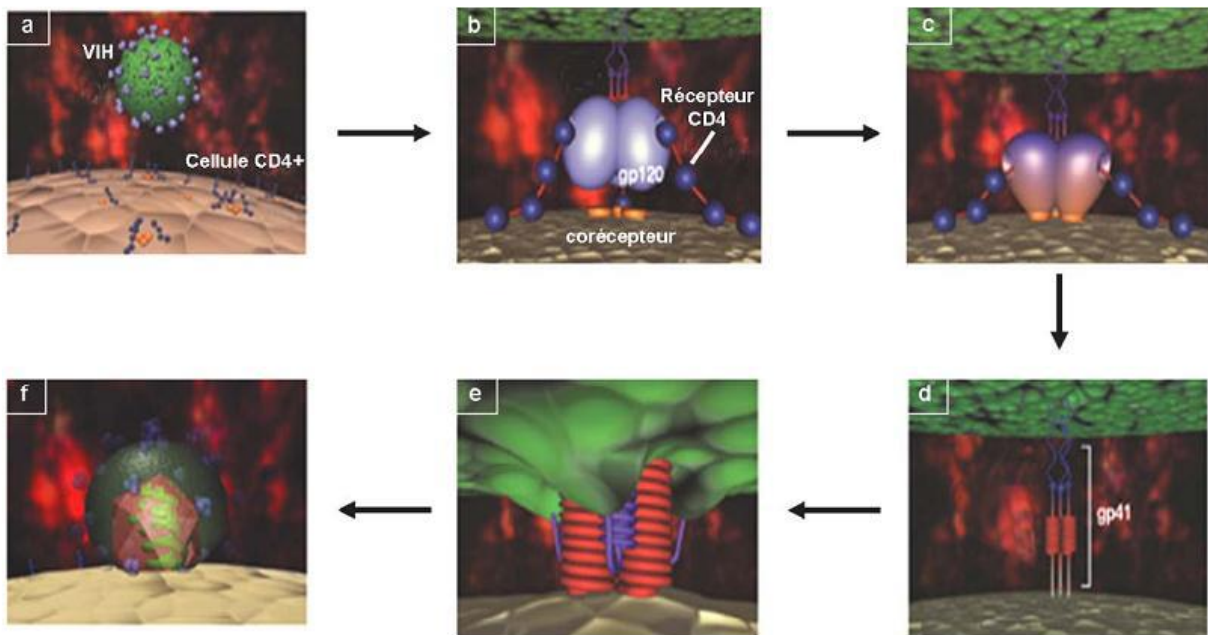


Figure 15: Mécanisme d'entrée du VIH-1 dans les cellules CD4/Corécepteur (13)

3. **Pénétration dans la Cellule** : Après la fusion, le matériel génétique du VIH, sous forme d'ARN, est libéré dans le cytoplasme de la cellule hôte. Une enzyme virale appelée transcriptase inverse convertit alors l'ARN viral en ADN viral (80).
4. **Rétro-transcription** : La transcription inverse, la conversion du génome de l'ARN simple brin en ADN double brin, est une caractéristique déterminante des rétrovirus et est essentielle à la réplication virale. Une fois à l'intérieur, l'ARN viral est converti en ADN par une enzyme virale appelée transcriptase inverse, ce qui permet au virus de s'intégrer dans le génome de la cellule-hôte (81). La transcription inverse est réalisée in vivo avec une enzyme virale codée appelée transcriptase inverse. La RT est essentielle pour toute réplication de rétrovirus car il n'existe aucun moyen possible pour le génome à ARN d'effectuer les processus nécessaires à la réplication. La transcriptase inverse du VIH est devenue un domaine de recherche extrêmement populaire en raison du fait qu'elle constitue une cible majeure pour le développement d'agents antirétroviraux(82). En raison des taux de mutation élevés de la transcriptase inverse, qui entraînent une augmentation des mutations dans le génome viral, elle est également devenue la cible du développement d'approches de thérapie génique(83).(Figure 16)

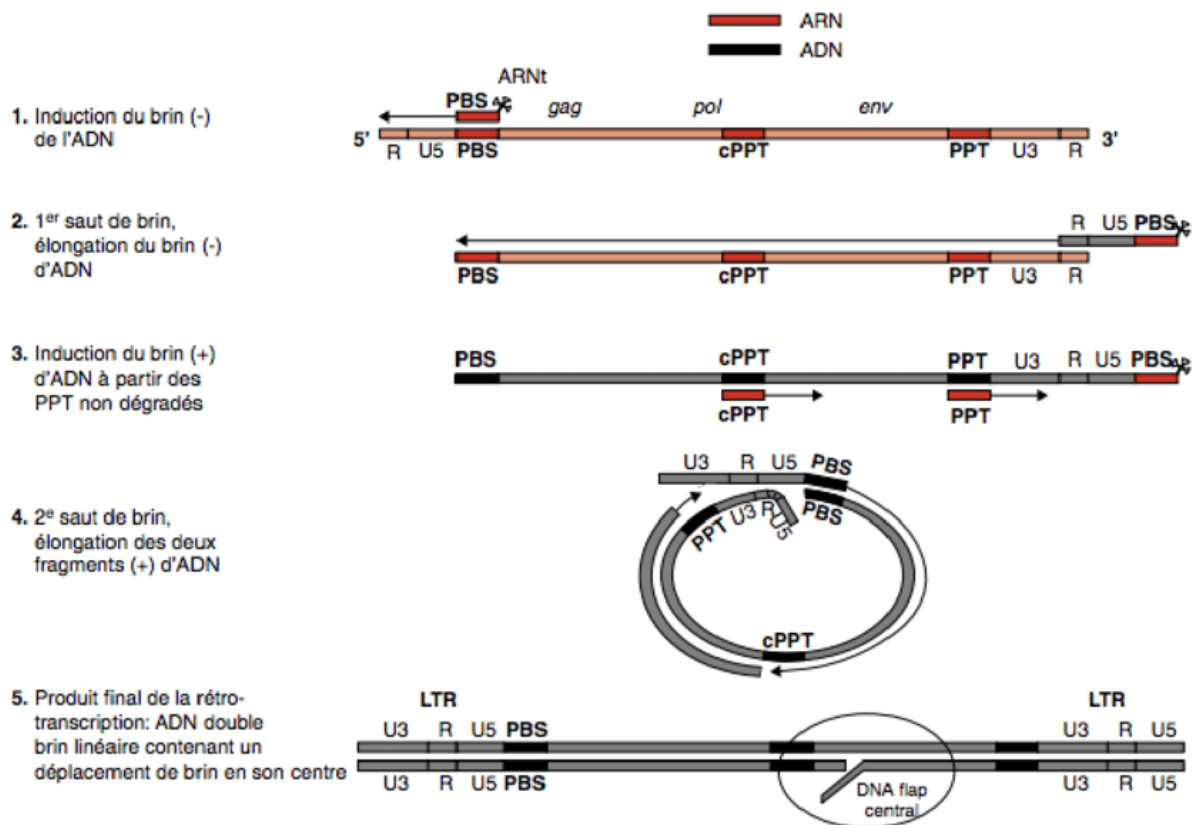


Figure 16: schéma de la transcription inverse

## 5. Import nucléaire de l'ADN viral :

L'importation nucléaire de l'ADN viral du VIH-1 revêt une importance capitale dans son cycle de vie, surtout au sein des cellules quiescentes. Le mécanisme de cette importation a suscité un débat en raison de données expérimentales divergentes. Initialement, on supposait que la capsid du VIH-1 devait être désassemblée dans le cytosol avant l'importation nucléaire, du fait de sa taille dépassant celle des pores nucléaires. Cependant, des études récentes suggèrent que les capsides du VIH-1, soit intactes, soit presque, franchissent les pores nucléaires pour pénétrer dans le noyau. Là, la transcription inverse du VIH-1 est achevée avant d'être acheminée vers le site d'intégration. La désintégration se produit pendant ou après la libération du génome viral à proximité du site d'intégration(84).

Cette importation nucléaire du génome du VIH-1 est orchestrée par un lambeau central d'ADN, et l'ADN viral linéaire est pratiquement entièrement acheminé dans le noyau où il est intégré ou circularisé. Tout au long de ce processus, la capsid du VIH-1 est préservée, et la transcription inverse se poursuit dans le noyau. La transmission du génome du VIH-1 dans le noyau constitue une étape incontournable de l'infection rétrovirale des cellules quiescentes, et son mécanisme d'importation nucléaire a été minutieusement étudié(85).(Figure 17)

L'importation nucléaire du complexe de pré-intégration virale est étroitement régulée et essentielle à la réplication du VIH dans les cellules en division et celles quiescentes. Le VIH-1 présente une capacité remarquable à infecter les cellules indépendamment de leur cycle cellulaire, grâce à une phase active d'importation nucléaire. Ce processus complexe implique une multitude de facteurs viraux et cellulaires, et sa compréhension est cruciale pour le développement de thérapies antirétrovirales efficaces(86).

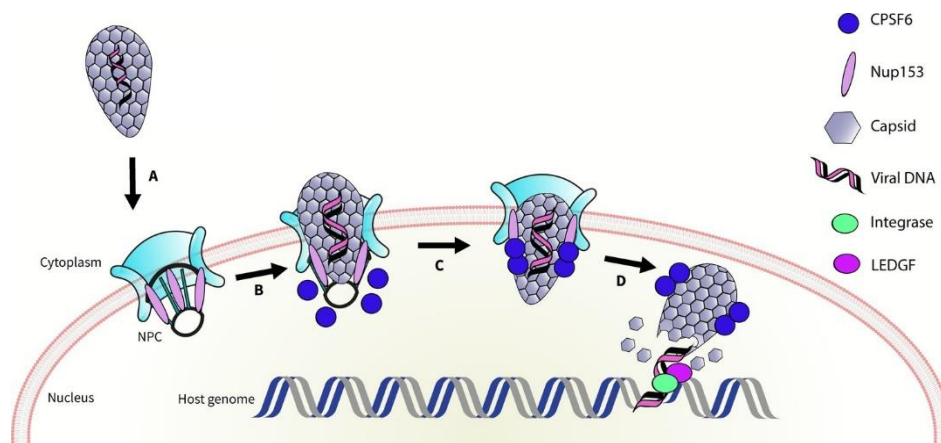


Figure 17: Schéma de l'entrée du VIH dans le noyau. (91)

6. **Intégration** : L'intégration de l'ADN du VIH dans le génome de l'hôte est un processus crucial dans le cycle de réplication et la progression des rétrovirus. Cela est rendu possible grâce à l'action de l'enzyme virale intégrase (IN), qui fait partie de la famille des transposases des nucléotidyl transférases. La structure d'IN se compose de trois parties distinctes : un domaine N-terminal (NTD), un domaine central catalytique (CCD), et un domaine C-terminal (CTD). C'est dans le CCD que réside l'activité enzymatique, notamment un motif de site actif D, D, E qui coordonne les cations métalliques divalents essentiels à la catalyse(87).

Le processus d'intégration implique six étapes successives : (1) liaison de l'intégrase du VIH à l'ADN viral, (2) traitement des extrémités 3' de l'ADN viral, (3) translocation de l'intégrase du VIH vers le noyau de la cellule hôte, (4) réparation de l'ADN et ligature, (5) réparation des lacunes, et (6) le rôle de l'épissage dans le VIH-1(88).

Pendant l'intégration, un multimère d'IN se lie à chaque extrémité de l'ADN viral linéaire pour former le complexe intasome, qui insère l'ADN viral transcrit en sens inverse dans le génome hôte. Le premier intasome rétroviral à être caractérisé structurellement était celui du virus prototype de la mousse (PFV), du genre spumavirus, constitué d'un tétramère d'IN composé d'un dimère de dimères avec de l'ADN viral entre les deux sous-unités. Bien que l'on pense que le complexe intasome du VIH-1 partage une structure similaire, des études

récentes de cryo-microscopie électronique (cryo-EM) suggèrent que l'IN du VIH-1 forme des multimères d'ordre supérieur au sein du complexe intasome. Le processus d'intégration est hautement spécifique et coordonné, le complexe intasome catalysant l'insertion du traitement viral 3' et le transfert de brin. Au cours du traitement 3', IN clive les liaisons phosphodiesteres aux extrémités de l'ADN viral, excisant deux à trois nucléotides avant un dinucléotide CA conservé, produisant ainsi des groupes hydroxyles 3' libres. Ensuite, lors du transfert de brin, l'intasome se lie à l'ADN de l'hôte cible, utilisant les groupes hydroxyles 3' de l'ADN viral comme nucléophiles pour cliver et joindre l'ADN hôte. L'intasome se désassemble ensuite, laissant des surplombs libres de 5' sur l'ADN viral et un ADN proviral entièrement intégré dans le génome de l'hôte(89,90).

Contrairement à de nombreux rétrovirus, le VIH infecte les cellules qui ne se divisent pas, nécessitant l'importation du transcrite inverse dans le noyau, ce qui se produit dans le contexte d'un grand complexe multimérique de pré-intégration (PIC). La composition du PIC reste à étudier, car comprendre sa composition fournira des indications sur les exigences des premières étapes de l'établissement du provirus et de la distribution des sites d'intégration(81). (Figure 18)

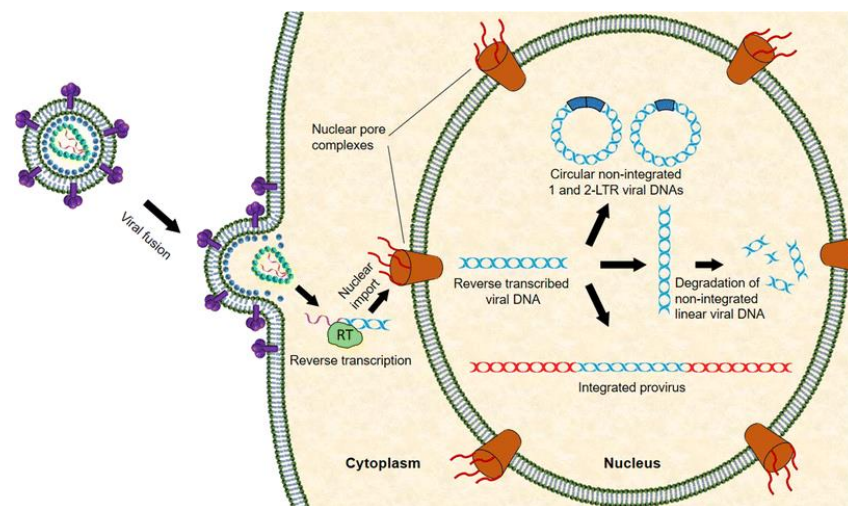


Figure 18: Différentes formes d'ADN du VIH-1. Lors de la fusion virale, l'ARN génomique du VIH-1 est soumis à une transcription inverse et transféré au noyau. L'ADN viral récemment transcrit de manière inverse pourrait désormais être intégré à l'ADN génomique et établir une infection active ou latente. L'ADN viral non intégré pourrait alors être circularisé et rester sous forme d'ADN viral circulaire non intégré à 1 ou 2 LTR. L'ADN viral linéaire non intégré n'est pas stable et dégradé par les enzymes cellulaires

- Réplication :** Lorsque la cellule hôte se prépare à se diviser, le provirus, qui est formé par l'intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule hôte, est répliqué conjointement avec le génome cellulaire. Ce processus de réplication détaillé dans la figure 19 assure la

propagation du VIH en permettant la production d'une nouvelle copie du matériel génétique du virus. Cette étape est cruciale pour maintenir la persistance et la dissémination du VIH au sein de l'organisme hôte. La réplication du provirus est étroitement régulée et coordonnée avec le cycle cellulaire de la cellule hôte, assurant ainsi une transmission efficace du VIH lors de la division cellulaire (91).

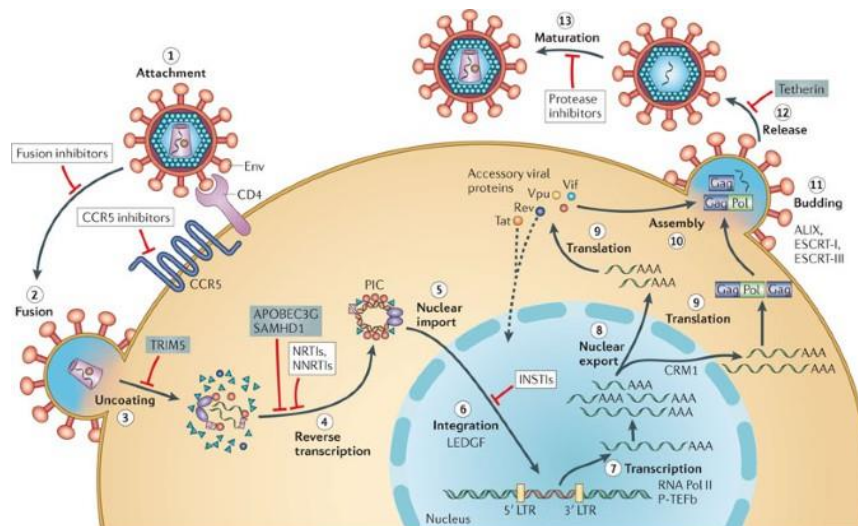


Figure 19: Aperçu schématique du cycle de réplication du VIH-1

8. **Synthèse des Protéines Virales :** La synthèse des protéines virales nécessite l'utilisation des instructions génétiques du provirus par la machinerie cellulaire pour produire de nouvelles particules virales, incluant les protéines structurales et l'ARN viral. Ce processus implique également la conversion du génome d'ARN à brin simple en ADN à double brin, facilitée par l'enzyme transcriptase inverse, et conduit à l'intégration du nouvel ADN viral, formant ainsi un provirus dans le génome de la cellule hôte(92).

La synthèse des protéines virales dépend des mécanismes de traduction cellulaires, tels que les ribosomes, les ARNt et les facteurs d'initiation. Les virus peuvent exploiter les complexes d'endocytose de l'hôte pour leur propre bénéfice dans l'assemblage et le bourgeonnement viral. Les protéines virales sont généralement synthétisées en tant que précurseurs plus grands (polyprotéines) qui nécessitent un clivage pour générer les produits finaux fonctionnels(93,94).

Pendant ce processus, le système immunitaire de l'hôte peut détecter l'invasion virale, obligeant les virus à mettre en œuvre diverses stratégies d'évasion immunitaire. Comprendre les mécanismes et les processus de synthèse des protéines virales est crucial pour le développement de stratégies de contrôle et de thérapies antivirales efficaces. De plus, il est nécessaire d'explorer comment l'interaction entre le virus et l'hôte peut influencer la

synthèse des protéines virales et réguler les processus cellulaires pour favoriser l'assemblage viral(95).

9. **Assemblage** : Le stade d'assemblage du cycle viral du VIH montré sur la figure 20 représente l'étape où les éléments constitutifs nouvellement synthétisés convergent pour former des virions matures(44). Ce processus débute au niveau de la membrane plasmique de la cellule hôte, où les glycoprotéines virales, notamment les gp120 et gp41, s'intègrent. L'ARN viral, accompagné des protéines structurales et des enzymes requises, est ensuite acheminé vers la membrane plasmique pour y être assemblé en particules virales complètes. Pendant cette phase, l'ARN viral est encapsulé par la polyprotéine Gag, qui subit par la suite

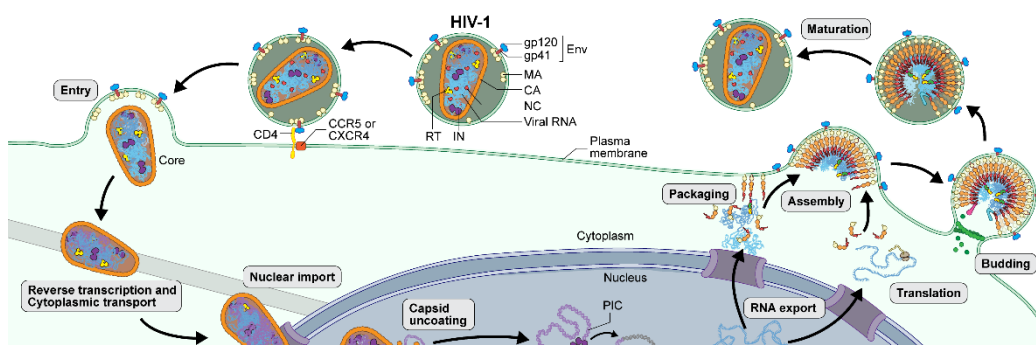


Figure 20: schéma de l'étape de l'assemblage du cycle viral

un clivage orchestré par la protéase virale, aboutissant à la formation des protéines de matrice (MA), de capside (CA) et de nucléocapside (NC) (96). Parallèlement, les protéines d'enveloppe subissent également un clivage par les protéases de la cellule hôte pour générer les protéines fonctionnelles gp120 et gp41, favorisant ainsi l'infection des cellules cibles. Après maturation, les virions matures sont libérés de la cellule hôte par bourgeonnement, un mécanisme facilité par la machinerie ESCRT et la protéine virale p6. À ce stade, les virions sont hautement infectieux et peuvent initier un nouveau cycle d'infection dans des cellules hôtes réceptives (97,98).

10. **Libération** : Les particules virales matures quittent la cellule hôte par bourgeonnement, rompant souvent la membrane cellulaire dans le processus. La cellule hôte peut survivre un certain temps, mais elle est souvent détruite lors de la libération virale(92).

Le cycle de multiplication du VIH est un processus continu, et sans traitement antirétroviral, il peut conduire à une diminution progressive des cellules CD4, affaiblissant le système immunitaire de l'individu infecté. Les traitements antirétroviraux visent à inhiber différentes étapes de ce cycle pour ralentir la progression de l'infection par le VIH et prévenir les complications associées au sida (syndrome d'immunodéficience acquise).

## II. Aspects épidémiologiques

### 1 Epidémiologie descriptive (répartition géographique du VIH) :

Au fil des années, L'épidémiologie du VIH a évolué, et les données actuelles indiquent que l'infection est devenue plus répandue et plus diverse en termes de populations atteintes et de modes de transmission. Il est essentiel de comprendre la répartition géographique du VIH pour orienter les efforts de prévention, de dépistage, et de traitement afin de lutter efficacement contre l'épidémie. Les données épidémiologiques aident à cibler les interventions là où elles sont le plus nécessaires. La prévalence du VIH varie en fonction de la région du monde et des groupes de population. La prévalence du VIH est particulièrement élevée en Afrique subsaharienne. Cette région compte une part disproportionnée des personnes vivant avec le VIH dans le monde(99). En plus, Dans de nombreuses régions, la prévalence du VIH est souvent plus élevée dans les zones urbaines par rapport aux zones rurales. Les facteurs liés à l'urbanisation, tels que la mobilité de la population, peuvent contribuer à la propagation du virus. Il est à noter qu'en 2022, l'ONUSIDA a estimé que 1,3 million de personnes ont été infectées au VIH, avec des variations dans les régions suivantes :

- Asie et Pacifique : 65%
- Caraïbes : 39%
- Afrique orientale et australe : 83%

Le pourcentage de personnes vivant avec le VIH qui suivent un traitement antirétroviral varie également en fonction des régions et des groupes de population. Par exemple, dans la figure 21, en 2022, 77% des adultes âgés de 15 ans et plus avaient accès à un traitement, mais seulement 57% des enfants âgés de 0 à 14 ans y avaient accès(100).

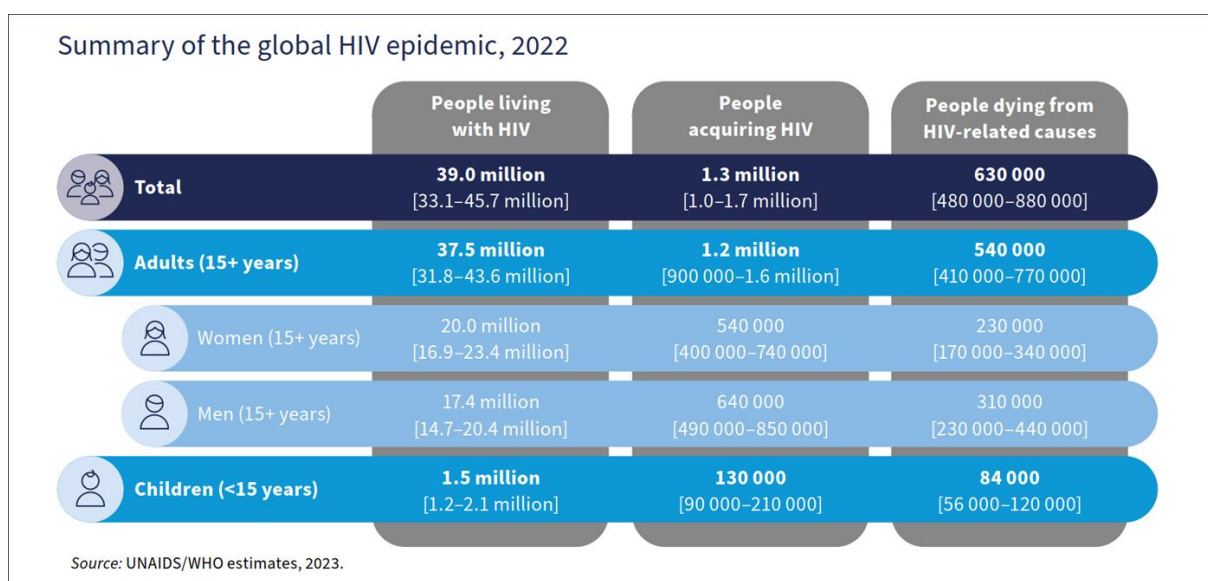


Figure 21: résumé de l'épidémie mondiale de VIH(101)

Les nouvelles infections au VIH ont également évolué au fil des années. En 2022, l'ONUSIDA a estimé que 2,8 millions de nouvelles infections au VIH avaient été enregistrées(102).

L'épidémiologie du VIH est également influencée par les facteurs de risque individuels, tels que les pratiques sexuelles, l'utilisation de drogues injectables et l'exposition à des personnes infectées (103). (Figure 22)

Les médicaments antirétroviraux, tels que les inhibiteurs de fusion et les inhibiteurs de corécepteurs, sont utilisés pour traiter l'infection au VIH et empêcher la réplication du virus(49).

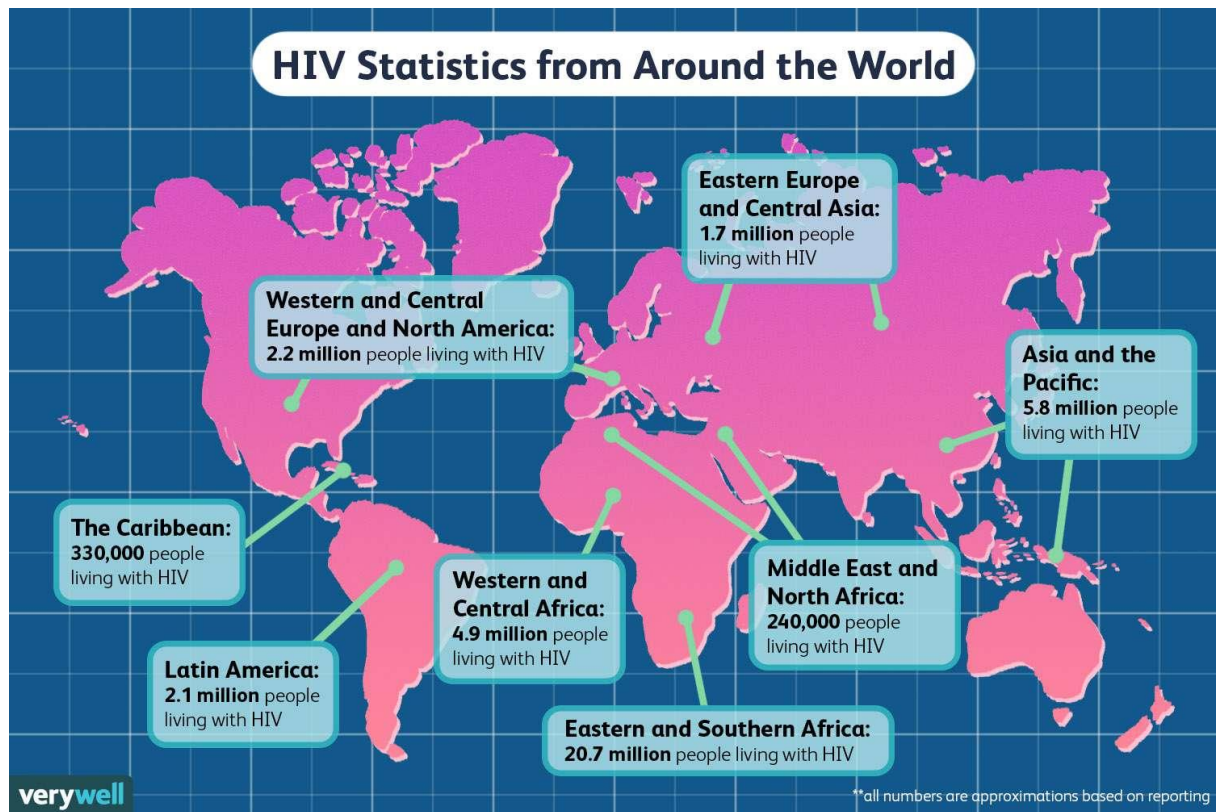


Figure 22: Statistiques sur le VIH dans le monde(104)

## 2 Epidémiologie moléculaire (génotypage) répartition des sous-types dans la carte

L'épidémiologie moléculaire, dans le contexte du VIH, se concentre sur l'étude des caractéristiques génétiques du virus dans les populations touchées. Le génotypage du VIH est une technique clé utilisée dans ce domaine. ( Figure 23)

Le génotypage du VIH consiste à analyser le matériel génétique du virus, en particulier les séquences d'ARN ou d'ADN, pour identifier les variations génétiques spécifiques. Cela permet de classer les souches du VIH et d'analyser les relations évolutives entre elles. Le génotypage permet de classer les souches du VIH en fonction de leurs caractéristiques génétiques. Cela peut être utilisé pour suivre les souches dominantes, identifier de nouvelles souches émergentes et comprendre la diversité génétique du virus.

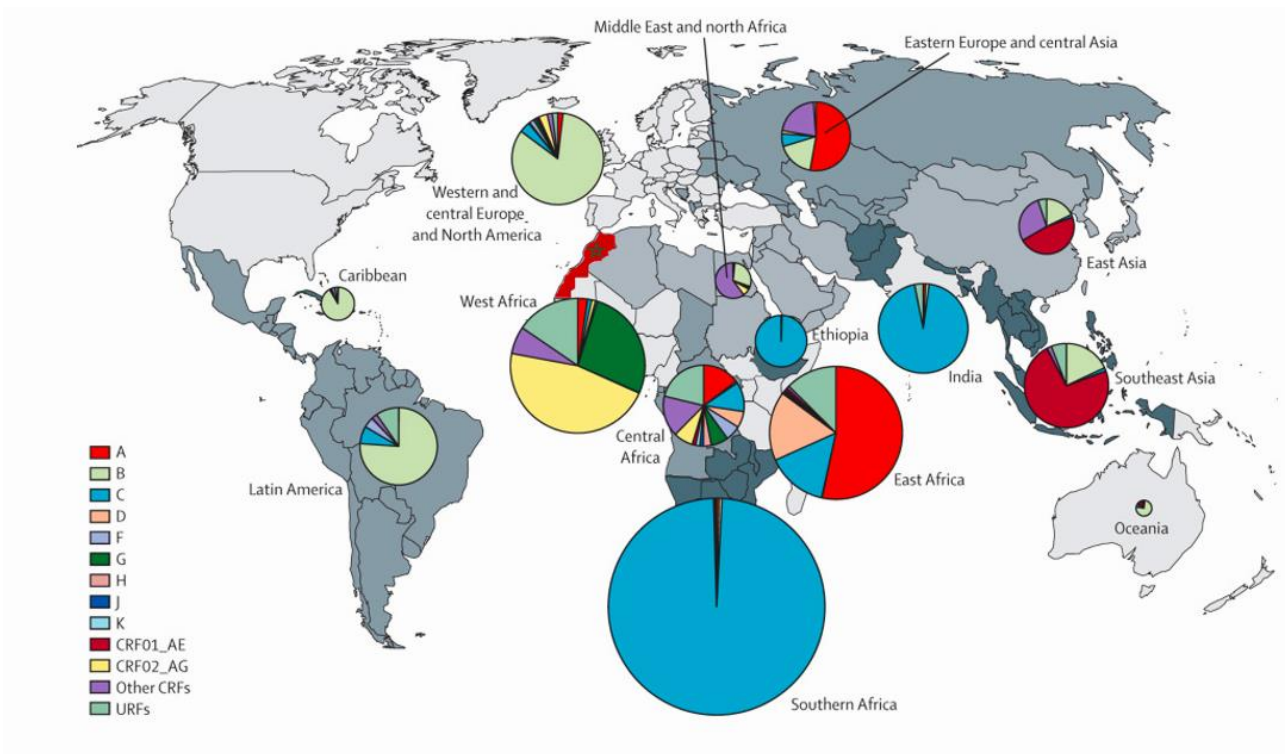


Figure 23: Carte mondiale illustrant la prévalence des sous-types du VIH-1 du groupe M dans chaque région. (110)

Les graphiques circulaires montrent le pourcentage de chaque sous-type qui circule dans une région et la taille de chaque diagramme représente le nombre total d'infections dans cette région. Chaque région est codée par couleur. Cette carte a été adaptée des données de prévalence des sous-types de Hemelaar et al., 2019 8 et des données de prévalence des infections de UNAIDS Data 2019 (<https://www.unaids.org/en/resources/documents/2019/2019-UNAIDS-data>).

L'épidémiologie moléculaire du VIH est cruciale pour surveiller la résistance aux médicaments antirétroviraux. En analysant les mutations génétiques associées à la résistance, les chercheurs peuvent adapter les stratégies de traitement. En analysant les séquences génétiques du VIH, les épidémiologistes peuvent reconstituer les chaînes de transmission du virus. Cela aide à comprendre comment le VIH se propage dans les populations et à concevoir des stratégies de prévention plus ciblées. L'épidémiologie moléculaire contribue à l'étude de l'évolution du VIH au fil du temps. Cela inclut l'identification de mutations, la compréhension des pressions sélectives et l'analyse des tendances évolutives du virus. Les techniques de génotypage utilisées pour l'épidémiologie moléculaire du VIH incluent :

**Électrophorèse des segments génomiques en gel de polyacrylamide** : Cette technique permet de séparer les différentes variétés du virus en fonction de leur taille et de leur charge électrique(105,106).

**Analyse des microsatellites** : Les microsatellites sont des séquences d'ADN ou d'ARN répétées plusieurs fois dans le génome du virus. L'analyse des microsatellites permet de déterminer les variations génétiques entre différentes populations de virus(107–109).

**Analyse des mini satellites** : Les mini satellites sont des séquences d'ADN ou d'ARN plus courtes que les microsatellites. L'analyse des mini satellites permet également de déterminer les variations génétiques entre différentes populations de virus(110).

#### **a. Transmission**

Le VIH se transmet par les liquides corporels d'une personne infectée, y compris le sang, le lait maternel, le sperme et les sécrétions vaginales. Les principaux modes de transmission du VIH détaillés dans la figure 24 et 25 :

- ❖ **Voie sexuelle** (111).
- ❖ **Transmission mère-enfant** (112).
- ❖ **Partage de matériel d'injection** (113).
- ❖ **Transfusions sanguines et produits sanguins** (114).
- ❖ **Transmission percutanée** (115).
- ❖ **Relations sexuelles entre hommes** (114).

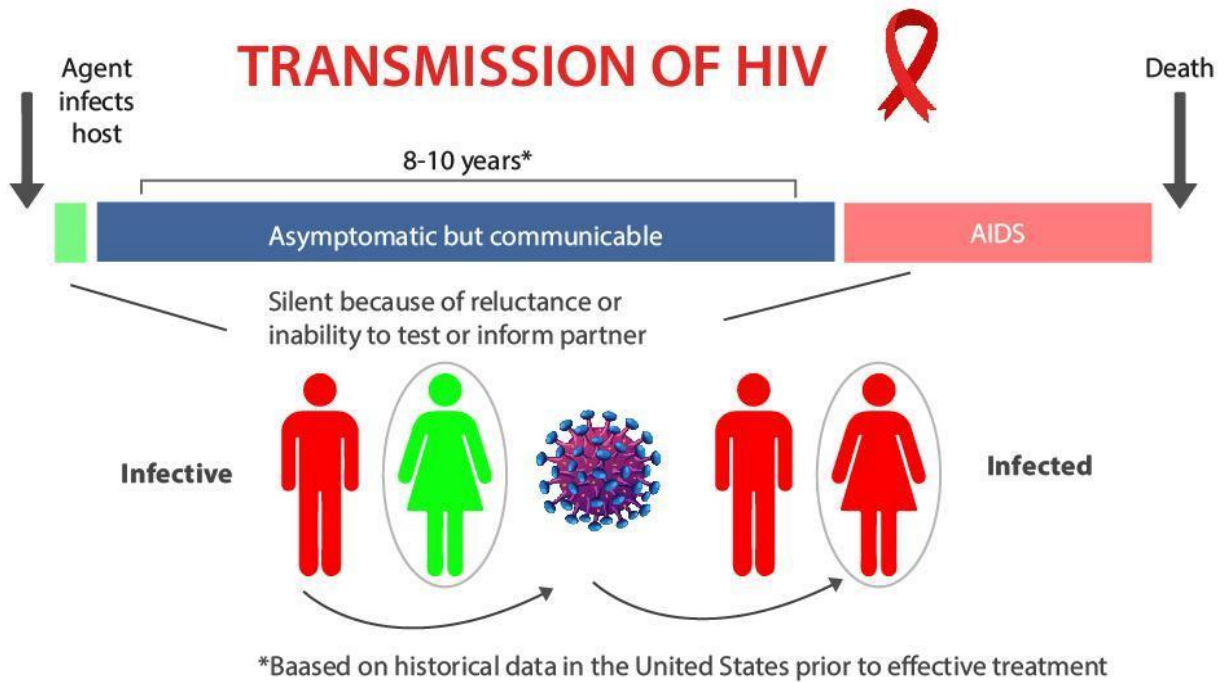


Figure 24: les voies de transmission du VIH

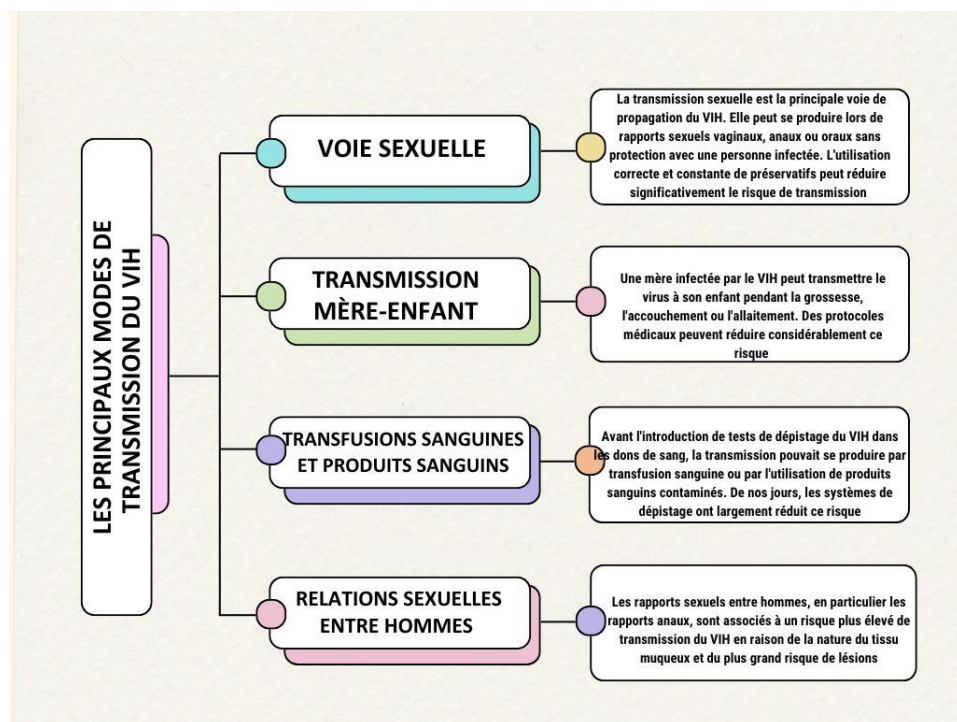


Figure 25: les voies de transmission du VIH

Il est important de souligner que le VIH ne se propage pas par des contacts sociaux ordinaires tels que les étreintes, les poignées de main, les baisers, le partage de vaisselle ou les moustiques. La connaissance des modes de transmission du VIH est cruciale pour prendre des mesures préventives et réduire la propagation de l'infection. Les campagnes de sensibilisation,

les programmes de dépistage, et l'accès aux soins médicaux sont des éléments essentiels dans la lutte contre le VIH (111).

**b. Facteurs de risques :**

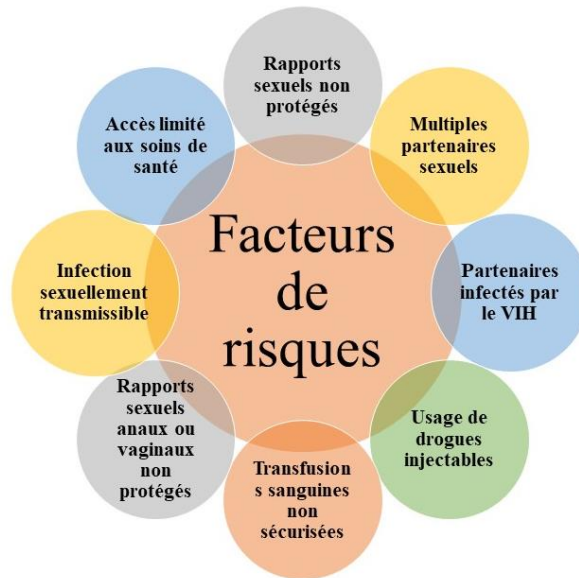


Figure 26: Les principaux facteurs de risque associés à l'acquisition du VIH

Les facteurs de risque du VIH (virus de l'immunodéficience humaine) sont des conditions ou des comportements qui augmentent la probabilité d'une personne d'être exposée au virus. Voici quelques-uns des principaux facteurs de risque associés à l'acquisition du VIH détaillés sur la figure 26 (115–118):

### III. Clinique et maladie

#### 1 Maladie

Le SIDA, ou syndrome d'immunodéficience acquise, est la forme la plus grave de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (119). Il affecte le système immunitaire en attaquant les cellules CD4, compromettant ainsi la capacité du corps à lutter contre les infections(116).

Le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) est une maladie potentiellement mortelle causée par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), qui altère le fonctionnement du système immunitaire et expose les individus infectés à un risque accru d'infections et de maladies opportunistes. La transmission du VIH se produit principalement par le sang et les rapports sexuels, mais peut également se produire de la mère à l'enfant pendant la grossesse,

l'accouchement ou l'allaitement. Depuis son émergence dans les années 1980, le VIH/SIDA est devenu une pandémie mondiale touchant des millions de personnes à travers le monde, avec des conséquences particulièrement dévastatrices en Afrique subsaharienne(120).

Bien que des progrès aient été réalisés dans le traitement du VIH/SIDA grâce au développement de médicaments antirétroviraux, la maladie reste un défi majeur pour la santé mondiale. Les coûts élevés des médicaments et les difficultés d'accès aux traitements dans les pays touchés par le VIH constituent des obstacles significatifs. La recherche d'un vaccin efficace contre le VIH reste une priorité, mais nécessite un soutien financier et une coopération internationale considérables(121,122).

## **2 Symptômes : signes cliniques**

Les signes cliniques du VIH (virus de l'immunodéficience humaine) varient d'une personne à l'autre et peuvent évoluer au fil du temps. Il est important de noter que certaines personnes infectées par le VIH peuvent ne présenter aucun symptôme pendant de nombreuses années. Lorsque les symptômes apparaissent, ils peuvent ressembler à ceux d'autres infections ou maladies(123). Il est important de noter que le VIH peut rester asymptomatique pendant de nombreuses années. Les symptômes peuvent également être non spécifiques et ressembler à d'autres maladies(124,125). Les signes cliniques du VIH peuvent varier en fonction de la progression de la maladie. Les symptômes précoces, souvent observés lors de la période de séroconversion, comprennent la fièvre, la fatigue, les maux de tête, le gonflement des ganglions lymphatiques, les maux de gorge et les éruptions cutanées. À un stade plus avancé, lorsque le VIH progresse vers le stade asymptomatique, des symptômes à long terme peuvent se manifester, tels que la perte de poids inexplicée, la diarrhée persistante, la fatigue prolongée, les sueurs nocturnes et les infections fréquentes ou graves(126). Les infections opportunistes sont des complications graves qui surviennent lorsque le système immunitaire est gravement affaibli. Ces infections peuvent inclure la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, la tuberculose, la candidose œsophagienne, la toxoplasmose et le sarcome de Kaposi. De plus, des complications neurologiques peuvent survenir, telles que des problèmes de mémoire, des troubles de concentration, des changements de comportement et des problèmes de coordination (127) .

### 3 Diagnostic

Le dépistage de l'infection par le VIH repose sur des analyses sanguines visant à identifier la présence d'anticorps dirigés contre le virus. Ces tests sont effectués dans des laboratoires d'analyse médicale, des centres de dépistage, et parfois en consultation médicale à l'aide de tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) ou d'autotests(128–133) . Les principaux tests utilisés pour diagnostiquer le VIH se présentent comme suit sur la figure 27 :

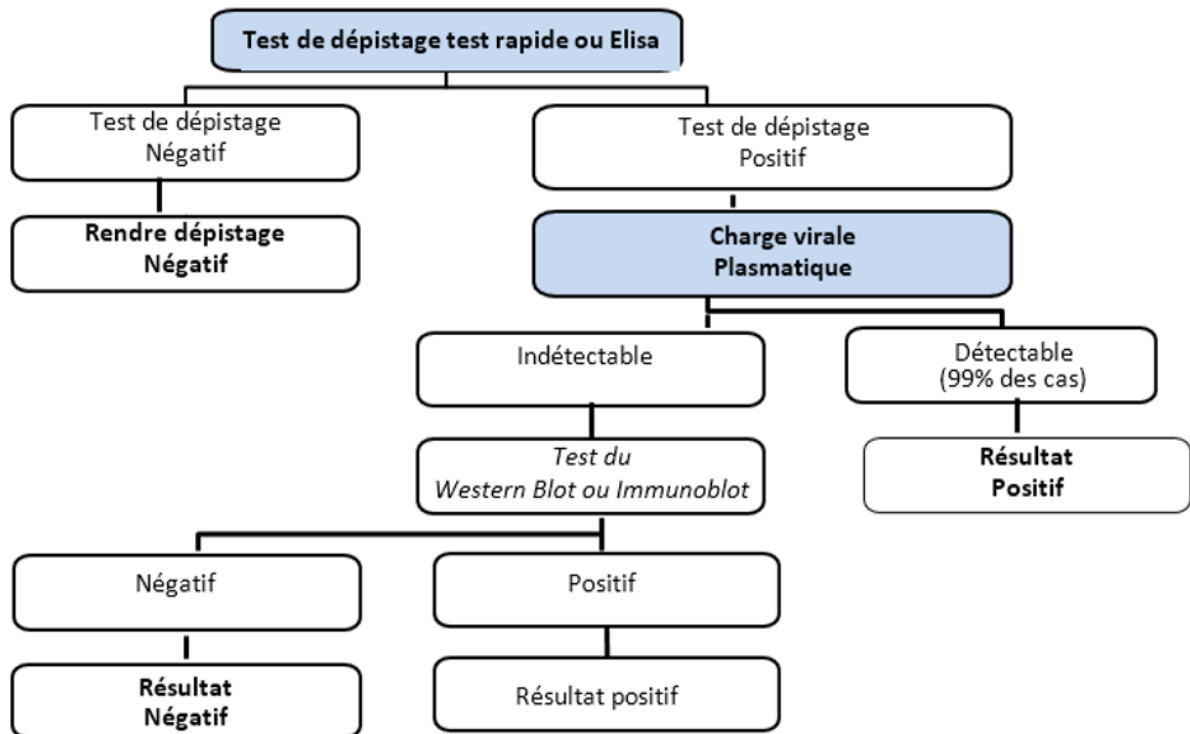


Figure 27: Algorithme de diagnostic (PNLS)

#### 3.1 Test de dépistage du VIH :

- **Test de dépistage rapide (TDR) :** Il s'agit d'un test simple et rapide qui peut être effectué avec une petite quantité de sang, de salive ou d'urine. Les résultats peuvent être disponibles en quelques minutes(134).
- **Test Elisa (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) :** C'est un test de dépistage plus sensible qui détecte les anticorps anti-VIH dans le sang. Si le résultat est positif, il est généralement confirmé par d'autres tests(135).à

#### 3.2 Test de confirmation :

- **Western blot** : Ce test est utilisé pour confirmer les résultats positifs des tests Elisa. Il détecte la présence d'anticorps spécifiques contre le VIH.
- **Test immunoblot** : Il s'agit d'une variante du Western blot utilisée pour confirmer les résultats positifs des tests de dépistage rapides.

### 3.3 Diagnostic moléculaire :

- **PCR (Polymerase Chain Reaction)** : Réaction en chaîne par polymérase (PCR) : La PCR directe pour la détection des acides nucléiques du VIH après RT dans des échantillons de plasma ou de sérum serait une alternative rapide et fiable à l'isolement en culture, mais les limites de sensibilité de la PCR dans les échantillons cliniques peuvent être influencées par la présence de substances inhibitrices et une charge virale limitée dès les premiers stades post-infection(136). De plus, l'utilisation de l'amplification moléculaire pour la détection directe de l'ADN intégré du VIH-1 et le diagnostic des sujets viralement positifs pose plusieurs problèmes potentiels, puisque l'existence d'un pourcentage important de formes latentes ou défectueuses, le problème de contamination croisée intense des produits amplifiés , car toutes les techniques de PCR reposent sur une amplification exponentielle ou sur un manque de standardisation et de validation des réactifs et des procédures de diagnostic(137,138).

La PCR est une technique largement utilisée pour la détection précoce de l'ADN du VIH-1. L'amplification est basée sur l'activité de l'ADN polymérase pour synthétiser une copie d'ADN à partir d'un seul brin d'ADN et doubler la quantité d'ADN en peu de temps (2 à 3 h)(138). Plusieurs modifications de la PCR permettent son application pour un diagnostic spécifique. Il est important de rappeler que cette technique utilise la transcriptase inverse pour obtenir la copie ADN de l'ARN viral dans une étape précédente puis utilise l'ADN polymérase, à activité ADN polymérase ARN-dépendante, pour synthétiser le complémentaire (ADNc)(139,140). Les régions d'amplification les plus couramment utilisées pour détecter le VIH par PCR sont le gène de la protéine intégrase et le noyau viral p24, car le premier est moins variable que le gène de la glycoprotéine d'enveloppe (env), ce dernier étant plus conservé dans les différentes souches du VIH(141,142).

Après l'amplification PCR des segments ciblés du VIH, l'étape suivante cruciale est le séquençage. Cette phase permet de déterminer l'ordre précis des nucléotides au sein des fragments d'ADN amplifiés, fournissant ainsi une vision détaillée de la composition génétique du virus. Le séquençage, en particulier avec les technologies de nouvelle génération (NGS), permet d'obtenir une quantité massive de données avec une grande précision et rapidité. Ces

informations sont essentielles pour identifier les mutations spécifiques associées à la résistance aux antirétroviraux et pour mieux comprendre la diversité génétique du VIH au sein de la population étudiée.

En termes d'aide au diagnostic, le séquençage permet de détecter les variantes du virus présentes chez un patient, y compris celles responsables de la résistance aux traitements. Cette capacité de détection fine améliore considérablement la personnalisation des thérapies, permettant aux cliniciens de choisir les combinaisons de médicaments les plus efficaces pour chaque individu. De plus, le séquençage fournit des informations cruciales pour la surveillance épidémiologique, facilitant le suivi des souches virales et l'identification rapide des nouvelles mutations émergentes. En somme, le séquençage constitue une étape fondamentale dans l'analyse moléculaire du VIH, offrant des insights critiques pour le développement de stratégies thérapeutiques efficaces et une gestion optimisée des traitements.

- **Séquençage :** Traditionnellement, le séquençage du VIH-1 impliquait un effort relativement important de la part du personnel technique pour concevoir, produire et vérifier des amorces avant de les utiliser pour déterminer la séquence d'un ou plusieurs gènes particuliers dans la population virale plasmatique d'un virus infecté par le VIH-1(143). Les étapes du laboratoire de séquençage du VIH MCW sont essentiellement les mêmes et comprennent le traitement du plasma, l'isolement de l'ARN viral et la génération d'ADNc. L'amplification de l'ADNc, suivie d'une amplification imbriquée, est effectuée pour produire l'ADN approprié comprenant le ou les gènes d'intérêt, qui est ensuite soumis au séquençage avant une analyse des données de séquence par l'outil viral d'analyse de la qualité de la séquence du VIH. Malgré le coût relativement élevé du génotypage du VIH-1, la demande a augmenté régulièrement en raison des stratégies de traitement efficaces qui dépendent de la connaissance de la constitution génétique du virus dans le cocktail thérapeutique anti-VIH, y compris le traitement de la prophylaxie post-exposition (PPE)(144,145).

#### ✓ **Séquençage de Sanger :**

Pour mener des études de biologie moléculaire fiables (Figure 28 ) sur le VIH-1, il est crucial de disposer de séquences nucléotidiques précises, y compris les régions codantes et non codantes de l'ADN. Les approches de séquençage de nouvelle génération (NGS) sont largement utilisées pour étudier la diversité virale, bien qu'elles présentent des biais, notamment lors de la transcription inverse de l'ARN viral et de l'amplification par PCR(146,147). Ces biais peuvent entraîner des erreurs de génotypage et une mauvaise interprétation des profils de résistance aux

médicaments Le nombre de variations de la séquence NGS du VIH-1 peut varier le long d'un génome donné du VIH-1, au sein d'une population de provirus dans les cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC), et est généralement plus élevé que celui de leur homologue ARN trouvé dans le compartiment plasmatique. Enfin, il ne faut pas ignorer que lors des réactions de transcription inverse (ADNc), des processus de PCR, de pré-amplification et de séquençage, les biais d'amplification et de PCR sont à l'origine d'erreurs de génotypage, provoquant une mauvaise interprétation des résultats du profil de résistance aux médicaments(144).

Le séquençage Sanger reste la méthode de référence pour l'étude du VIH en raison de sa précision. Cette méthode comprend trois étapes : l'amplification PCR de l'ADN cible, la purification du produit amplifié et le séquençage de l'ADN. Le séquençage Sanger est rapide et économique, offrant des résultats fiables pour l'analyse des parties variables du matériel génétique (148).

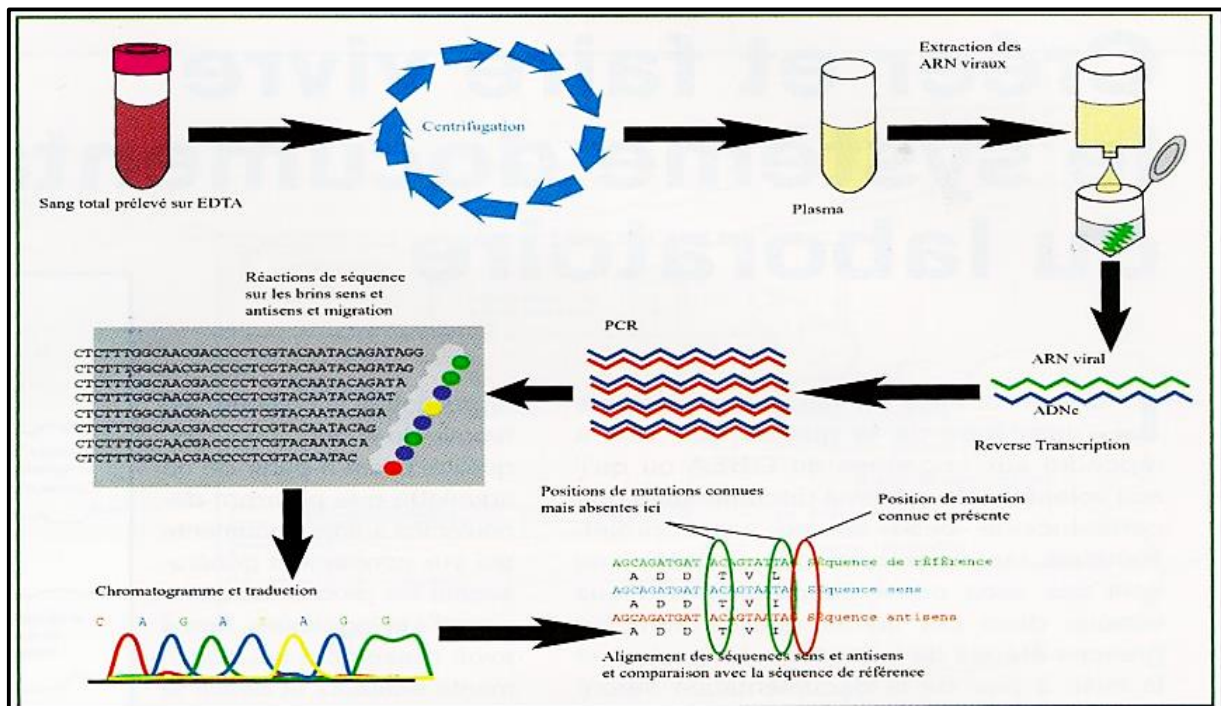


Figure 28: Protocol global de l'extraction de l'ARN viral jusqu'à l'obtention des data. (149).

✓ **Next generation sequencing :**

Dans le contexte de la détermination de l'ascendance génétique, l'utilisation de la technologie NGS (Figure 29) permet de génotyper des millions de polymorphismes, bien que son coût soit prohibitif pour une application systématique en tests génétiques cliniques. Pour une étude plus efficace et moins coûteuse des associations génétiques entre phénotype et mélange, il est préférable de génotyper les individus pour identifier les segments génétiques partagés. Cette méthode aide à déduire un modèle de structure de population et à évaluer la ségrégation des

segments par ascendance génétique, ce qui est crucial pour des études statistiques plus puissantes, notamment dans des populations mélangées comme au Brésil(150).

Le métissage brésilien, résultant principalement du croisement entre les colonisateurs ibériques et les esclaves noirs africains, produit une population mixte avec peu de fondateurs, influençant les études génétiques. En effet, l'attention portée aux mélanges existants peut améliorer la puissance des études d'association génétique ou d'autres analyses. Par ailleurs, la recherche sur l'épistasie et la variabilité des traits phénotypiques liés aux maladies bénéficie de cette approche(151).

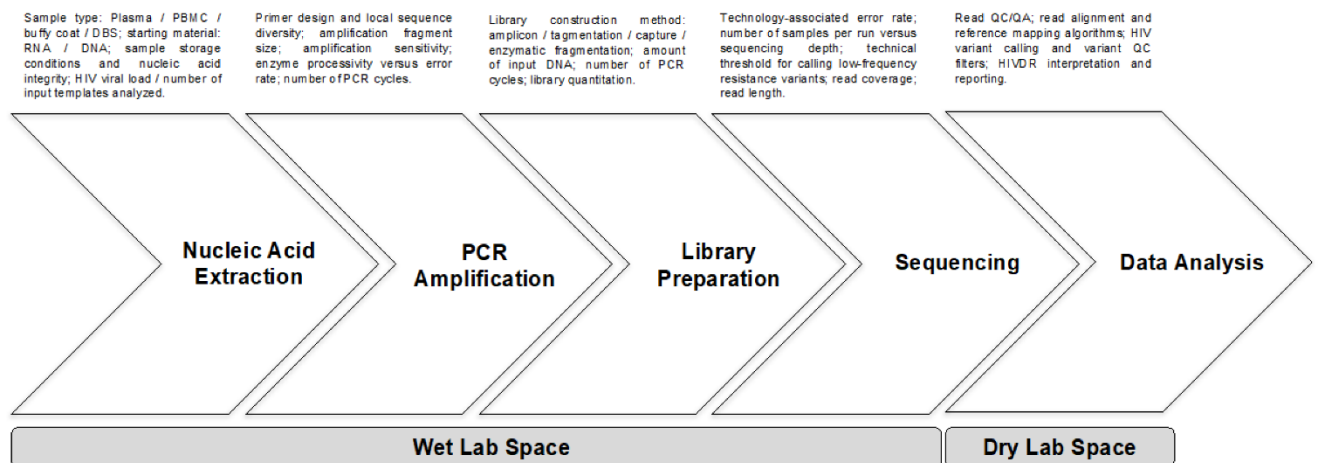


Figure 29:Étapes générales du flux de travail NGS pour le génotypage HIVDR. Les étapes communes à la plupart des flux de travail NGS de deuxième génération sont présentées, y compris les principales sources de variation et les biais possibles associés à chaque étape. (144)

Actuellement, les chercheurs sont confrontés à une quantité massive de données biologiques et génétiques(152). Le séquençage NGS facilite le pronostic génétique de certaines maladies et permet la découverte de liaisons génétiques via des études d'association pangénomiques (GWAS). Ces études peuvent explorer diverses caractéristiques liées à l'interaction entre l'hôte, le VIH et les ARV. L'ascendance génétique, associée à des phénotypes liés à l'infection par le VIH et au traitement ARV, constitue une autre dimension cruciale dans ces recherches(153,154).

## 4 Traitement

### 4.1 Thérapie antirétrovirale

La thérapie antirétrovirale (TAR) constitue la principale approche médicale pour traiter l'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) (Figure 30). Son objectif principal est de supprimer ou de réduire significativement la charge virale, c'est-à-dire la quantité de virus présente dans le sang (155–157). En outre, la TAR vise à préserver ou restaurer le système

immunitaire des patients et à prévenir la transmission du VIH à d'autres individus(158). Le principe de la TAR repose sur l'utilisation d'une combinaison de plusieurs médicaments antirétroviraux, souvent appelés trithérapie lorsqu'ils impliquent trois médicaments ou plus(159).

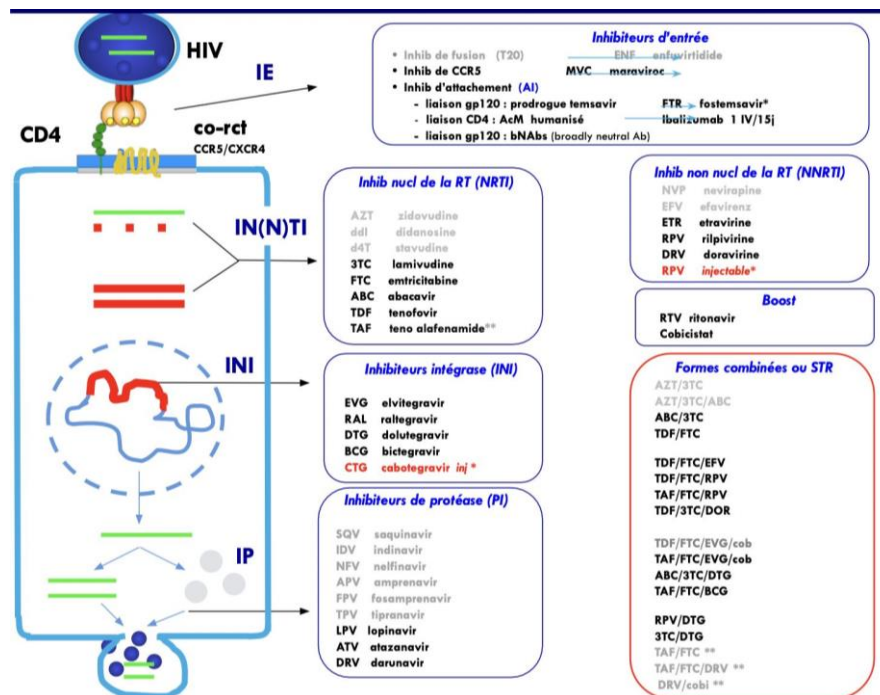


Figure 30: liste des ARV disponibles en 2022

Ces médicaments agissent à différentes étapes du cycle de vie du VIH, ce qui permet de minimiser le risque de développement de résistances et d'améliorer l'efficacité globale du traitement. L'objectif ultime de la TAR est d'atteindre une charge virale indétectable, signifiant que la quantité de virus dans le sang est si faible qu'elle ne peut être détectée par les tests standards. Cette réalisation contribue non seulement à la santé du patient, mais réduit également considérablement le risque de transmission du VIH à d'autres personnes(160,161). La TAR a significativement amélioré la qualité de vie des personnes vivant avec le VIH en permettant une gestion efficace de l'infection et en limitant la progression vers le stade du sida. Il est toutefois crucial de souligner que la TAR nécessite un engagement continu et une gestion médicale attentive(162).

Plusieurs classes de médicaments antirétroviraux existent (Figure 31), telles que les inhibiteurs de la transcriptase inverse, les inhibiteurs de la protéase, les inhibiteurs de l'intégrase, ainsi que les inhibiteurs de la fusion et de l'entrée. Chaque classe cible spécifiquement une étape du cycle de vie du virus(160).

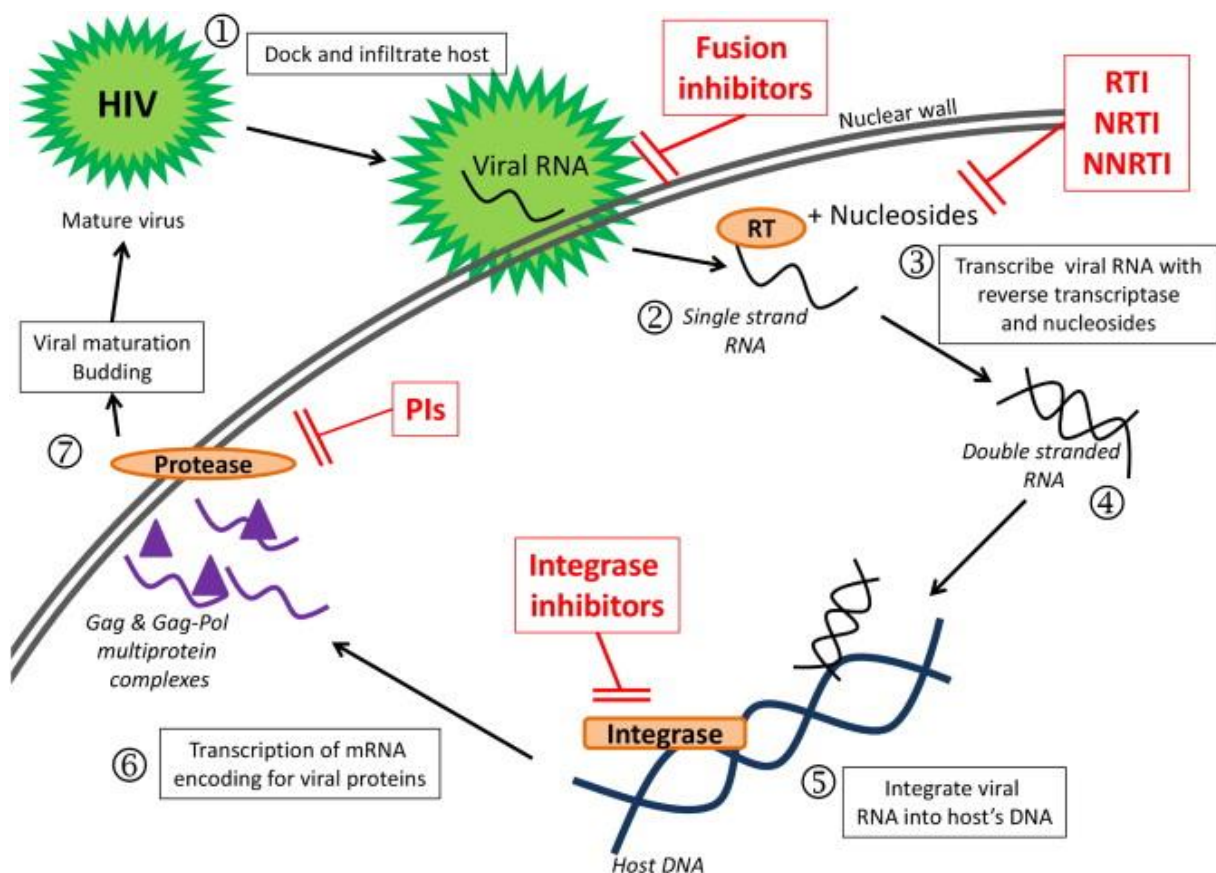


Figure 31: Cycle de vie du VIH et cibles des médicaments antirétroviraux (163)

L'efficacité de la TAR dépend largement de l'adhésion rigoureuse au traitement. Les patients doivent respecter les prescriptions médicales et les horaires recommandés pour maintenir une charge virale indétectable. Un suivi médical régulier est nécessaire pour évaluer l'efficacité du traitement, surveiller les éventuels effets secondaires, et ajuster le schéma thérapeutique si besoin(159,164). Bien que généralement bien tolérée, la TAR peut entraîner des effets secondaires chez certains patients, tels que des troubles gastro-intestinaux, des troubles métaboliques, ou des réactions cutanées. Une communication ouverte avec les professionnels de la santé est essentielle pour gérer ces aspects.

#### 4.2 Classes médicamenteuses

Les médicaments antirétroviraux utilisés dans la thérapie antirétrovirale (TAR) du VIH appartiennent à différentes classes, chacune ciblant une étape spécifique du cycle de vie du virus. Les classes de médicaments anti-VIH comprennent les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (NNRTI), les inhibiteurs de protéase (IP), les inhibiteurs de l'intégrase (INSTI), les inhibiteurs

d'entrée et les activateurs pharmacocinétiques. Ces classes de médicaments antirétroviraux ciblent différentes étapes du cycle de vie du VIH pour empêcher le virus de se répliquer et de se propager dans le corps. Chaque classe de médicaments agit d'une manière unique pour combattre le virus et gérer efficacement l'infection par le VIH (165,166).

#### **4.2.1 Inhibiteurs de la transcriptase inverse (ITR) :**

- **Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs):**

- a. Aperçu sur les NRTIs :**

Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) sont des analogues nucléosidiques utilisés dans le traitement du VIH, mais leur mécanisme d'action diffère de celui d'autres médicaments antirétroviraux. Leur utilisation débute par une phosphorylation en deux étapes, les transformant en leur forme active triphosphate, essentielle pour leur efficacité. Cependant, contrairement à d'autres médicaments, tels que l'AZT, qui peuvent être phosphorylés dans les cellules humaines et virales, les INTI rencontrent un obstacle lors de leur incorporation dans le brin d'ADN en croissance par l'ADN polymérase. Cette enzyme nécessite un groupe hydroxyle en 3' pour ajouter un nucléoside au brin d'ADN, ce qui fait défaut aux INTI, mettant ainsi fin à la synthèse de l'ADN. Cette caractéristique rend les INTI efficaces précocement dans le cycle de vie viral, empêchant la conversion du génome viral ARN en ADN, essentielle à son intégration dans le génome de la cellule hôte. Cette action spécifique aux cellules à division rapide, comme celles infectées par le VIH, est rendue possible par la capacité des enzymes cellulaires à convertir les INTI en leur forme active, induisant finalement la production d'un brin d'ADN non fonctionnel. Ce mécanisme, connu sous le nom de toxicité sélective, permet aux INTI de cibler spécifiquement les cellules infectées par le VIH tout en minimisant les effets sur les cellules saines(167).

- b. Mécanisme d'action :**

Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) exercent leur mécanisme d'action à travers une série d'étapes (Figure 32). Initialement, ils subissent une phosphorylation intracellulaire en mono-phosphate, puis sont convertis en di-phosphate et triphosphate. Cette activation phosphorylée leur permet de fonctionner comme substrats pour la transcriptase inverse du VIH ou du VHB une fois qu'ils sont intégrés dans une chaîne d'ADN viral en croissance(168). L'incorporation d'un triphosphate INTI dans cette chaîne entraîne

l'arrêt de la synthèse de l'ADN viral, induisant la terminaison de la chaîne. Le processus exact de terminaison de la chaîne varie selon les INTI, et leur action inhibitrice sur l'ADN polymérase gamma cellulaire, responsable de la réplication de l'ADN mitochondrial, contribue à leurs effets toxiques,

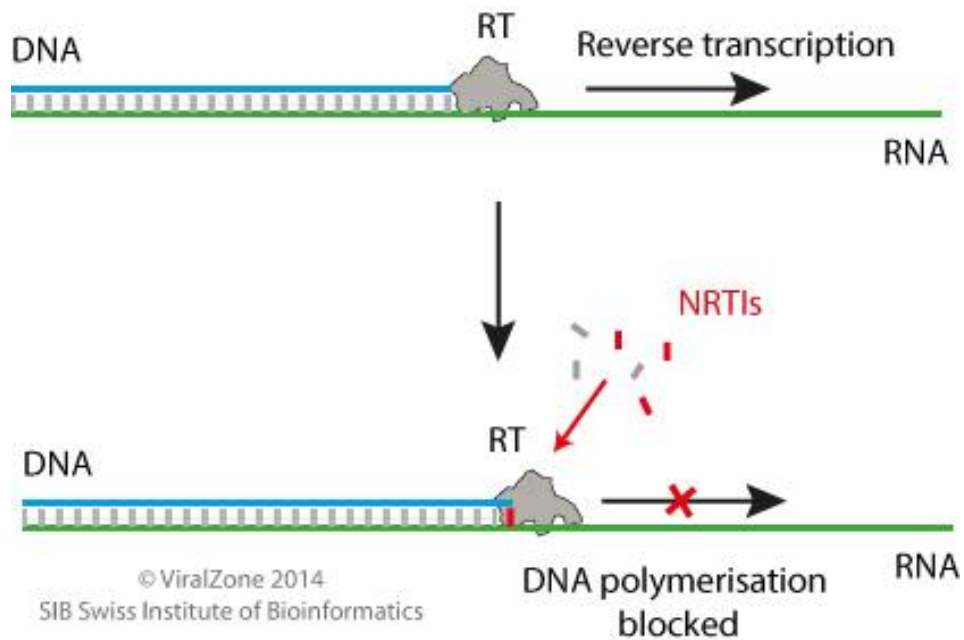


Figure 32: mécanisme d'action des NRTIs

notamment les lésions mitochondriales et l'acidose lactique. De plus, la faible fidélité des transcriptases inverses du VIH et du VHB dans la sélection des nucléotides par rapport aux ADN polymérase accroît la probabilité de terminaison de la chaîne après l'incorporation d'un INTI. Cette caractéristique mutagène élevée réduit la viabilité des espèces virales mutées, contribuant ainsi à la diminution à long terme de la charge virale(169).( Figure 33)

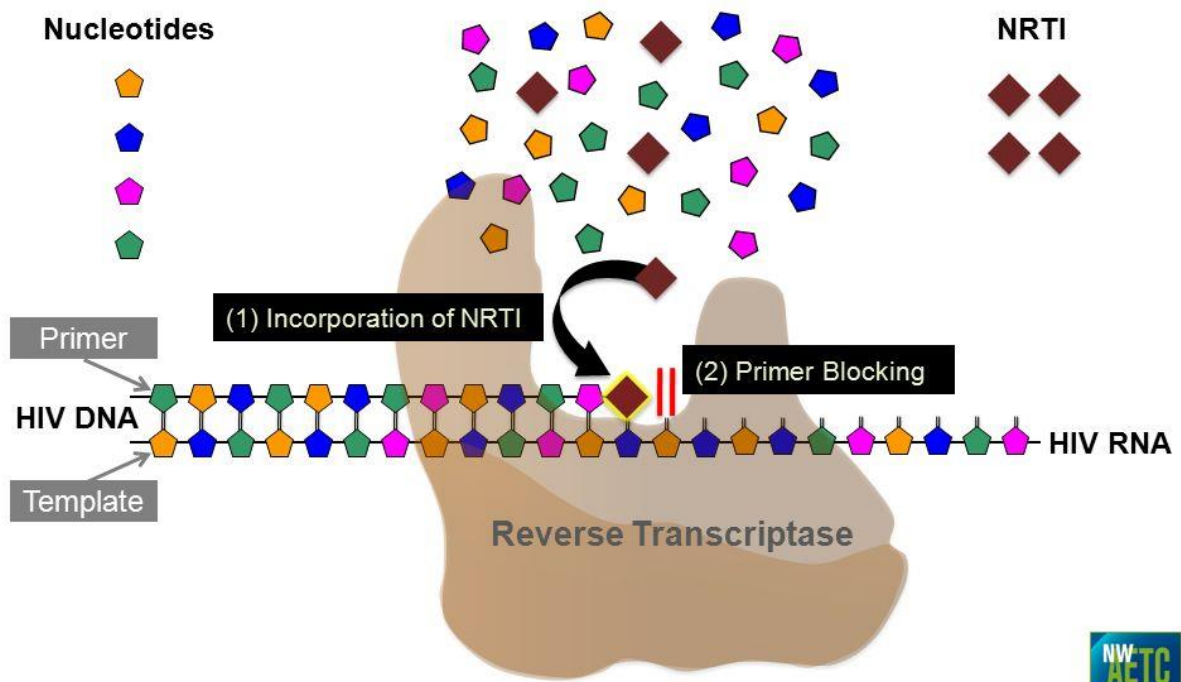


Figure 33: Mécanisme d'action des NRTIs. (170)

### c. Utilisations thérapeutiques :

Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) représentent un élément clé des schémas thérapeutiques utilisés dans le traitement du VIH. Ils sont particulièrement efficaces lorsqu'ils sont utilisés en combinaison avec d'autres agents antirétroviraux, tels que les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). Bien que les INTI ne puissent pas guérir le VIH, ils ont démontré leur efficacité dans la réduction de la charge virale et dans le maintien de la santé des patients sur le long terme(171).

Les INTI sont généralement utilisés dans les premiers schémas thérapeutiques après le diagnostic d'infection par le VIH. Cependant, de nouvelles données suggèrent qu'ils peuvent également jouer un rôle important dans le traitement à long terme de certains patients. Les décisions thérapeutiques sont souvent complexes, car de nouveaux agents antirétroviraux sont constamment développés et les paradigmes de traitement évoluent(172). L'efficacité d'un médicament antirétroviral est évaluée en fonction de plusieurs critères, notamment son impact sur la charge virale, le taux de déclin des CD4, l'incidence des maladies définissant le SIDA et la survie globale. L'objectif principal de la thérapie antirétrovirale est de modifier le cours naturel de l'infection par le VIH et d'améliorer la qualité de vie des patients (173).

#### **d. Les médicaments antirétroviraux (NRTIs)**

La zidovudine (AZT) et la lamivudine (3TC) sont toutes deux des analogues nucléosidiques et des inhibiteurs compétitifs de la transcriptase inverse du VIH. Elles sont souvent utilisées ensemble et ont longtemps été considérées comme la pierre angulaire du traitement antirétroviral, servant de base de comparaison pour les médicaments plus récents(174). L'AZT a été le premier médicament approuvé pour le traitement du VIH et a été largement utilisé chez les patients atteints du SIDA, les femmes enceintes séropositives, les professionnels de la santé exposés à des risques de contamination par le VIH, etc. Il a démontré son efficacité en réduisant considérablement le risque d'infection par le VIH suite à des blessures par piqûre d'aiguille(175). Administré par voie orale, l'AZT nécessite une phosphorylation intracellulaire pour devenir actif. Une fois incorporé dans l'ADN viral, il provoque la terminaison de la chaîne, ce qui inhibe la réplication virale de manière sélective. Les effets secondaires de l'AZT comprennent des nausées, des maux de tête et une myélosuppression dose-dépendante. En revanche, la lamivudine a un profil d'innocuité et de tolérabilité acceptable et a démontré des effets synergiques lorsqu'elle est associée à l'AZT. Cette combinaison a été efficace pour retarder la progression de la maladie et améliorer la survie à court terme, bien que son utilisation ait diminué avec l'arrivée de médicaments plus puissants et de schémas posologiques simplifiés(176).

- **Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) :**

- a. Aperçu sur les NNRTIs :**

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) représentent une classe cruciale de médicaments dans le traitement de l'infection par le VIH-1. Ils agissent en altérant la conformation de la protéine transcriptase inverse, ce qui entraîne une inhibition de son activité enzymatique (Figure 34). Cette classe de médicaments est hautement sélective pour la transcriptase inverse du VIH-1, avec une affinité réduite pour les ADN polymérases des cellules hôtes, limitant ainsi les interférences avec les processus cellulaires normaux. De plus, les INNTI sont spécifiques au VIH-1 et n'ont aucun impact sur le VIH-2 ni sur les polymérases humaines d'ARN ou d'ADN(168).

L'un des principaux atouts des INNTI est leur durée d'action prolongée par rapport à d'autres médicaments anti-VIH. Ils sont capables de maintenir les niveaux d'ARN viral plasmatique à des seuils bas pendant plusieurs jours avec seulement quelques doses, grâce à

leurs longues demi-vies combinées à leur efficacité dans l'inhibition de la transcriptase inverse et de la réplication virale(167).

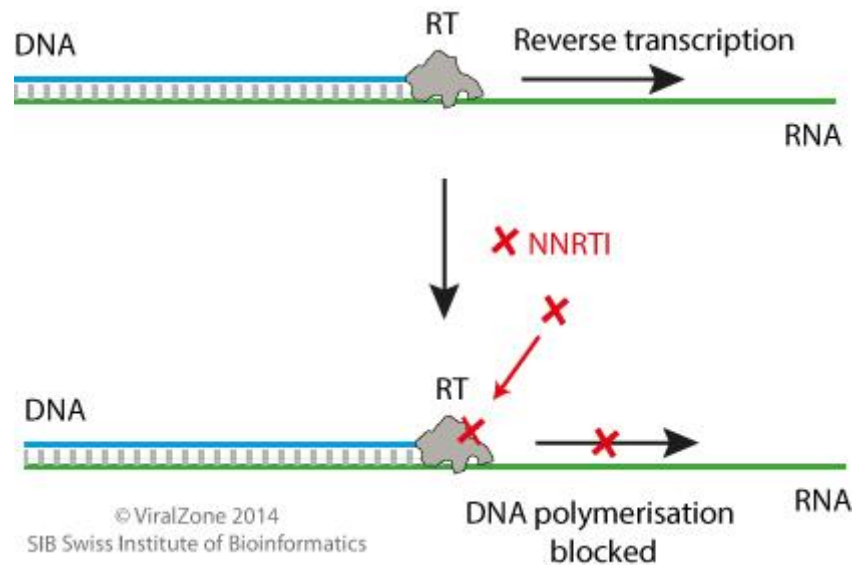


Figure 34: mécanisme d'action des NNRTIs

### b. Mécanisme d'action

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI ou NNRTI) exercent leur action en se liant directement à la transcriptase inverse du VIH-1, une enzyme virale vitale, en adoptant un mécanisme d'inhibition non compétitif hautement sélectif. Contrairement aux inhibiteurs compétitifs, les INNTI altèrent la forme du site de liaison de l'enzyme, empêchant ainsi le substrat naturel et le nucléoside triphosphate de se lier. Ce processus se déroule en deux étapes distinctes(177) (Figure 35). Tout d'abord, les INNTI se fixent à la poche hydrophobe de l'enzyme, induisant un changement conformationnel qui bloque le site de liaison du substrat naturel. Ensuite, ils inhibent chimiquement la conversion de l'ARN viral en ADN en se liant à un site allostérique éloigné du site actif, ce qui perturbe le processus sans compétition directe avec le substrat. En entravant cette activité enzymatique essentielle, les INNTI empêchent efficacement le virion de pénétrer avec succès dans les lymphocytes T CD4, un mécanisme clé de l'infection virale. La transcriptase inverse, étant une cible unique de la chimiothérapie antivirale, est cruciale pour la synthèse de l'ADN viral et le transfert du brin d'ADN viral dans la cellule hôte. Son absence d'homologue humain renforce son importance dans le processus de réplication virale, soulignant ainsi le rôle critique des INNTI dans le traitement de l'infection par le VIH(178).

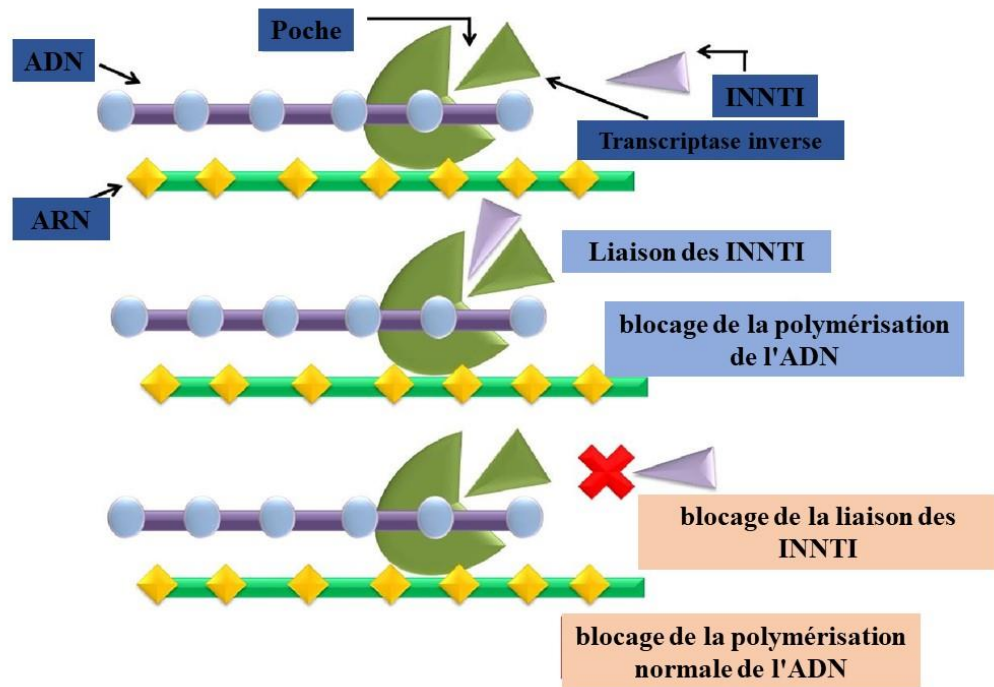


Figure 35: mécanisme d'action des INNTI (179)

### c. Utilisations thérapeutiques

Le rôle des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) dans le traitement du VIH a connu un succès significatif, en particulier chez les patients non traités auparavant. Les études ont montré que l'éfavirenz, par rapport aux inhibiteurs de protéase, offre des avantages virologiques et immunologiques significatifs après 48 semaines de traitement. Cependant, d'autres recherches ont révélé que l'Indinavir peut être plus efficace pour les patients ayant une charge virale élevée. Ces données suggèrent que l'éfavirenz ou d'autres INNTI pourraient constituer un traitement de première intention efficace pour divers groupes de patients, en particulier ceux avec une charge virale plus faible. Des comparaisons entre différents INNTI ont également montré des résultats prometteurs, soulignant l'importance de ces médicaments dans le traitement du VIH(180,181).

Avec la prévalence mondiale du VIH, l'intérêt pour les applications thérapeutiques des INNTI et d'autres agents antirétroviraux est croissant. Il est crucial pour les cliniciens de comprendre le potentiel des INNTI dans la gestion de toutes les étapes de l'infection par le VIH. En intégrant l'évaluation de la résistance virale aux directives de traitement du VIH, les cliniciens peuvent mieux adapter les thérapies antirétrovirales aux besoins individuels des

patients, améliorant ainsi l'efficacité du traitement et la qualité de vie des patients atteints du VIH(182).

#### **d. Les médicaments antirétroviraux (NNRTIs) :**

L'éfavirenz est un médicament crucial dans le traitement des maladies infectieuses, en particulier le VIH. Cet inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse vise à bloquer la transcription inverse, une étape essentielle dans le cycle de vie du VIH. Il est administré en association avec d'autres médicaments pour contrôler l'infection par le VIH-1(183). Après administration orale, l'éfavirenz est bien absorbé en raison de sa lipophilie. Dans le foie, il est métabolisé en sa forme active, principalement par l'enzyme CYP2B6. Sa longue demi-vie, liée à sa forte liaison aux protéines plasmatiques, lui permet de s'accumuler dans les cellules infectées. L'éfavirenz a la capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique et est également excrété dans les liquides génitaux. Son mécanisme d'action principal est d'inhiber la réplication de l'ARN viral en bloquant l'enzyme transcriptase inverse(184). En se liant à une région hydrophobe près du site actif de la transcriptase inverse, il provoque un changement de conformation de la protéine, ce qui réduit son activité catalytique. Cette inhibition est réversible, comme en témoigne la reprise de l'activité normale de la transcriptase inverse après l'arrêt du médicament. L'éfavirenz est disponible en comprimés de 50 ou 200 mg et doit être pris à la même heure chaque jour. Les effets secondaires courants incluent des troubles du système nerveux central, des éruptions cutanées et un risque accru de malformations congénitales. Actuellement, l'éfavirenz est largement utilisé comme traitement de première intention pour le VIH(185).

#### ✓ **Efavirenz :**

L'éfavirenz doit être administré à jeun, et il est recommandé d'éviter toute prise alimentaire deux heures avant et après la prise du médicament pour prévenir une augmentation des concentrations sanguines et des effets secondaires indésirables. Les repas riches en matières grasses peuvent augmenter les niveaux d'éfavirenz dans le sang jusqu'à 50 %, tandis qu'un repas calorique peut entraîner une augmentation de 28 % des concentrations de médicament. En raison de sa tératogénicité, une contraception doit être utilisée pendant la prise d'éfavirenz et pendant 12 semaines après l'arrêt du traitement pour réduire le risque de dommages potentiels au fœtus. Étant donné sa longue demi-vie, l'éfavirenz ne convient pas aux patients présentant une résistance connue aux autres INNTI, car cela pourrait limiter les options thérapeutiques

futures. Un ajustement posologique est nécessaire chez les patients prenant certains médicaments concomitants, et une surveillance étroite est recommandée (186,187).

L'éfavirenz est un puissant inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, généralement administré une fois par jour, et il est très efficace pour réduire la charge virale et augmenter le nombre de lymphocytes CD4. Cependant, il est associé à certains effets secondaires, notamment des symptômes psychiatriques tels que des étourdissements, de l'insomnie, de la somnolence et des rêves vifs. Ces effets indésirables surviennent généralement peu de temps après la prise du médicament et peuvent persister jusqu'à quatre semaines. Ils ont tendance à diminuer en intensité avec le temps. Des cas de dépression sévère, de manie, de délires, d'hallucinations, de comportement agressif et de psychose ont été signalés chez des patients sous éfavirenz, en particulier chez ceux ayant des antécédents de troubles psychiatriques. Il est essentiel de sensibiliser ces patients aux risques associés à l'utilisation de ce médicament, en particulier en ce qui concerne les idées suicidaires, qui ont été rapportées chez certains patients prenant de l'éfavirenz(188,189) (Figure 36).

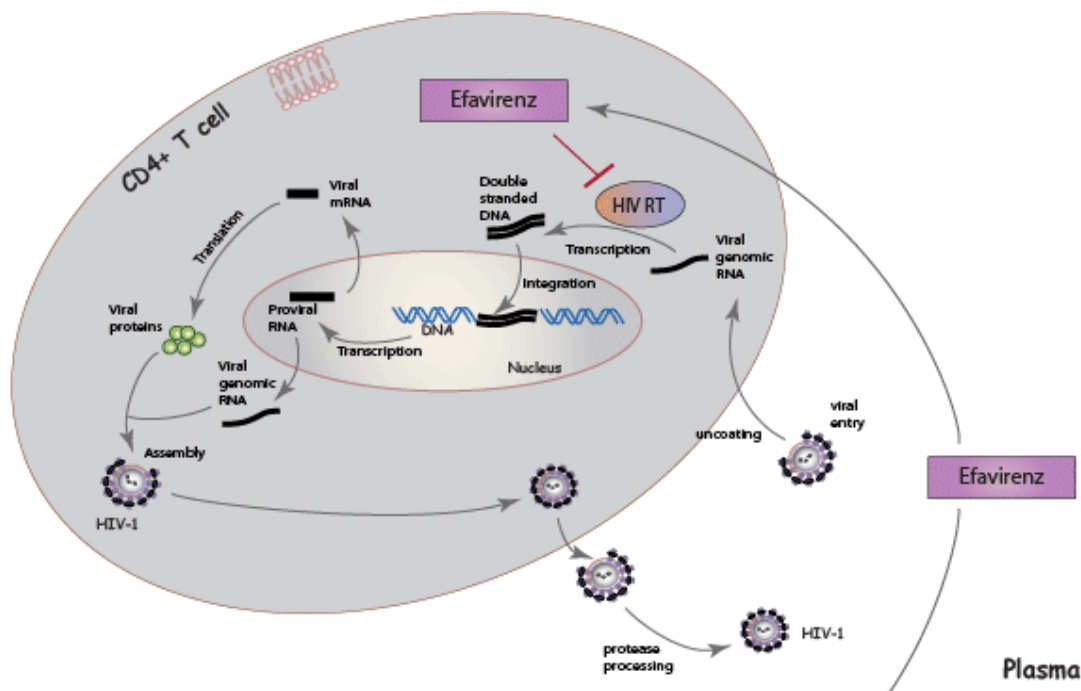


Figure 36: Représentation schématique l'éfavirenz du mécanisme d'action et contre le VIH (190)

✓ **Nevirapine :**

La névirapine est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) utilisé dans le traitement du VIH-1. Elle agit en inhibant l'enzyme transcriptase inverse du VIH-1, réduisant ainsi sa réplication. La posologie habituelle est de 200 mg une fois par jour pendant 14 jours, puis de 200 mg deux fois par jour. Les effets secondaires courants incluent les éruptions cutanées, et il est crucial de signaler tout symptôme inhabituel, en particulier les signes de lésions hépatiques(191). En cas d'éruption cutanée sévère ou de signes de lésions hépatiques, il est impératif d'arrêter le traitement et de consulter un médecin. Il est également crucial de respecter strictement la posologie prescrite pour éviter le développement de résistance et maintenir l'efficacité du traitement (192) (Figure 37).

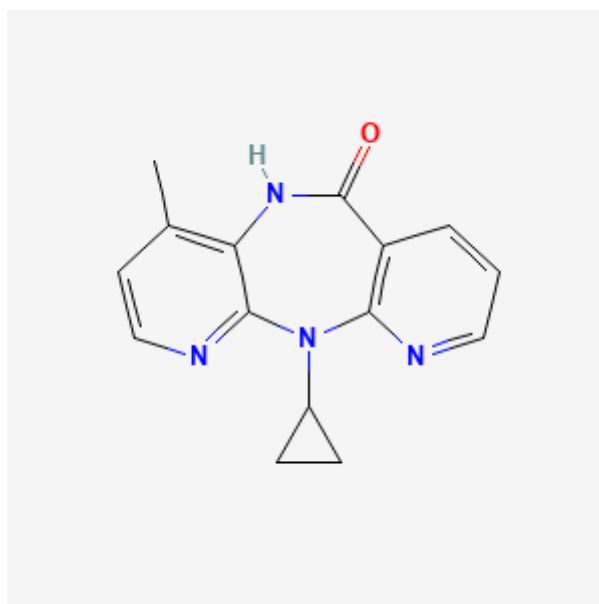


Figure 37: Structure 2D de la Névirapine. (193).

✓ **Etravirine :**

L'étravirine, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, représente une avancée dans le traitement du VIH (Figure 38). Contrairement à ses prédécesseurs, il ne nécessite pas de co-administration avec un agent de rappel, ce qui en fait un médicament plus puissant. Il est efficace contre le VIH-1 et est administré deux fois par jour. Des études ont montré son efficacité, notamment chez les patients résistants aux autres INNTI et chez ceux souffrant de symptômes neurologiques associés au VIH(194).

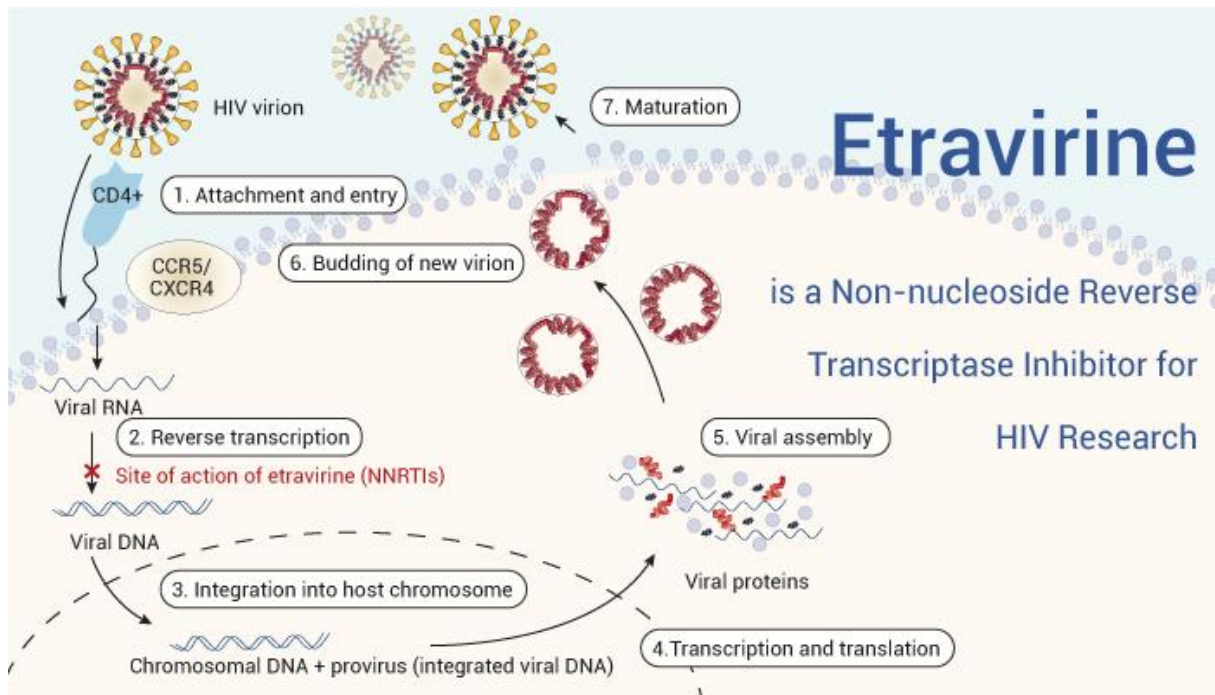


Figure 38: Mécanisme d'action de l'Etravirine (195)

✓ **rilpivirine :**

La rilpivirine, un dérivé récent de l'étravirine, est un médicament approuvé aux États-Unis depuis fin 2011 ( Figure 39). Il est disponible en comprimés de 25 mg à prendre une fois par jour, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux. Des études ont montré son efficacité, sa sécurité et sa tolérabilité comparables à celles des schémas thérapeutiques standard. Cependant, des taux plus élevés d'arrêt ou d'échec virologique ont été observés chez certains patients, notamment ceux ayant une charge virale élevée ou un faible nombre de CD4. Des analyses suggèrent qu'il peut être mieux toléré dans certains groupes de patients, mais son profil d'interaction avec d'autres médicaments nécessite encore d'être étudié (8,196).

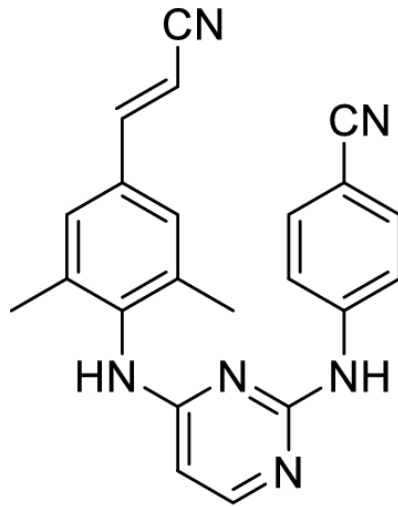


Figure 39: La structure chimique de la rilpivirine approuvée par la FDA américaine en 2011(197)

✓ **Delavirdine :**

La delavirdine est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) utilisé en combinaison avec d'autres antirétroviraux pour traiter l'infection par le VIH-1(Figure 40)(172). Son mécanisme d'action consiste à inhiber de façon non compétitive la transcriptase inverse du VIH-1, réduisant ainsi la réplication virale. La posologie recommandée est de 400 mg par voie orale trois fois par jour, bien que cette fréquence limite son utilisation actuelle. Les effets secondaires courants incluent la fatigue, les vertiges, les maux de tête et les éruptions cutanées. Bien que rare, une surveillance des tests hépatiques est recommandée en raison du risque d'élévations des enzymes hépatiques, bien que les cas de toxicité hépatique cliniquement apparente semblent peu fréquents (198).

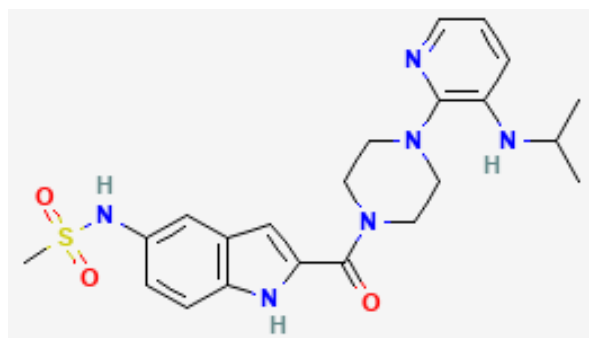


Figure 40: La structure chimique de la Delavirdine (199).

## 4.2.2 Inhibiteurs de la protéase (IP) :

### a. Aperçu :

Seules les molécules comportant des groupes azotés basiques ont démontré une efficacité en tant qu'inhibiteurs de protéase, et ils sont principalement reconnus pour leur activité antivirale. Les inhibiteurs de protéase agissent en bloquant la réplication des virus dans les cellules infectées. Une seule enzyme protéase virale est essentielle pour produire un virion infectieux actif, car elle clive une polyprotéine en unités fonctionnelles. Si cette enzyme est inhibée, la réplication virale est interrompue. Dans le cas du VIH, le virion mature n'est assemblé qu'une fois qu'il émerge de la cellule hôte. La protéase du VIH découpe les polyprotéines de l'ARN viral en protéines individuelles fonctionnelles présentes dans le VIH infectieux. En l'absence d'une protéase VIH efficace, des virions non infectieux sont produits. Ces virions non infectieux ne peuvent pas se répliquer ou infecter efficacement d'autres cellules. En entravant le processus de formation des virions infectieux, les inhibiteurs de protéase réduisent la capacité du VIH à se propager et à infecter de nouvelles cellules(200). ( Figure 41)

La mauvaise reconnaissance du substrat est un phénomène où une protéase confond un inhibiteur avec son substrat naturel, entraînant une accumulation de protéines inactives ou mal traitées. Les inhibiteurs de protéase maintiennent un équilibre déplacé vers le complexe protéase-inhibiteur, empêchant ainsi la protéase d'effectuer son hydrolyse native sur les substrats, ce qui peut contribuer à certains changements morphologiques dans certaines maladies(201).

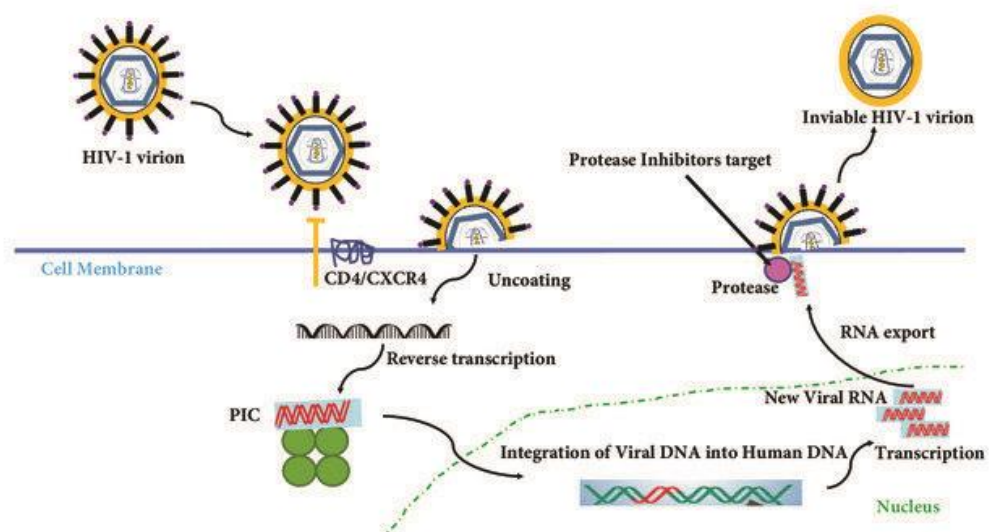


Figure 41: Mécanisme d'action des inhibiteurs de la protéase (IPs) (202)

Les inhibiteurs de protéase forment un complexe stable avec la protéase cible en imitant l'état de transition du substrat. Ils se lient étroitement au site actif de la protéase par des interactions non covalentes, souvent en subissant un changement de conformation. Les inhibiteurs de protéase sont largement utilisés dans le traitement des patients infectés par le VIH et l'hépatite. Il est important de connaître les caractéristiques des protéases cibles et des substrats pour déterminer la durée de traitement appropriée et évaluer les effets sur les événements pathologiques(202).

#### **b. Mécanisme d'action :**

L'approbation d'inhibiteurs de protéase pour le traitement du SIDA et du VIH a suscité un nouvel intérêt pour le développement de méthodes de conception de médicaments assistée par ordinateur. Les protéases, en particulier la protéase aspartique du VIH, jouent un rôle crucial dans le cycle de vie du rétrovirus. Pour que le virus VIH devienne infectieux, l'activité de la protéase aspartique est nécessaire pour son mûrissement correct. Contrairement aux inhibiteurs de protéase développés pour d'autres conditions médicales telles que l'hypertension, ceux conçus pour le VIH sont synthétisés en tenant compte précisément de l'état de transition de la réaction enzymatique. Les étapes de conception de ces inhibiteurs ont été examinées en détail, et leur efficacité est confirmée par leurs fortes constantes d'inhibition. La conception d'analogues à l'état de transition est un aspect crucial de la conception des inhibiteurs de protéase aspartique, et elle constitue le mécanisme d'inhibition fondamental de tous les inhibiteurs de protéase. Cependant, le degré de mimétisme de l'état de transition peut varier d'un inhibiteur à l'autre(203).

### **4.2.3 Inhibiteurs de l'intégrase (II) :**

#### **a. Aperçu :**

Les inhibiteurs de l'intégrase (II) sont une classe de médicaments essentiels dans le traitement de l'infection par le VIH. Leur mécanisme d'action repose sur le blocage de l'activité de l'enzyme intégrase, responsable de l'intégration du matériel génétique du VIH dans l'ADN de la cellule hôte. En entravant ce processus, les II entravent la réplication du VIH, ce qui entraîne une réduction de la charge virale dans l'organisme. L'introduction de ces médicaments a révolutionné le traitement du VIH, améliorant significativement la qualité de vie des personnes vivant avec le VIH(204).

Les inhibiteurs de l'intégrase (II) sont des substances chimiques conçues pour bloquer spécifiquement l'activité de l'enzyme intégrase. Ils font partie des médicaments antirétroviraux

utilisés pour traiter l'infection par le VIH. Leur mécanisme d'action consiste à entraver l'insertion du matériel génétique du VIH dans l'ADN de la cellule hôte, ce qui entrave la capacité du virus à se répliquer et contribue à réduire la charge virale dans l'organisme. En règle générale, les II sont administrés en association avec d'autres médicaments antirétroviraux afin d'optimiser leur efficacité et de prévenir l'apparition de la résistance(205).

### b. Mécanisme d'action :

Les inhibiteurs de l'intégrase agissent en se liant à l'enzyme intégrase, une protéine cruciale dans le processus de réplication du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) comme est illustré sur la figure 42. Cette enzyme est responsable de l'insertion du matériel génétique viral dans l'ADN de la cellule hôte. Les II bloquent cette activité en se fixant à une poche active de l'intégrase, interférant ainsi avec son interaction avec les brins d'ADN et empêchant l'intégration du génome viral. En perturbant ce processus, les II entravent la réplication du VIH et contribuent à réduire la charge virale dans l'organisme(206).

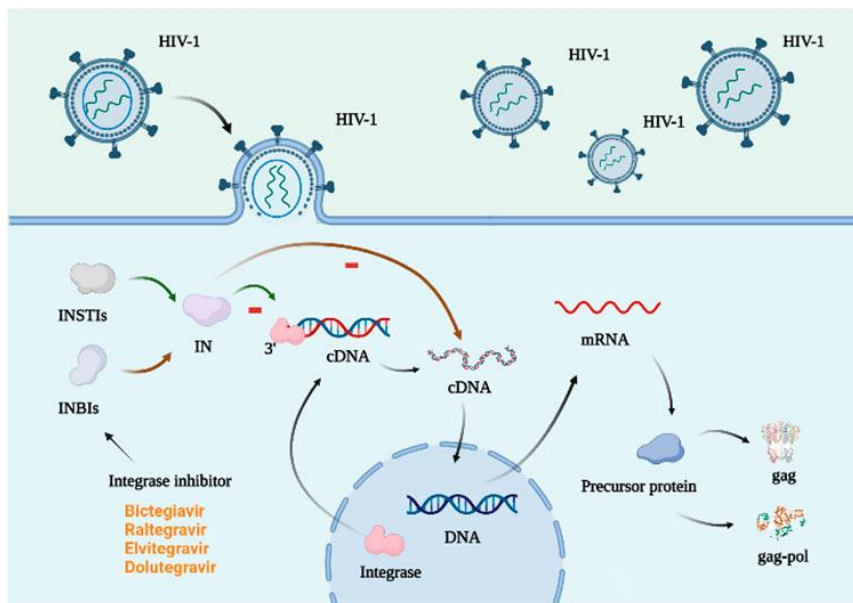


Figure 42: Mécanisme d'action des inhibiteurs de l'intégrase (207).

### c. L'utilisation clinique :

Les inhibiteurs de l'intégrase sont largement utilisés dans le traitement de l'infection par le VIH. Ils sont généralement prescrits en combinaison avec d'autres médicaments antirétroviraux dans le cadre d'une thérapie antirétrovirale hautement active (HAART). Les II ont démontré leur efficacité à réduire la charge virale, à améliorer le système immunitaire et à

retarder la progression de la maladie chez les personnes infectées par le VIH. Ils sont également utilisés en prophylaxie préexposition (PrEP) chez les personnes à haut risque d'infection par le VIH. Ces médicaments ont considérablement amélioré le pronostic et la qualité de vie des personnes vivant avec le VIH.

#### 4.2.4 Inhibiteurs de l'entrée (IE) :

Les inhibiteurs d'entrée sont des médicaments antirétroviraux qui bloquent l'entrée du VIH dans la cellule hôte, une étape cruciale du cycle de vie viral bien détaillée sur la figure 43. Cette classe de médicaments, bien que récente, comprend actuellement deux types d'inhibiteurs autorisés. Le T-20, ou enfuvirtide (ENF-1), est un inhibiteur de fusion qui agit en empêchant le changement de conformation de la protéine GP41 nécessaire à la fusion du virus avec les membranes des cellules hôtes. Bien que très efficace, notamment chez les patients résistants à d'autres médicaments, le T-20 est uniquement disponible sous forme injectable, ce qui limite son utilisation chez certains patients. En revanche, le maraviroc est un inhibiteur du CCR5, un corécepteur présent à la surface des cellules hôtes(208).

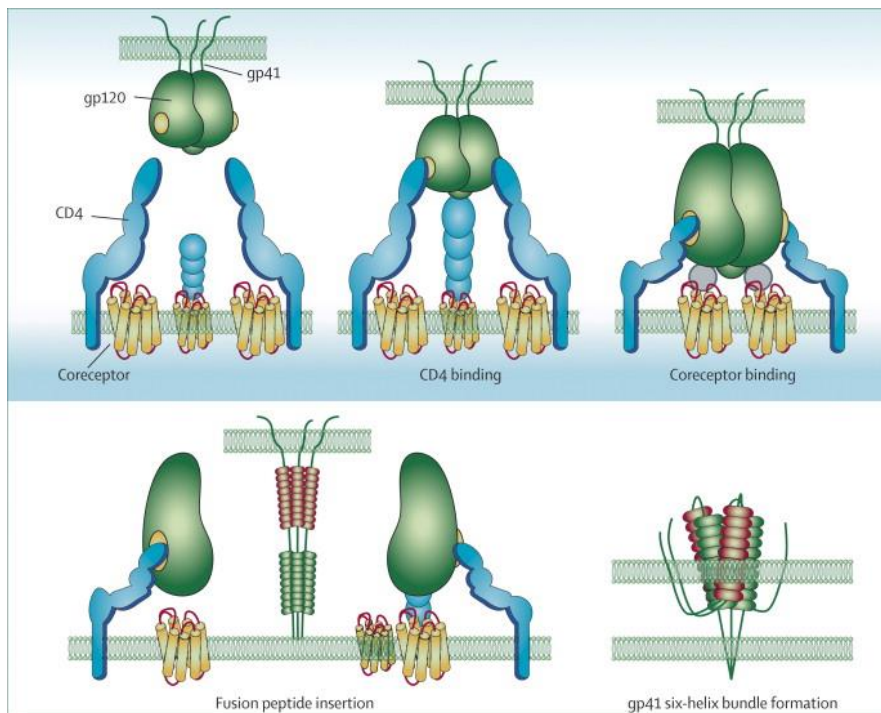


Figure 43: mechanism of action of Entry inhibitors (209)

La disponibilité des traitements antirétroviraux a été une avancée majeure dans la lutte contre le VIH, mais le défi de l'observance des patients et l'émergence de souches résistantes

ont conduit à rechercher des thérapies plus simples et efficaces. Les inhibiteurs d'entrée, bien que principalement indiqués pour les patients en échec thérapeutique, représentent une option prometteuse pour des schémas thérapeutiques simplifiés à l'avenir (208,210).

- **Inhibiteurs de la fusion :**

- a. Définition :**

Il existe différentes classes d'inhibiteurs de fusion, dont les inhibiteurs d'entrée de poche, une découverte récente potentiellement très efficace. Ces inhibiteurs ciblent une petite poche hydrophobe cruciale dans la phase post-attachement du processus de fusion. Leur interaction de haute affinité les rend très puissants avec un faible risque de mutation virale résistante. En empêchant le virus de pénétrer dans la cellule hôte, ces inhibiteurs stoppent sa progression ou, dans le cas du VIH et d'autres rétrovirus, empêchent la propagation des cellules infectées aux cellules saines. Ils agissent à différentes étapes du processus viral, visant à bloquer les activités virales sans perturber le fonctionnement normal de la cellule hôte. Pour que le VIH pénètre dans une cellule, il doit d'abord se fixer à la membrane cellulaire via des glycoprotéines virales. Ensuite, la cellule absorbe le virus par endocytose, libérant son ARN viral dans la cellule lors du désenrobage, marquant ainsi la pénétration virale.

- b. Mécanisme d'action :**

Les interactions entre les glycoprotéines à la surface du VIH-1 et la molécule CD4 à la surface de la cellule cible sont cruciales pour l'infection virale. Elles entraînent l'ancrage du virus à la cellule, suivi de la fusion. La glycoprotéine gp41 de l'enveloppe du VIH joue un rôle clé dans ce processus. Elle possède plusieurs domaines fonctionnels, dont une séquence hydrophobe à l'extrémité N-terminale, essentielle à la fusion virus-cellule. Cette séquence hydrophobe s'associe à la membrane cellulaire cible, induisant un changement de conformation dans gp41, favorisant ainsi la fusion. Le peptide T-20, un inhibiteur de fusion, agit en bloquant la formation du faisceau à six hélices à partir des séquences répétées de l'heptade N-terminale, nécessaire au changement conformationnel vers la forme active de fusion de gp41. ( Figure 44).

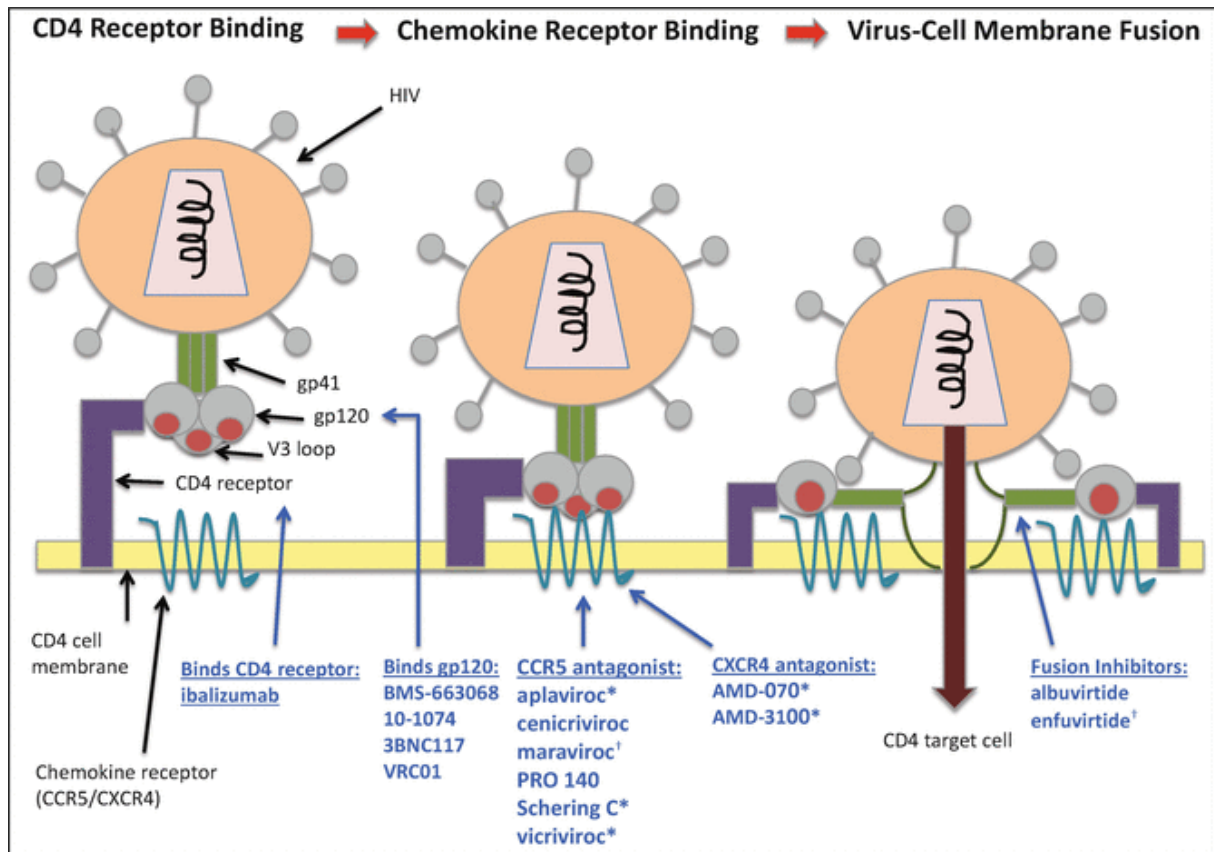


Figure 44: Mécanisme d'action des inhibiteurs de la fusion (209).

### c. Utilisations thérapeutiques :

La crise sanitaire mondiale du VIH/SIDA a suscité une réponse sans précédent dans la recherche de nouveaux médicaments. Cependant, le coût élevé des thérapies existantes limite l'accès aux soins dans les régions les plus touchées par le VIH. Les efforts de recherche se concentrent sur le développement de thérapies plus abordables, telles que les inhibiteurs de fusion, qui pourraient être utilisés en combinaison avec d'autres médicaments antirétroviraux. Malgré les progrès réalisés avec la thérapie antirétrovirale hautement active (HAART), la résistance aux médicaments demeure un défi majeur, soulignant le besoin urgent de nouveaux traitements pour le VIH. La fusion membranaire du VIH-1 avec la cellule hôte est devenue une cible prometteuse pour de nouveaux médicaments.

#### • Inhibiteurs de la corécepteur CCR5 :

##### a. Définition :

Les recherches sur les inhibiteurs de la corécepteur CCR5 pourraient ouvrir de nouvelles voies dans le traitement et la prévention du VIH. En ciblant spécifiquement ce récepteur, il est possible de bloquer l'entrée et la propagation du virus. Cette approche s'avère prometteuse car

le CCR5 n'est pas essentiel à la fonction immunitaire normale. De plus, les individus porteurs de mutations CCR5 ne sont pas sensibles à l'infection par le VIH-1. Par conséquent, le développement de composés ciblant le CCR5 offre une stratégie thérapeutique rationnelle pour toutes les étapes de l'infection par le VIH. Ces inhibiteurs pourraient être particulièrement utiles dans les régions où la prévalence des souches résistantes au VIH complique la prise en charge des patients. Cependant, leur développement nécessite des composés sûrs, spécifiques et faciles à utiliser, afin de répondre aux besoins cliniques et aux défis associés à cette infection virale.

### b. Mécanisme d'action :

Les inhibiteurs du CCR5 agissent en bloquant spécifiquement le site du corécepteur CCR5 sur la cellule humaine, empêchant ainsi la particule virale d'y pénétrer. Ce mécanisme d'action présenté sur la figure 45, est similaire à une inhibition compétitive. L'entrée du VIH dans une cellule humaine nécessite la fixation de la particule virale à la fois au récepteur CD4 et au corécepteur CCR5 ou CXCR4. Cette interaction induit un changement conformationnel des glycoprotéines de l'enveloppe virale, permettant leur fusion avec la membrane cellulaire. Les inhibiteurs du CCR5 ciblent spécifiquement la liaison de la gp120 virale au corécepteur CCR5, empêchant ainsi cette interaction cruciale. En ralentissant le changement de l'utilisation du corécepteur du CCR5 au CXCR4, ces inhibiteurs sont bénéfiques car les souches du VIH utilisant le CXCR4 sont associées à une progression plus rapide de la maladie. Ainsi, l'inhibition du CCR5 non seulement empêche l'entrée des souches virales à tropisme R5, mais réduit également la transition vers les souches à tropisme X4 plus agressives, fournissant ainsi une double inhibition de l'entrée virale.

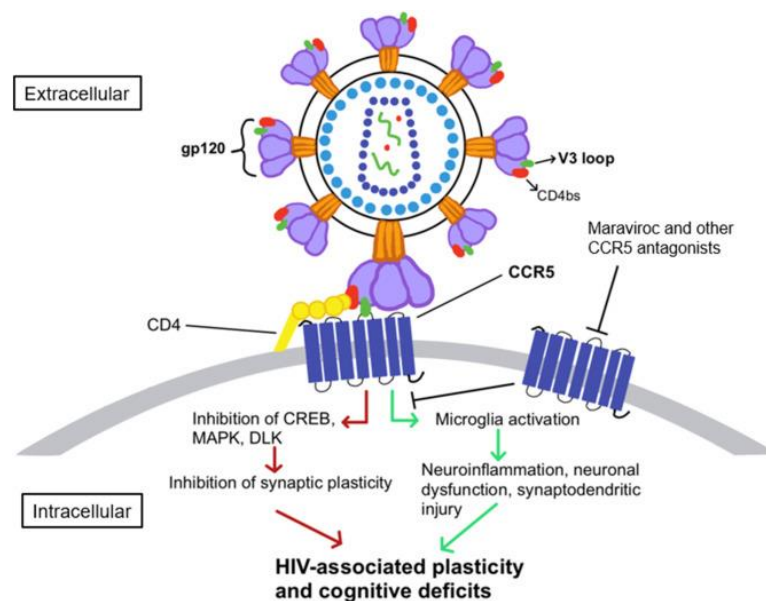


Figure 45: Mécanisme d'action des inhibiteurs de la corécepteur CCR5

### **c. Utilisations thérapeutiques :**

Les inhibiteurs du corécepteur CCR5 représentent une avancée prometteuse dans le traitement du VIH/SIDA. Conçus pour freiner la progression des déficits immunitaires associés à l'infection, ces médicaments offrent un nouvel espoir aux patients. Contrairement aux traitements antérieurs, qui peuvent présenter des effets secondaires graves et potentiellement réduire l'espérance de vie en raison de leur toxicité, les inhibiteurs du CCR5 sont conçus pour réduire la charge virale sans compromettre la santé des patients. En ciblant spécifiquement l'interaction entre la protéine virale gp120 et les récepteurs CD4 et CCR5, ces médicaments bloquent l'entrée du virus dans les cellules hôtes, ce qui peut ralentir la progression de l'infection. Pour les patients séropositifs, cela représente une lueur d'espoir pour une vie normale, sans les effets secondaires indésirables associés aux traitements antérieurs.

#### **4.2.5 Inhibiteurs de la maturation :**

Chacune de ces classes de médicaments agit de manière différente sur la réplication du VIH. La trithérapie, qui combine des médicaments de différentes classes, est souvent utilisée pour maximiser l'efficacité du traitement et minimiser le risque de résistance(211).

## **5 Vaccinations & Préventions**

Malgré les efforts déployés par la communauté scientifique et médicale, aucun vaccin efficace contre le VIH n'a encore été mis au point à ce jour. La recherche sur les vaccins préventifs contre le VIH se poursuit, et plusieurs essais cliniques sont en cours pour évaluer l'efficacité de nouveaux candidats-vaccins. Par exemple, un essai vaccinal anti-VIH, basé sur le concept du Prime Boost, a montré des résultats prometteurs avec une efficacité vaccinale de 31% et une diminution de la charge virale chez les participants. Cependant, malgré ces avancées, aucun vaccin n'est actuellement disponible pour prévenir l'infection par le VIH(212–214).

En l'absence de vaccin, la prévention revêt une importance cruciale dans la préservation de la santé individuelle et publique. Plusieurs stratégies sont déployées pour réduire la transmission du virus et améliorer la qualité de vie des personnes séropositives.

La promotion de pratiques sexuelles sûres est au cœur des efforts de prévention du VIH. L'utilisation systématique de préservatifs, en particulier avec des partenaires de statut sérologique inconnu ou positif au VIH, est une mesure essentielle. La sensibilisation aux risques

de transmission et la promotion de comportements responsables contribuent également à cette démarche(215).

Le dépistage régulier du VIH joue un rôle clé dans la prévention. Un diagnostic précoce permet une initiation rapide de la thérapie antirétrovirale (TAR), contribuant ainsi à maintenir une charge virale indétectable. Cette condition réduit considérablement le risque de transmission du virus à d'autres personnes(216).

Le concept du Traitement comme Prévention (TasP) souligne que les personnes séropositives sous TAR, avec une charge virale indétectable, présentent un risque de transmission quasiment nul. L'adhésion au traitement est donc fondamentale pour cette approche de prévention(217).

La PrEP, ou prophylaxie préexposition, offre une protection supplémentaire. Les individus à haut risque d'infection peuvent prendre des médicaments antirétroviraux avant une exposition potentielle au VIH, renforçant ainsi la prévention(218).

L'éducation et la sensibilisation sont des piliers incontournables. Informer le public sur les modes de transmission, l'importance du dépistage, et l'usage du préservatif est essentiel pour renforcer les comportements préventifs(219).

La réduction des risques chez les usagers de drogues injectables est également une dimension importante de la prévention. Les programmes d'échange de seringues, les traitements de substitution aux opiacés, et les conseils sur la réduction des risques contribuent à minimiser les chances de transmission du VIH.

## **CHAPITRE 2 : la résistance virale**

### **I. Notion de la résistance virale**

#### **1 Définition de la résistance virale**

La résistance virale est un phénomène complexe où un virus développe la capacité de survivre ou de se reproduire malgré l'exposition à des médicaments antiviraux ou à d'autres traitements visant à le neutraliser. Cela survient généralement lorsque des mutations génétiques se produisent dans le génome viral, modifiant les protéines virales ciblées par les médicaments. Ces altérations réduisent l'efficacité des traitements, rendant les virus moins sensibles à leur action et compromettant ainsi la capacité des médicaments à contrôler ou à éliminer l'infection virale(220,221).



conséquence. De plus, le développement de nouveaux médicaments antiviraux dotés de profils d'efficacité et de résistance améliorés est essentiel pour répondre aux défis posés par le développement de la résistance virale et assurer des options thérapeutiques efficaces à long terme(222,227).

Cette problématique est particulièrement préoccupante dans le cas des infections virales chroniques telles que le VIH, nécessitant un traitement à long terme pour maintenir la suppression virale. Pour atténuer l'impact de la résistance aux antiviraux, il est essentiel de surveiller attentivement les mutations de résistance et d'adapter les stratégies thérapeutiques en conséquence (220).

## **2 Résistance primaire**

La résistance primaire est une situation où des souches virales présentent une résistance aux médicaments antiviraux chez des individus qui n'ont jamais été traités avec ces médicaments auparavant. Contrairement à la résistance acquise, qui émerge suite à une exposition antérieure aux antiviraux, la résistance primaire démontre que la souche virale initiale possède déjà des mutations conférant une résistance(228). (Figure 47).

La résistance primaire aux médicaments antiviraux se produit lorsque des individus contractent un virus qui contient déjà des mutations conférant une résistance à des médicaments antiviraux spécifiques, même s'ils n'ont jamais été exposés à ces traitements auparavant. Cette situation découle du taux élevé d'erreurs des polymérases virales, en particulier dans les virus à ARN tels que le VIH-1 et la grippe, qui génèrent une diversité de variants viraux incluant ceux dotés de mutations associées à une résistance aux médicaments, même chez les individus non traités(229). Ces variants résistants préexistants peuvent être sélectionnés sous l'effet d'un traitement antiviral, conduisant ainsi à la résistance primaire. Le taux de réplication viral, l'ampleur de la réplication et la fitness globale du virus mutant sont des facteurs déterminants dans le développement de la résistance primaire. Pour gérer efficacement cette résistance, la surveillance des mutations de résistance primaire et l'ajustement des schémas thérapeutiques en conséquence s'avèrent des stratégies indispensables(228).

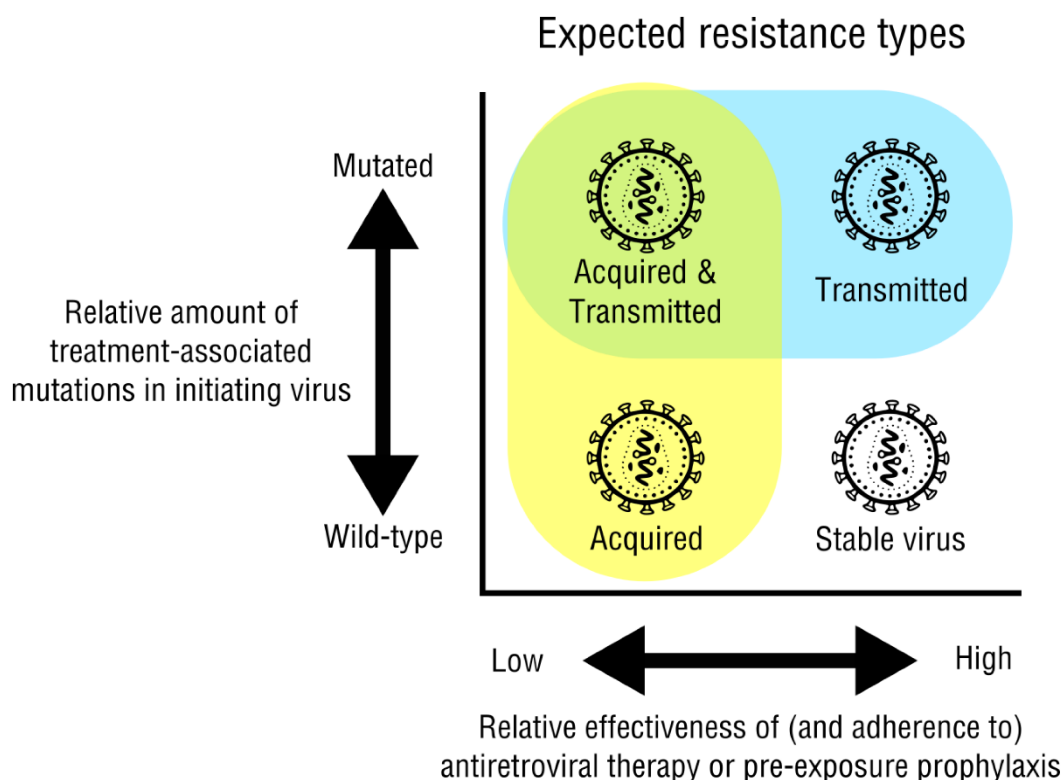


Figure 47: Types de résistance attendus en raison de l'efficacité du traitement et des caractéristiques de la souche virale initiatrice. Les résistances acquise (jaune) et transmise (bleu) sont affichées

Ce scénario représente un défi majeur pour la santé publique, car il compromet l'efficacité des traitements initiaux et accroît le risque d'échec thérapeutique et de progression de la maladie. La prévalence de la résistance primaire aux médicaments varie considérablement à l'échelle mondiale, avec des rapports faisant état d'une augmentation dans certaines régions(230). Cette tendance souligne l'importance cruciale de la surveillance continue de la résistance primaire et de la mise en œuvre de mesures de prévention adaptées. Pour faire face à ce défi, il est impératif de mettre en place des stratégies de dépistage précoce et des interventions ciblées(231). Cela nécessite une vigilance constante de la part des professionnels de santé pour détecter précocement les mutations de résistance et adapter les traitements en conséquence, afin de garantir des options thérapeutiques efficaces et durables pour les patients infectés(220).

La résistance primaire aux médicaments antiviraux engendre diverses implications cliniques significatives, notamment :

- ❖ **Échec thérapeutique** : Les individus infectés par des virus porteurs de mutations de résistance primaire risquent de connaître un échec thérapeutique lorsqu'ils sont soumis à des traitements

antiviraux standard. Cela se traduit par une répllication virale non maîtrisée et une progression de la maladie(220,222).

- ❖ **Augmentation de la morbidité et de la mortalité** : La résistance primaire peut entraîner une prolongation de la maladie ainsi qu'une augmentation de la morbidité et de la mortalité, car elle compromet la capacité à supprimer efficacement la répllication virale(220).
- ❖ **Coûts de santé accrus** : La gestion de la résistance primaire peut s'avérer coûteuse en raison de la nécessité de recourir à des options thérapeutiques alternatives, souvent plus onéreuses. De plus, cela entraîne une augmentation des dépenses de santé pour gérer les complications résultant de la répllication virale incontrôlée(231).
- ❖ **Transmission de variants résistants** : Les virus primaires résistants aux médicaments peuvent être transmis à d'autres individus, ce qui peut compliquer davantage les résultats du traitement et les efforts de contrôle au sein des communautés. Cette propagation des variants résistants accentue les défis de la gestion de la résistance aux antiviraux à l'échelle populationnelle(223).

### 3 Résistance acquise

La résistance acquise (Figure 48) désigne la capacité d'un micro-organisme à survivre aux effets d'un traitement médicamenteux ou d'une technique qui était précédemment efficace. Ce phénomène survient lorsque l'organisme devient insensible, ou "résistant", à un agent thérapeutique qui était auparavant bénéfique, comme des antibiotiques, des antiviraux, des pesticides ou des thérapies anticancéreuses. Les organismes résistants se multiplient alors, produisant davantage de bases génétiques ou physiologiques pour la résistance(232). En cas de

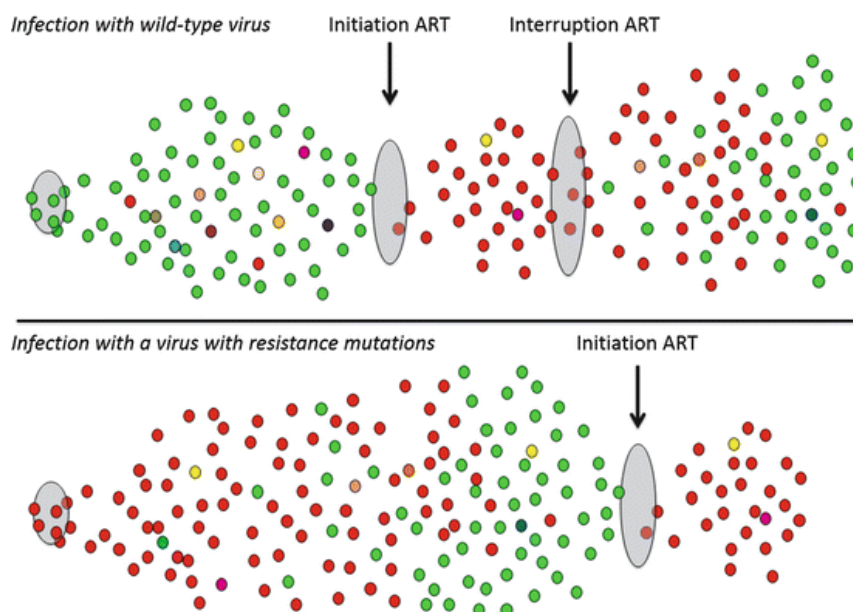


Figure 48: Mécanisme de résistance aux médicaments acquis par le VIH avec le système nerveux central comme réservoir.

résistance acquise à un antibiotique, le traitement ne peut souvent que contrôler la maladie, plutôt que de la guérir, en raison de la diminution de l'efficacité du traitement(233,234).

Les physiologistes définissent la résistance acquise comme la capacité à résister aux infections qui se développe après une exposition antérieure, grâce à la mémoire immunologique. Cela implique la production d'anticorps suite à une immunisation ou à une précédente infection. Ce type de résistance est obtenu grâce à des efforts rationnels visant à réduire les maladies infectieuses par la vaccination et d'autres formes d'immunisation(235).

## **4 Facteurs de risque :**

### **4.1 Utilisation inappropriée des médicaments antiviraux**

L'utilisation inappropriée des médicaments antiviraux peut contribuer à la résistance virale du VIH. Parmi ces facteurs, le non-respect des prescriptions médicales est fréquent. Certaines personnes atteintes du VIH peuvent ne pas suivre correctement les instructions données par leur médecin, ce qui peut entraîner une utilisation incorrecte ou insuffisante des médicaments antiviraux. De plus, l'interruption prématurée du traitement peut également causer des problèmes de résistance. Certaines personnes peuvent arrêter de prendre leurs médicaments avant la fin de la durée recommandée, ce qui permet au virus de se multiplier et de développer une résistance aux médicaments. Enfin, la mauvaise observance des horaires de prise des médicaments antiviraux peut également contribuer à la résistance. Il est essentiel de respecter les horaires de prise réguliers pour maintenir une concentration suffisante des médicaments dans le sang et empêcher la réplication du virus(236,237).

#### **a. Non-respect des prescriptions médicales**

Le non-respect des prescriptions médicales est une pratique courante qui peut contribuer à la résistance virale du VIH. Certaines personnes atteintes du VIH ne suivent pas correctement les instructions données par leur médecin en ce qui concerne les médicaments antiviraux. Cela peut inclure des oublis réguliers de prise des médicaments, la prise de doses inférieures à celles recommandées ou l'arrêt prématuré du traitement. En ne respectant pas les prescriptions médicales, le virus peut se multiplier et développer des mutations qui le rendent résistant aux médicaments antiviraux. Par conséquent, il est essentiel de suivre les instructions données par les professionnels de la santé pour maximiser l'efficacité du traitement et prévenir l'émergence de la résistance virale(237,238).

## **b. Interruption prématurée du traitement**

L'interruption prématurée du traitement est un facteur important contribuant à la résistance virale du VIH. Certaines personnes peuvent décider d'arrêter de prendre leurs médicaments antiviraux avant la fin de la durée recommandée par leur médecin. Cela peut être dû à diverses raisons, telles que des effets secondaires indésirables, la difficulté de respecter les horaires de prise ou une croyance erronée selon laquelle le virus a été complètement éliminé. Cependant, l'arrêt prématuré du traitement permet au virus de se répliquer et de développer des mutations qui rendent les médicaments antiviraux moins efficaces. Il est donc crucial de poursuivre le traitement jusqu'à ce que le médecin recommande d'arrêter, afin de minimiser le risque de résistance virale(239–241)

## **c. Mauvaise observance des horaires de prise**

La mauvaise observance des horaires de prise des médicaments antiviraux est un facteur contribuant à la résistance virale du VIH. Pour que les médicaments antiviraux soient efficaces, il est essentiel de les prendre régulièrement et aux heures prescrites. Cependant, certaines personnes atteintes du VIH peuvent avoir du mal à suivre strictement les horaires de prise recommandés. Les oublis fréquents de prise ou les retards répétés peuvent réduire la concentration des médicaments dans le sang, permettant ainsi au virus de se répliquer et de développer une résistance aux médicaments. Il est donc important de mettre en place des rappels ou des stratégies pour faciliter l'observance des horaires de prise et maintenir une concentration adéquate des médicaments antiviraux(242).

## **4.2 Pression sélective et émergence de variantes résistantes**

La résistance virale du VIH est influencée par plusieurs facteurs. Tout d'abord, la pression sélective exercée par les médicaments antirétroviraux contribue à la sélection de variants résistants. Les mutations génétiques du virus peuvent également jouer un rôle dans l'émergence de ces variants résistants, permettant au virus de contourner l'action des médicaments. Ces variants résistants peuvent impacter l'efficacité des traitements antirétroviraux, rendant parfois nécessaire le changement de traitement. De plus, la transmission du VIH peut être affectée par ces variants résistants, puisqu'ils peuvent être transmis d'une personne infectée à une autre. Ces facteurs sont tous interconnectés et contribuent à la résistance virale du VIH(241,243)

## **a. Pression sélective**

La résistance virale du VIH est en grande partie influencée par la pression sélective, un élément essentiel à prendre en compte. Lorsqu'une personne est traitée avec des médicaments antirétroviraux, ceux-ci exercent une pression sélective sur le virus en entravant sa capacité de reproduction. Cependant, certains variants du VIH peuvent développer des mutations génétiques qui les rendent insensibles aux effets des médicaments. Ces variants résistants bénéficient alors d'un avantage sélectif, car ils sont capables de se multiplier même en présence des médicaments, favorisant ainsi leur propagation. Ainsi, la pression sélective joue un rôle majeur dans la montée en puissance des variants résistants du VIH.

#### **b. Émergence de variantes résistantes**

L'émergence de variantes résistantes du VIH est le résultat des mutations génétiques du virus. Ces mutations peuvent survenir spontanément lors de la réplication du virus, mais sont également induites par la pression sélective exercée par les médicaments antirétroviraux. Lorsque le virus se réplique, des erreurs peuvent se produire au niveau de son matériel génétique, donnant lieu à des mutations(244). Certaines de ces mutations peuvent conférer au virus une résistance aux médicaments, ce qui favorise leur émergence dans la population virale. Ainsi, les variants résistants du VIH émergent et se propagent, rendant le traitement plus difficile et complexe(241).

L'émergence de variantes résistantes du VIH est d'une grande importance en raison de son impact sur l'efficacité des traitements antirétroviraux. Les médicaments antirétroviraux sont essentiels pour maintenir le contrôle de l'infection par le VIH et améliorer la qualité de vie des personnes atteintes. Cependant, lorsque des variantes résistantes se développent, elles peuvent rendre les médicaments inefficaces, ce qui entraîne un échec thérapeutique et une progression de la maladie. De plus, ces variantes résistantes peuvent être transmises à d'autres individus, augmentant ainsi la propagation du virus et rendant plus difficile la lutte contre l'épidémie de VIH(241,245).

#### **c. Impact sur l'efficacité des traitements antirétroviraux**

Les variants résistants du VIH ont un impact significatif sur l'efficacité des traitements antirétroviraux. En leur présence, ces médicaments peuvent perdre de leur efficacité pour freiner la multiplication virale. Les patients porteurs de ces variants peuvent nécessiter des doses plus élevées ou des changements de traitement pour maintenir un niveau suffisant de suppression virale. De plus, l'émergence de ces variants réduit les options thérapeutiques disponibles, ce qui complique la prise en charge de l'infection par le VIH. Il est donc crucial de surveiller et de comprendre l'impact de ces variants résistants sur l'efficacité des traitements(246–250).

### 4.3 Transmission de la résistance

La transmission de la résistance au VIH peut se produire avant ou pendant le traitement antirétroviral (HAART). Voici quelques points clés à considérer concernant cette transmission:

- ❖ **Prétraitement** : Certains patients peuvent présenter une résistance aux médicaments antirétroviraux (ARV) avant même de commencer leur traitement. Ce phénomène est plus fréquent chez les personnes ayant déjà reçu des ARV pour prévenir la transmission du VIH de la mère à l'enfant(167,168).
- ❖ **Échec thérapeutique** : Lorsque les patients ne répondent plus favorablement au traitement, ils peuvent développer une nouvelle résistance aux ARV utilisés. Étant donné qu'ils sont susceptibles de transmettre cette résistance aux souches virales en circulation, il est crucial de surveiller étroitement les cas d'échec thérapeutique pour limiter la propagation de la résistance(250).
- ❖ **Transmission interhumaine** : La transmission de la résistance au VIH entre individus est possible, car les souches résistantes peuvent être transmises entre partenaires sexuels ou par le biais du sang(251).
- ❖ **Barrière génétique à la résistance** : Une forte barrière génétique est associée à une sélection lente et peu fréquente des mutations de résistance. Cela signifie que les souches résistantes seraient moins facilement transmises entre individus(252).

## 5 Mécanisme de résistance

Le mécanisme par lequel une cellule se protège contre l'attachement, l'infection et la réplication des virus, notamment le VIH, repose principalement sur la capacité du virus à développer une résistance aux médicaments (Figure 49). Cette résistance survient lorsque le VIH subit des modifications qui le rendent insensible aux effets des médicaments ou capable de contourner leur action. Par conséquent, une infection incontrôlée peut se développer, affaiblissant progressivement le système immunitaire de l'organisme et le rendant plus vulnérable à diverses maladies infectieuses(253). La capacité du VIH à développer une telle résistance est largement reconnue comme étant responsable de la diversité des progrès de l'infection chez différentes personnes, ainsi que de la variabilité génétique du VIH(254). Le mécanisme de résistance du VIH peut être décrit comme le processus étape par étape par lequel le virus pénètre dans les cellules humaines, inverse la transcription de son ARN en ADN humain, intègre son ADN dans le génome cellulaire, produit de nouvelles particules virales et

les libère avant que la cellule ne meure. Des recherches ont montré que les cellules infectées par le VIH peuvent devenir résistantes aux médicaments en quelques jours seulement après le début du traitement(254,255). Par conséquent, il est essentiel que les scientifiques surveillent attentivement et ajustent le traitement des patients pour minimiser les risques de développement de résistance. Ainsi, pour obtenir un traitement efficace contre le VIH, il est souvent nécessaire de recourir à divers régimes médicamenteux afin de réduire ce risque.

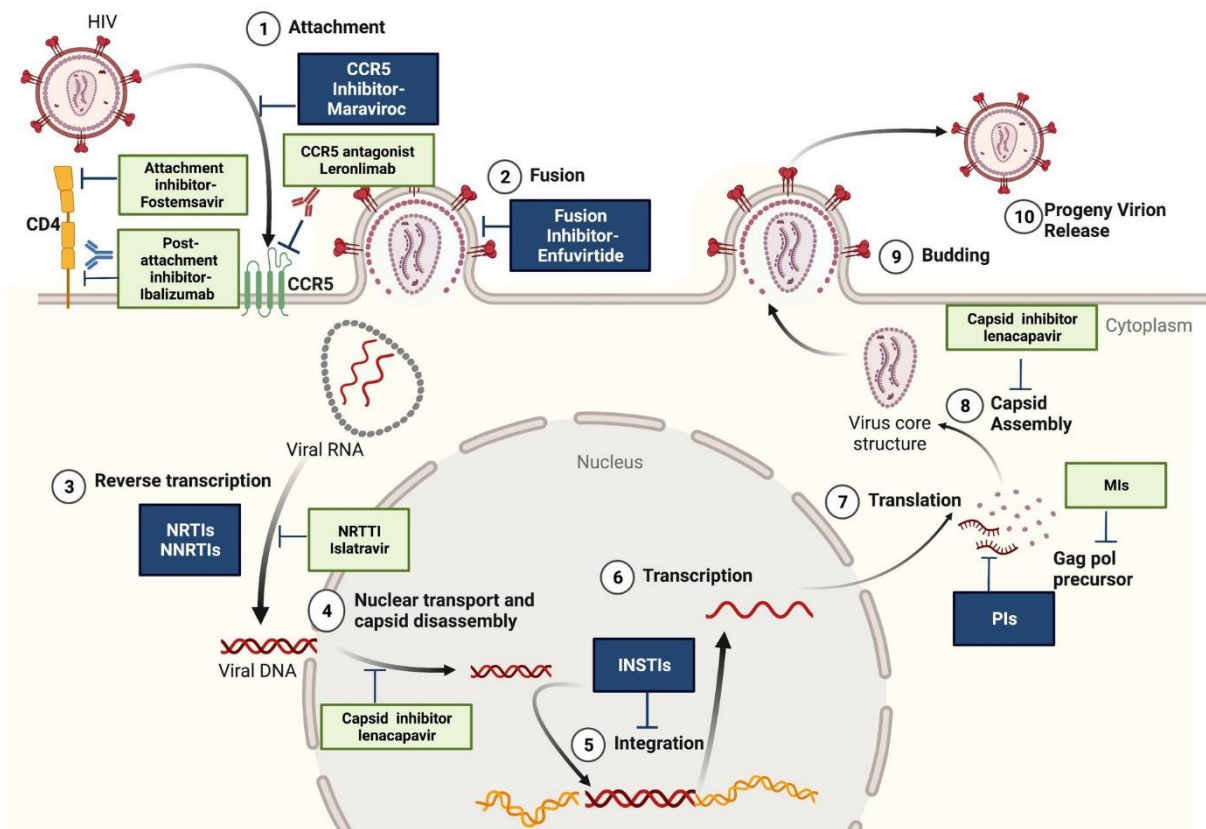


Figure 49: Agents antirétroviraux (256).

Le VIH peut développer une résistance aux médicaments antirétroviraux par différents mécanismes. Deux principaux mécanismes de résistance incluent les mutations qui altèrent la liaison des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et une meilleure élimination des médicaments par les enzymes de la transcriptase inverse (RT)(252,257). Ces mutations peuvent réduire l'efficacité des médicaments et entraîner un échec du traitement. De plus, la résistance aux inhibiteurs de protéase peut survenir par le biais de mutations affectant le clivage des protéines virales et le traitement enzymatique(258). Plusieurs facteurs contribuent au développement de la résistance aux médicaments du VIH, notamment la faible fidélité de l'enzyme RT du VIH, l'exposition aux médicaments antirétroviraux et la présence de souches résistantes aux médicaments, même chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement

antirétroviral(182,259). Les tests de résistance aux médicaments du VIH jouent un rôle crucial dans l'adaptation des schémas thérapeutiques. Les tests phénotypiques et génotypiques aident les cliniciens à prendre des décisions éclairées(260). L'Organisation mondiale de la santé (OMS) souligne l'importance de surveiller la résistance du VIH aux médicaments, car les changements dans la structure génétique du VIH peuvent influencer l'efficacité des médicaments antirétroviraux. Cette surveillance contribue à optimiser les soins aux patients et les résultats de santé de la population en identifiant précocement les souches résistantes aux médicaments. En outre, l'OMS recommande de mettre en œuvre des interventions à fort impact, de surveiller la suppression de la charge virale et de garantir un approvisionnement continu en médicaments pour lutter efficacement contre la résistance du VIH aux médicaments(261).

## **II. Mécanisme de la résistance virale**

Les années passées à acquérir progressivement toutes les mutations nécessaires aboutissent à une résistance phénotypique abrupte. La pratique clinique standard a été de tenter de contrôler l'infection avec une thérapie combinée, en concevant initialement un régime incluant des médicaments ciblant la souche la plus abondante. Cependant, le fait qu'une souche soit abondante et susceptible de causer une maladie chez le patient nous indique qu'elle représente déjà une majorité écrasante de la population sauvage. Cela crée un paradoxe similaire dans nos efforts pour comprendre le développement de la résistance : en renonçant au traitement, peut-être engageons-nous moins le patient dans la course évolutive entre la résistance et l'efficacité du médicament. Ces dernières années, beaucoup a été fait en matière de médicaments ciblant des stades spécifiques du cycle de réplication, notamment pour favoriser une suppression virale plus complète. Il est bien établi que différentes mutations influent sur l'efficacité de certains médicaments. Par exemple, l'éfavirenz est un inhibiteur de la transcriptase inverse non nucléosidique et est connu pour fonctionner comme un inhibiteur allostérique de l'enzyme transcriptase inverse. Les cohortes de patients présentant des mutations ouest-africaines prédominantes telles que K103N répondent moins favorablement aux réductions de la virémie lorsqu'un traitement à base d'éfavirenz est déployé. Enfin, il est largement reconnu que les recherches *in silico* fournissent des connaissances inestimables pour prédire les effets de certaines mutations sur les médicaments individuels *in vitro* (192,262,263).

### **1 Les mutations de résistance :**

Les mutations de résistance sont des mutations dans le code génétique du virus qui conduisent à la production de souches résistantes aux médicaments contre le VIH. Ces

mutations se produisent lorsque le VIH se réplique avec des erreurs qui entraînent des changements dans le code génétique, et sont donc le résultat d'erreurs commises dans le code génétique du VIH lors de la réplication virale. La plupart des médicaments utilisés pour traiter le VIH et les infections opportunistes chez les personnes vivant avec le VIH agissent contre l'action des protéines virales. Ces médicaments inhibent la réplication virale au niveau de la transcription virale, lorsque les informations génétiques dans l'ARN viral sont traduites en ADN, et dans l'intégration de l'ADN viral, lorsque l'ADN viral est incorporé dans le matériel génétique de la cellule qu'il a infectée(264). Chaque classe médicamenteuse interagit avec les enzymes virales pour bloquer une étape spécifique du cycle viral et comprend les inhibiteurs de la transcriptase inverse nucléosidiques (ITIN), les inhibiteurs de la transcriptase inverse non nucléosidiques (ITINN), les inhibiteurs de la protéase (IP), les inhibiteurs de fusion, les inhibiteurs du corécepteur CCR5, les inhibiteurs de l'intégrase, et les inhibiteurs post-attachement(265).

Le code génétique se compose d'une longue séquence de composés chimiques appelés bases, liés dans un ordre spécifique dans l'ARN viral, et divisé en régions appelées gènes. Lorsqu'une mutation de résistance se produit, le code génétique viral est modifié de manière à affecter les fonctions des protéines virales et l'efficacité des médicaments qui ciblent ces protéines(266). Par exemple, une mutation peut provoquer un changement dans une protéine virale particulière, et par conséquent, le médicament n'est plus capable de se lier et de bloquer les actions de cette protéine, permettant ainsi au virus de continuer à se répliquer malgré la présence du médicament(267).

Le French ANRS-MIE (National Agency for AIDS Research – Emergent Infectious Diseases) maintient une liste détaillée et régulièrement mise à jour des mutations associées à la résistance clinique au VIH, fournissant ainsi un outil essentiel pour les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients atteints du VIH(268). Parmi les exemples de mutations de résistance, on retrouve V106A, Y188L et M230L, qui sont connues pour conférer une sensibilité réduite de dix fois ou plus à certains médicaments antirétroviraux, notamment la Doravirine (266). Ces mutations peuvent affecter des régions critiques du génome du VIH, telles que le gène de la transcriptase inverse, qui est une cible majeure des traitements antirétroviraux. Il est important de noter que bien que les mutations de résistance du VIH-2 soient moins fréquentes que celles du VIH-1, elles suivent des schémas similaires et peuvent également impacter les mêmes régions génétiques, contribuant ainsi à la complexité de la gestion clinique de l'infection par le VIH(269).

Tableau 3: Interprétation du génotype : inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse

	<b>Mutations associated with resistance</b>	<b>Mutations associated with « possible resistance »</b>
<b>ZDV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V/Y/F</li> <li>■ At least 3 mutations among: M41L, D67N, K70R, L210W, K219Q/E</li> <li>■ Q151M</li> <li>■ Insertion at codon 69</li> </ul>	
<b>3TC/FTC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ K65R</li> <li>■ M184V/I</li> <li>■ Insertion at codon 69</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Q151M</li> </ul>
<b>ABC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ At least 3 mutations among: M41L, D67N, M184V/I, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V/Y/F</li> <li>■ K65R</li> <li>■ L74V/I</li> <li>■ Y115F</li> <li>■ Q151M</li> <li>■ Insertion at codon 69</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 2 mutations among: M41L, D67N, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V/Y/F</li> <li>■ M184V/I</li> </ul>
<b>TDF/TAF</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ At least 4 mutations among: M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L74V/I, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V/Y/F</li> <li>■ K65R/E/N</li> <li>■ Insertion at codon 69</li> <li>■ K70E</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 3 mutations among: M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L74V/I, L210W, T215A/C/D/E/G/H/I/L/N/S/V/Y/F</li> </ul>
<b>ISL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ M184V/I</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ A114S</li> </ul>

Tableau 4: Interprétation du génotype : inhibiteurs de protéase

	<b>Mutations associated with resistance</b>	<b>Mutations associated with « possible resistance »</b>
<b>LPV/r</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ At least 4 mutations among: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, L33F, M46I/L, I50V, F53L, I54M/L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M</li> <li>■ I47A</li> <li>■ L76V</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 3 mutations among: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, L33F, M46I/L, I50V, F53L, I54M/L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M</li> </ul>
<b>ATV/RTV 300/100 mg QD</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ I50L</li> <li>■ N88S</li> <li>■ At least 3 mutations among: L10F/I/V, G16E, L33F/I/V, M46I/L, D60E, A71V/T, I84V, I85V, L90M</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 2 mutations among: L10F/I/V, G16E, L33F/I/V, M46I/L, D60E, A71V/T, I84V, I85V, L90M</li> </ul>
<b>DRV/RTV* 600/100 mg BID800/100 mg QD</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ At least 4 mutations among: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V, L89V</li> <li>■ At least 2 mutations among: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V, L89V</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 3 mutations among: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L/M, T74P, L76V, I84V, L89V</li> </ul>

Tableau 5: Interprétation du génotype : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse



**Mutations associated with resistance**

**Mutations associated with « possible resistance »**

**EFV**

- L100I
- K101E
- K103H/N/S/T
- V106M
- E138K
- Y181C/I
- Y188C/L
- G190A/C/E/Q/S/T/V
- P225H
- M230L

**NVP**

- A98S (for HIV-1 subtype C only)
- E138K
- L100I
- K101E
- K103H/N/S/T
- V106A/M
- Y181C/I
- Y188C/H/L
- G190A/C/E/Q/S/T/V
- M230L

**ETR**

- At least 3 among: V90I, A98G, L100I, K101E/H/I/P/R, V106I, V179D/F/I/L/M/T, G190A/S, M230L
- 2 mutations among: V90I, A98G, L100I, K101E/H/I/P/R, V106I, V179D/F/I/L/M/T, G190A/S, M230L
- E138A/G/Q/R/S
- E138K
- Y181C/I/V
- H221Y [12,16]

**RPV**

- K101E/P
- A98G
- E138A/G/K/Q/R/S
- V179L
- Y181C/I/V
- Y188L
- F227C

- H221Y
- M230I/L/V
- L100I + K103N/S
- L100I + K103R + V179D

## DOR

- V106A/M
  - Y188L
  - G190E/S
  - M230L
  - L100I + K103N
  - K103N + Y181C
  - K103N + P225H
  - F227C
  - At least 4 among: A98G, L100I, K101E, V106I, E138K, Y181C/V, G190A or H221Y
- At least 2 among: A98G, L100I, K101E, V106I, E138K, Y181C/V, G190A or H221Y
  - F227L/R

### 1.1 Importance d'étudier les mutations de résistance du VIH

Tout d'abord, les cibles génétiques et les régions les plus rapides du génome du VIH sont connues. Il a également été révélé que le taux d'erreur du processus de production des particules virales augmente lorsque les séquences d'ARN du VIH sont converties en forme d'ADN(270). Bien que les scientifiques aient beaucoup appris des expériences menées, ils croient toujours en une approche plus collaborative pour stopper la maladie mortelle. De nouvelles stratégies de traitement plus récentes et meilleures sont régulièrement recherchées parmi les chercheurs actuels travaillant sur la maladie. Cela a conduit à de grands progrès dans l'amélioration du traitement médicamenteux des patients et dans la forme commerciale des médicaments(271).

## 2 Sélection naturelle des variants résistants

Sur la base des connaissances actuelles, la méthode de sélection naturelle joue un rôle crucial dans l'apparition de variantes virales, y compris celles du VIH. Il est impossible

d'ignorer le fait que chaque type de virus présente normalement une myriade de mutations ou de types uniques de variantes qui se sont rassemblées et ont été transmises à d'autres générations du virion(260,272). La vitesse et la diversité de ces altérations sont largement influencées par les mécanismes de reproduction et de mutation du virus, ainsi que par la durée de vie de l'hôte. Lorsqu'une personne est infectée par le VIH et subit une séroconversion, la sélection naturelle devient particulièrement importante. Le système immunitaire tente de faire face aux nouvelles souches virales qui émergent(273). Cependant, l'utilisation de nouveaux médicaments antirétroviraux, tels que les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, les inhibiteurs de protéase et les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, réduit la réplication virale et atténue l'impact de la sélection naturelle. Malgré l'utilisation de ces médicaments, la résistance aux médicaments du VIH continue d'évoluer(274). Les mutations au sein du génome viral conduisent à l'émergence de variants capables de se répliquer efficacement malgré la pression médicamenteuse. Cette résistance implique une interaction complexe entre les mutations virales, les pressions sélectives des médicaments et la diversité génétique du virus. Les thérapies combinées, qui consistent à administrer plusieurs médicaments simultanément, sont couramment utilisées dans la communauté du VIH pour minimiser les chances d'adaptation des variants et pour lutter contre les effets de la résistance aux médicaments(272). Cependant, comprendre le fond génétique du VIH et la dynamique des populations est essentiel pour développer des stratégies thérapeutiques efficaces contre la résistance du VIH aux médicaments(275). En conclusion, l'importance de la sélection naturelle dans la propagation et la diversification du VIH met en lumière les défis persistants de la lutte contre cette infection. Les stratégies de traitement combiné visent à atténuer les effets de la sélection naturelle, mais la surveillance continue et la compréhension des mécanismes évolutifs du virus restent essentielles pour faire progresser la lutte contre le VIH et pour développer des interventions efficaces.

### **3 Rôle des enzymes virales dans la résistance**

La plupart des enzymes virales partagent une caractéristique commune, à savoir la capacité d'exécuter des mécanismes essentiels à la survie et à la réplication du virus au sein d'un organisme hôte. Par exemple, les analogues nucléosidiques qui ont des activités antivirales nécessitent une activation initiale par des kinases virales et cellulaires pour former le composé triphosphate actif(276). Ces enzymes sont généralement de grosses protéines aux formes globulaires et aux structures 3D complexes qui leur permettent de remplir leur fonction. Les séquences d'acides aminés des enzymes virales sont codées dans l'acide nucléique viral(277).

Ces dernières années, le nombre de détails connus sur les structures des enzymes virales a augmenté, et de nouveaux médicaments antiviraux ont été conçus sur la base de ces informations(278). Il devrait être clair maintenant que les enzymes virales constituent un domaine d'intérêt considérable pour les chercheurs qui cherchent soit à comprendre comment les virus peuvent provoquer des maladies, soit à découvrir de nouveaux médicaments pour traiter les infections virales.

Un facteur clé contribuant au développement de la résistance aux antiviraux est la nature sujette aux erreurs des ARN polymérase virales, qui permet à des mutations de se produire à une fréquence élevée dans le génome viral. Il s'agit de l'enzyme responsable de la réplication du génome de l'ARN, ce qui signifie qu'elle joue un rôle dans la génération de mutations. Les mutations peuvent être causées par des erreurs commises par la polymérase au cours du processus de réplication, ainsi que par des facteurs tels que la dégradation du matériel génétique due à l'exposition aux rayons ultraviolets ou à des produits chimiques(279). Les médicaments antiviraux ciblent généralement soit les polymérase, soit les enzymes nécessaires à leur activation. Il a été constaté que les virus qui ne nécessitent pas d'activation présentent en réalité des taux de mutations plus élevés, ce qui permet à leur résistance de se développer plus rapidement(280). On pense que cela est dû au fait que ces virus ont généralement des polymérase de fidélité inférieure, car l'activation peut fournir une sorte de mécanisme de relecture pour ces enzymes particulières(260). De plus, dans les cas où les protéines virales doivent activer un médicament, les enzymes nécessaires à ce processus sont ciblées et ne facilitent plus la génération de mutations, ce qui peut expliquer pourquoi il y a beaucoup plus de médicaments qui nécessitent une activation par rapport aux médicaments qui n'en nécessitent pas. Il est clair que l'efficacité d'un régime médicamenteux dans la lutte contre la résistance est nettement améliorée lorsque les processus d'activation et de réplication sont inhibés(281). En effet, l'interaction entre ces deux étapes importantes du cycle de vie du virus permet de réduire le potentiel de mutation, réduisant ainsi la probabilité d'émergence d'une souche résistante. En limitant la diversité génétique d'une population virale grâce à l'action de médicaments antiviraux, le risque d'évolution d'une souche mutante résistante au traitement est minimisé(282).

## 4 Adaptations Immunitaires des Virus

### 4.1 Échappement immunitaire

L'échappement immunitaire n'est pas un terme nouveau dans le contexte de la santé humaine. Il s'agit d'une situation dans laquelle un agent pathogène, un agent infectieux, est capable de se multiplier, de croître ou de causer des dégâts en présence d'un système immunitaire fonctionnel. Le système immunitaire du corps humain est un réseau complexe de cellules et de protéines qui défendent l'organisme contre les infections(283). Le système immunitaire est donc suffisamment fort pour identifier et attaquer de nombreux agents envahisseurs différents. Cependant, pour qu'une infection s'établisse et se développe, l'agent pathogène doit pouvoir s'échapper du système et attaquer l'organisme. Cela peut impliquer que les agents pathogènes tels que les virus s'adaptent pour ne plus être facilement détectés par le système immunitaire, s'adaptent pour ne pas être affectés par les actions du système immunitaire ou submergent les réponses immunitaires de l'organisme(284).

Dans le contexte du VIH, l'échappement immunitaire représenté sur la figure 50, est un problème majeur qui accélère la progression de la maladie. Il se réfère principalement à la capacité du virus à contourner les défenses immunitaires de l'hôte, favorisant ainsi sa réplication et sa transmission. Les mécanismes d'échappement immunitaire incluent une réplication virale rapide et des taux de mutation élevés, qui génèrent de nouveaux variants viraux capables d'échapper à la détection par le système immunitaire de l'hôte(285). De plus, le virus cible les épitopes conservés, réduisant ainsi le risque de réactivité croisée entre les souches virales et les réponses immunitaires de l'hôte. En outre, le VIH exploite le dysfonctionnement immunitaire de l'hôte, tel qu'une altération du nombre de lymphocytes T CD4+ et des réponses défectueuses des lymphocytes T cytotoxiques (CTL)(286).

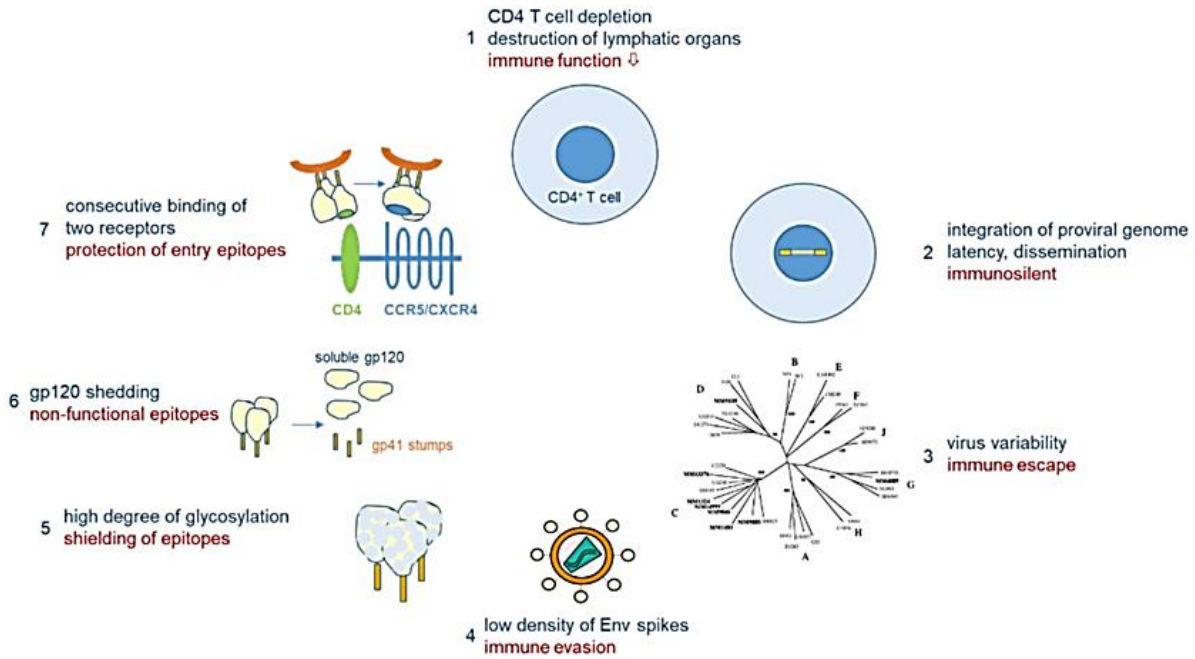


Figure 50: Mécanismes de l'échappement immunitaire du VIH

L'échappement immunitaire du VIH est d'une importance capitale pour la persistance du virus dans l'organisme infecté. En évitant la reconnaissance et la destruction par les cellules immunitaires, le VIH peut établir une infection chronique et évoluer rapidement, ce qui entrave le contrôle de la maladie. Comprendre les mécanismes d'échappement immunitaire est essentiel pour développer des approches thérapeutiques efficaces et concevoir des vaccins capables de stimuler une réponse immunitaire adéquate contre le virus(287–289).

#### 4.4 Impact sur la persistance virale

La persistance virale dans le cas du VIH fait référence à la capacité du virus à persister malgré les traitements antirétroviraux, même lorsque la charge virale devient indétectable(290,291). Cette persistance est attribuée à plusieurs mécanismes, notamment la capacité du virus à muter rapidement, échappant ainsi à la reconnaissance du système immunitaire(292). De plus, la présence de réservoirs viraux latents dans certaines cellules permet au virus de se réactiver et de conduire à une reprise de la réplication virale(290). Enfin, le virus peut se "camoufler" en modifiant son ARN génomique, évitant ainsi la détection par les mécanismes cellulaires de reconnaissance de l'ARN étranger(289).

La persistance virale est influencée par plusieurs facteurs. Premièrement, la charge virale initiale, qui correspond à la quantité de virus présente dans l'organisme lors de l'infection, joue un rôle important. Une charge virale élevée est généralement associée à une persistance virale plus longue. Deuxièmement, la réponse immunitaire de l'hôte joue également un rôle crucial. Si le système immunitaire ne parvient pas à éliminer complètement le virus, celui-ci peut persister dans l'organisme. De plus, l'interaction avec d'autres agents pathogènes peut également influencer la persistance virale. Certains agents pathogènes peuvent favoriser la persistance virale en inhibant la réponse immunitaire. Enfin, les conditions environnementales peuvent également jouer un rôle. Par exemple, des conditions favorables, telles qu'une température ou une humidité élevée, peuvent permettre au virus de survivre plus longtemps à l'extérieur de l'organisme et donc favoriser sa persistance(293–295).

## **5 Développement de Nouveaux Antiviraux Contre la Résistance**

### *5.1 Stratégies de conception de médicaments puissants*

Les stratégies de conception de médicaments potentiels sont essentielles pour lutter contre l'émergence de la résistance aux antiviraux. Ces stratégies visent à identifier et à développer des médicaments qui ciblent spécifiquement les mécanismes de résistance utilisés par les virus. En comprenant ces mécanismes de résistance, il est possible de concevoir des médicaments qui les contrecarrent de manière efficace. Cette approche permet de maintenir l'efficacité des antiviraux et de combattre la propagation des virus résistants(296–298).

#### **a. Utilisation de la modélisation moléculaire**

L'utilisation de la modélisation moléculaire est une approche précieuse dans le développement de nouveaux antiviraux résistants. Elle permet de prédire la structure tridimensionnelle des molécules cibles et des interactions moléculaires, facilitant ainsi la conception de médicaments spécifiques. Grâce à la modélisation moléculaire, il est possible de comprendre comment les médicaments interagissent avec leur cible et d'optimiser leur efficacité. Cette approche contribue à accélérer le développement de nouveaux antiviraux potentiels et à améliorer leur action thérapeutique(299).

#### **b. Exploration de nouvelles cibles thérapeutiques**

L'exploration de nouvelles cibles thérapeutiques constitue une stratégie prometteuse pour le développement de nouveaux antiviraux résistants. En identifiant de nouvelles protéines ou voies de signalisation essentielles à la survie et à la réplication des virus, il est possible de

concevoir des médicaments qui ciblent spécifiquement ces cibles. Cette approche diversifie les options thérapeutiques et augmente les chances de succès dans le traitement des infections virales. De plus, en ciblant des protéines ou des voies de signalisation moins sujettes à la résistance, il est possible de réduire le risque de développement de souches virales résistantes aux antiviraux(300–302).

### *5.2 Approches combinées pour prévenir la résistance*

Les approches combinées sont une stratégie prometteuse pour prévenir la résistance aux traitements. Elles consistent à utiliser simultanément plusieurs médicaments, thérapies, préventions ou méthodes complémentaires pour obtenir des résultats plus efficaces contre les organismes résistants. L'idée fondamentale est d'attaquer les cibles multiples de l'organisme infectieux, limitant ainsi sa capacité à développer une résistance(303,304). Les approches combinées se basent sur une approche holistique qui prend en compte les différents aspects de la prévention de la résistance pour garantir des résultats durables(238,305).

## **CHAPITRE 3 : La modélisation moléculaire**

### **I. L'apport de la Modélisation Moléculaire dans le traitement du VIH**

#### **1 Fondements de la Modélisation Moléculaire**

La modélisation moléculaire est une approche utilisée en sciences pour étudier le comportement des molécules. Elle consiste à créer des modèles mathématiques et informatiques qui représentent les interactions et les propriétés des molécules. Cette méthode permet de simuler et de prédire le comportement moléculaire, ce qui est crucial dans de nombreux domaines de recherche scientifique(306).

La modélisation moléculaire peut être aussi définie comme une technique qui permet de représenter et d'analyser le comportement des molécules à l'aide de modèles informatiques. Ces modèles prennent en compte les différents aspects des molécules, tels que leur structure, leur énergie et leurs interactions avec d'autres molécules. Grâce à ces modèles, il est possible d'étudier et de comprendre les propriétés et le fonctionnement des molécules, ce qui est essentiel dans de nombreux domaines de la recherche scientifique(307).

La modélisation moléculaire joue un rôle crucial dans la recherche scientifique. Elle permet d'explorer des systèmes moléculaires complexes et d'étudier leur comportement de manière détaillée. Grâce à cette approche, il est possible de prédire les interactions moléculaires,

de concevoir de nouveaux médicaments, de simuler des réactions chimiques et de prévoir les propriétés physico-chimiques des molécules. La modélisation moléculaire permet également d'économiser du temps et des ressources en réduisant le nombre d'expériences de laboratoire nécessaires. Ainsi, elle est devenue un outil essentiel pour de nombreux scientifiques dans divers domaines de recherche(308,309).

## **2 Modélisation moléculaire & le VIH**

La modélisation moléculaire est une méthode qui permet de simuler le comportement des molécules à l'échelle atomique. Elle utilise des techniques de calcul pour résoudre les équations qui décrivent les interactions entre les atomes et prévoir ainsi la structure et les propriétés des molécules. Dans le contexte de l'étude du VIH, la modélisation moléculaire est utilisée pour analyser les protéines virales, étudier les interactions avec les médicaments et prédire la résistance aux traitements antirétroviraux(299,310).

La modélisation moléculaire joue un rôle crucial dans l'étude du VIH. Elle permet de comprendre en détail la structure des protéines virales, notamment celles impliquées dans la réplication et l'infection du virus. En analysant les interactions moléculaires entre les protéines virales et les médicaments antirétroviraux, la modélisation moléculaire contribue à la conception de nouveaux traitements plus efficaces. De plus, cette approche permet également de prédire la résistance aux médicaments et d'identifier de potentielles cibles thérapeutiques pour lutter contre le VIH. Ainsi, la modélisation moléculaire constitue un outil essentiel pour la recherche sur le VIH et contribue à améliorer les connaissances et les possibilités de traitement de cette maladie(308,311).

## **II. Approches in silico pour la découverte de médicaments**

### **1 Conception des médicaments basée sur la structure (SBDD)**

La conception de médicaments basée sur la structure (SBDD) est une méthode de conception assistée par ordinateur (CADD) qui exploite la structure tridimensionnelle d'une cible biologique afin de faciliter la création de nouveaux médicaments(312). Cette approche est largement employée pour anticiper les interactions entre les médicaments antirétroviraux et les protéines virales du VIH. Son objectif est double : élaborer des médicaments plus performants et éclaircir les mécanismes de résistance aux ARV(313) (Figure 51).

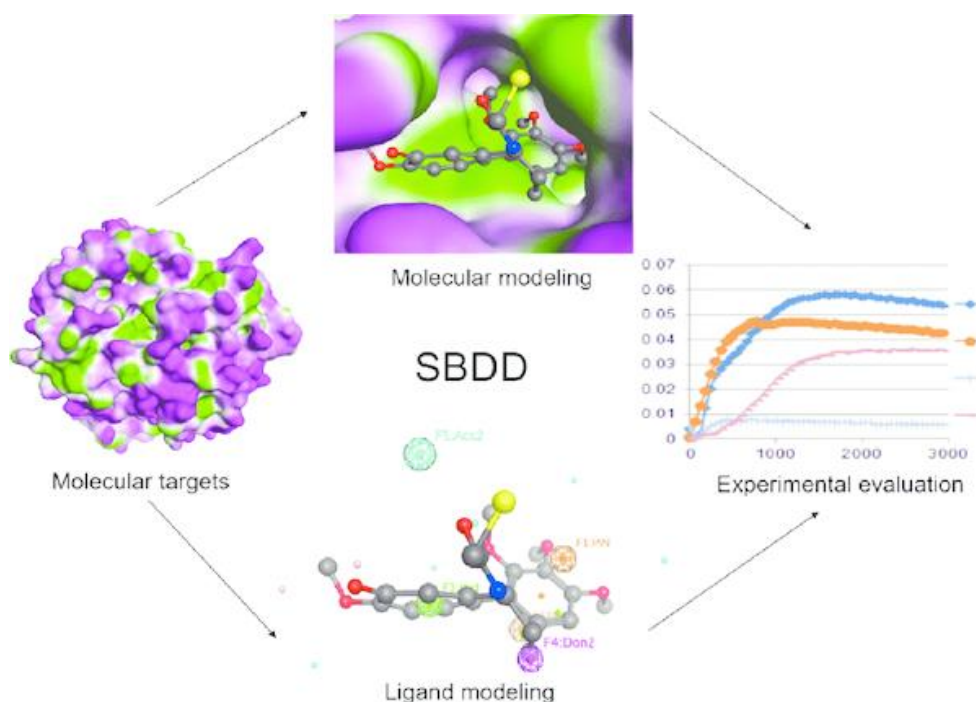


Figure 51: schéma resumat les bases de la SBDD

La SBDD joue un rôle essentiel dans la recherche pharmaceutique en permettant d'accélérer le processus de découverte de médicaments. En utilisant cette approche, les chercheurs peuvent identifier de manière plus précise et efficace de nouvelles cibles thérapeutiques, optimiser l'activité et la sélectivité des composés, et réduire les coûts et le temps de développement des médicaments. La SBDD permet également de minimiser les essais expérimentaux inutiles en utilisant des techniques de modélisation et de simulation moléculaires ( Figure 52). Grâce à cette approche, il est possible de concevoir des médicaments plus sûrs, plus efficaces et plus spécifiques, répondant ainsi aux besoins croissants des patients et de l'industrie pharmaceutique.

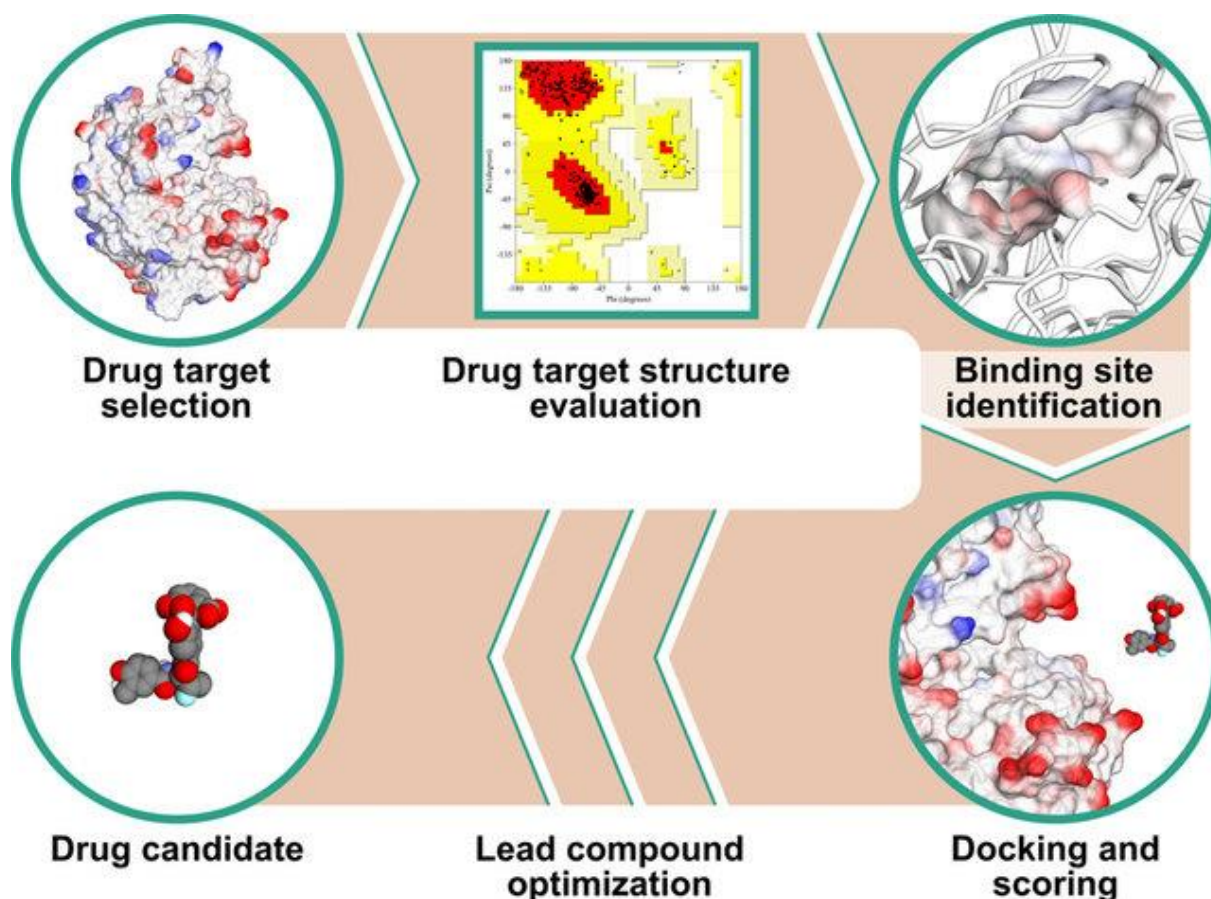


Figure 52: Workflow de conception de médicaments basée sur la structure (SBDD).

## 2 Conception des médicaments basée sur le ligand (LBDD)

La conception des médicaments basée sur le ligand (LBDD) est une approche de recherche qui vise à développer de nouveaux médicaments en se concentrant sur les interactions entre les molécules de ligand et les protéines cibles. Cette méthode implique l'utilisation de techniques de modélisation et de simulation informatiques pour prédire la structure tridimensionnelle des complexes ligand-protéine et évaluer leur affinité et leur spécificité. La

LBDD permet une conception rationalisée de médicaments en utilisant les informations sur les interactions moléculaires pour optimiser l'efficacité et la sécurité des thérapies(314).(Figure 53)

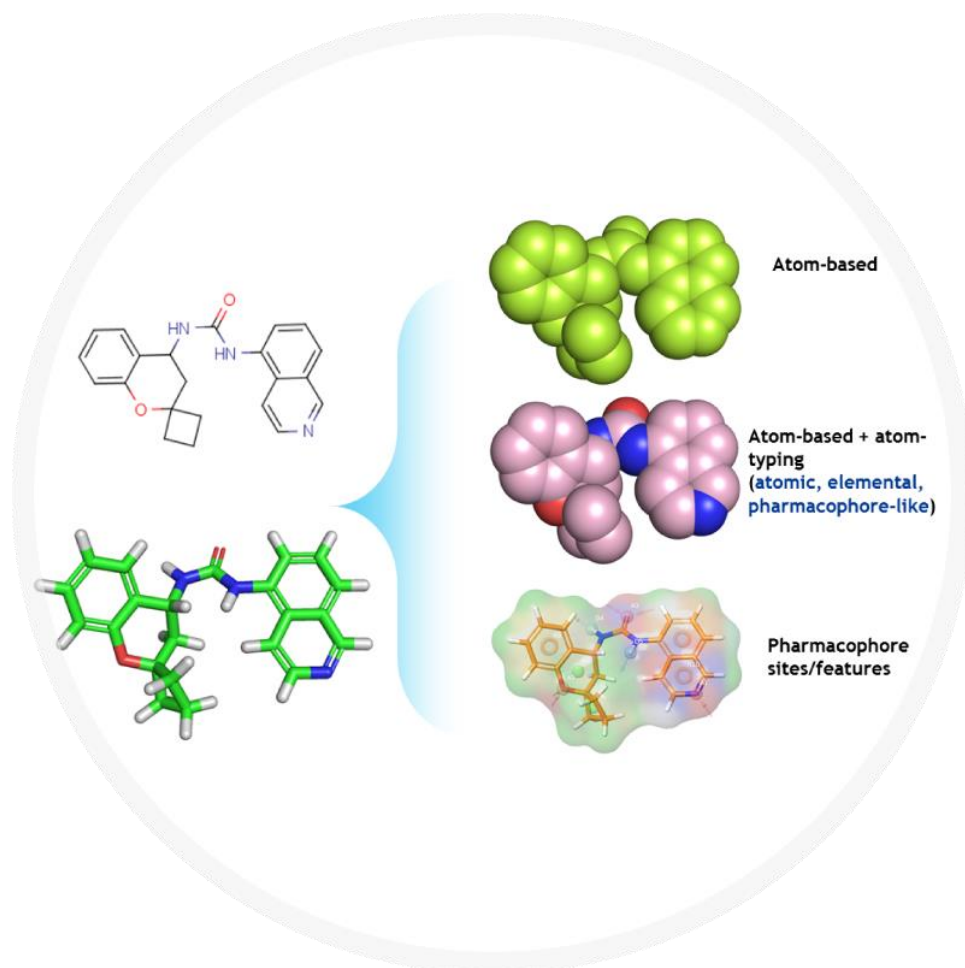


Figure 53:schéma de la conception de médicaments à base de ligands

La LBDD joue un rôle crucial dans la recherche pharmaceutique en accélérant le processus de découverte de médicaments. En utilisant les techniques de la LBDD montré sur la figure 54, les chercheurs peuvent rapidement cribler une grande quantité de composés chimiques afin d'identifier les molécules qui ont le potentiel d'interagir avec une protéine cible spécifique. Cela permet de réduire les coûts et les délais associés à la recherche traditionnelle de médicaments. De plus, la LBDD permet d'optimiser la conception de médicaments existants en identifiant des structures moléculaires alternatives qui pourraient améliorer leur activité pharmacologique. En résumé, la LBDD offre une approche rationalisée et efficace pour découvrir de nouveaux médicaments et améliorer les thérapies existantes(313,315).

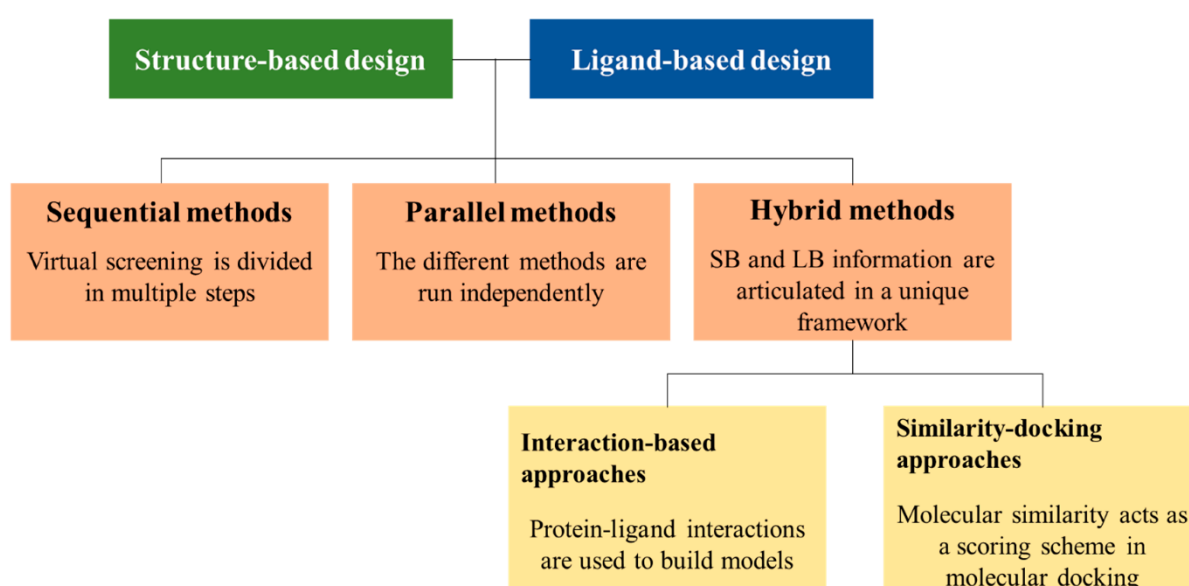


Figure 54: Représentation schématique des trois principales stratégies adoptées pour combiner les méthodes LB et SB.

### 3 Modélisation QSAR (relation quantitative structure-activité)

La modélisation QSAR (relation quantitative structure-activité) est une approche utilisée en chimie pour prédire l'activité biologique de nouvelles molécules en se basant sur leur structure chimique. Comme est montré sur la figure 55, cette méthode s'appuie sur l'idée que la structure d'une molécule influence son activité biologique, et qu'il est possible de prédire cette activité en analysant les propriétés physico-chimiques de la molécule. La modélisation QSAR est largement utilisée dans la conception de médicaments, l'évaluation de la toxicité des substances chimiques, et d'autres domaines de la recherche en sciences de la vie(316). Elle vise à établir une relation mathématique quantitative entre la structure chimique d'une molécule et son activité biologique. Cela permet de prédire l'activité biologique de nouvelles molécules à partir de leur structure, sans avoir à les tester expérimentalement. La modélisation QSAR repose

sur l'utilisation de descripteurs moléculaires, qui représentent les caractéristiques physico-chimiques de la molécule, tels que la taille, la forme, la polarité, etc. Ces descripteurs sont utilisés pour construire un modèle mathématique qui relie la structure de la molécule à son activité biologique(317,318). La relation quantitative structure-activité (QSAR) est d'une grande importance en chimie et en sciences de la vie. Elle permet de prédire l'activité biologique de nouvelles molécules, ce qui est particulièrement utile dans le domaine de la conception de médicaments(319,320).

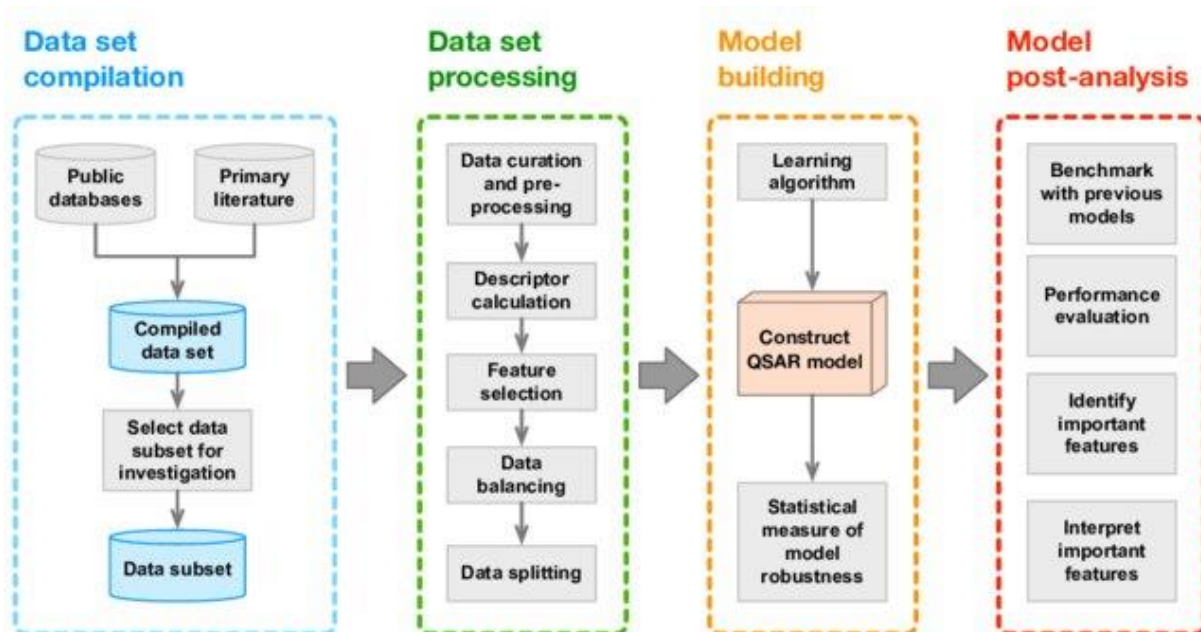


Figure 55: Représentation schématique du flux de travail de modélisation QSAR.(321)

#### 4 Modélisation par homologie

La modélisation par homologie est une méthode utilisée en bioinformatique pour prédire la structure tridimensionnelle des protéines. Cette approche repose sur le principe que des protéines ayant une séquence similaire ont généralement une structure similaire, et donc peuvent être modélisées en se basant sur une protéine dont la structure est déjà connue. La modélisation par homologie est largement utilisée dans la recherche scientifique pour comprendre le fonctionnement des protéines, étudier leurs relations évolutives et concevoir de nouvelles protéines à des fins thérapeutiques(322).

La modélisation par homologie détaillé sur la figure 56, également appelée modélisation comparative, est une méthode informatique qui permet de prédire la structure tridimensionnelle d'une protéine à partir de la structure d'une protéine homologue. L'idée est de rechercher une protéine dont la séquence est similaire à celle de la protéine cible, et dont la structure est déjà connue expérimentalement. En alignant les séquences de ces deux protéines, il est possible d'extrapoler la structure de la protéine cible en se basant sur celle de la protéine homologue. Cela permet d'obtenir rapidement des informations sur la fonction de la protéine cible, sans avoir à recourir à des techniques expérimentales coûteuses et chronophages(323).

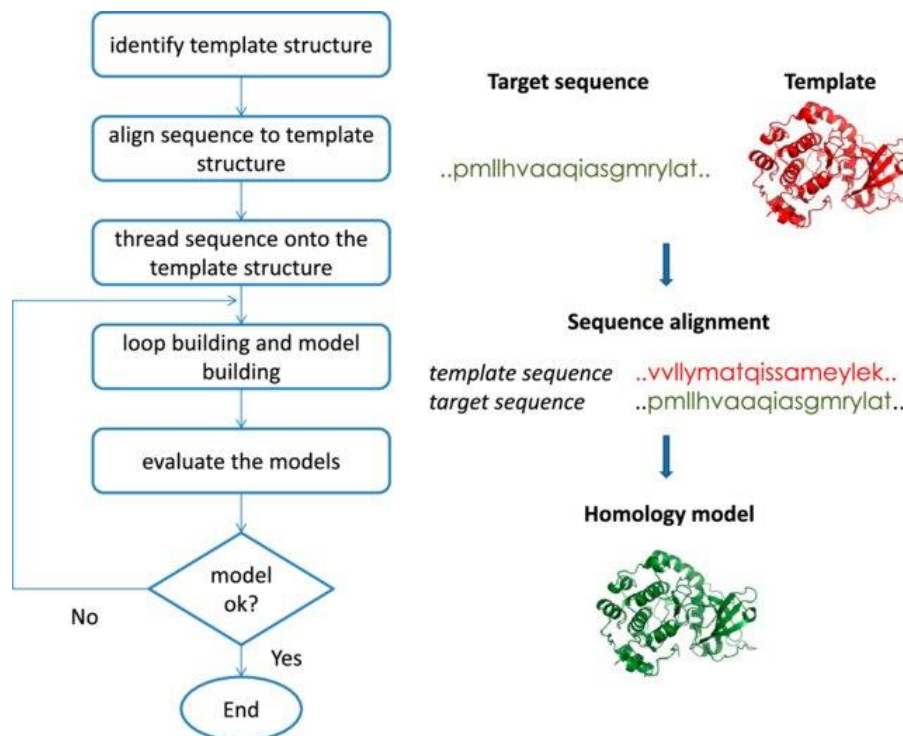


Figure 56: Étapes du processus de création d'un modèle d'homologie.

## 5 Docking moléculaire protéine-ligand

L'amarrage moléculaire est une approche informatique du processus de conception de médicaments, qui suppose que les molécules plus petites, lorsqu'elles sont liées à une protéine, fourniront une indication du site de liaison approprié pour la cible biologique de la protéine (Figure 57). Larry M. Bohacek et J. Michael Elliott dans leur article "Drug-receptor interactions and Computer-Aided Drug Design" (Adv. Drug Deliv. Rev., 1996) ont défini l'amarrage moléculaire comme une technique informatique qui prédit l'orientation préférée d'une molécule. à une seconde lorsqu'ils sont liés les uns aux autres pour former un complexe stable.

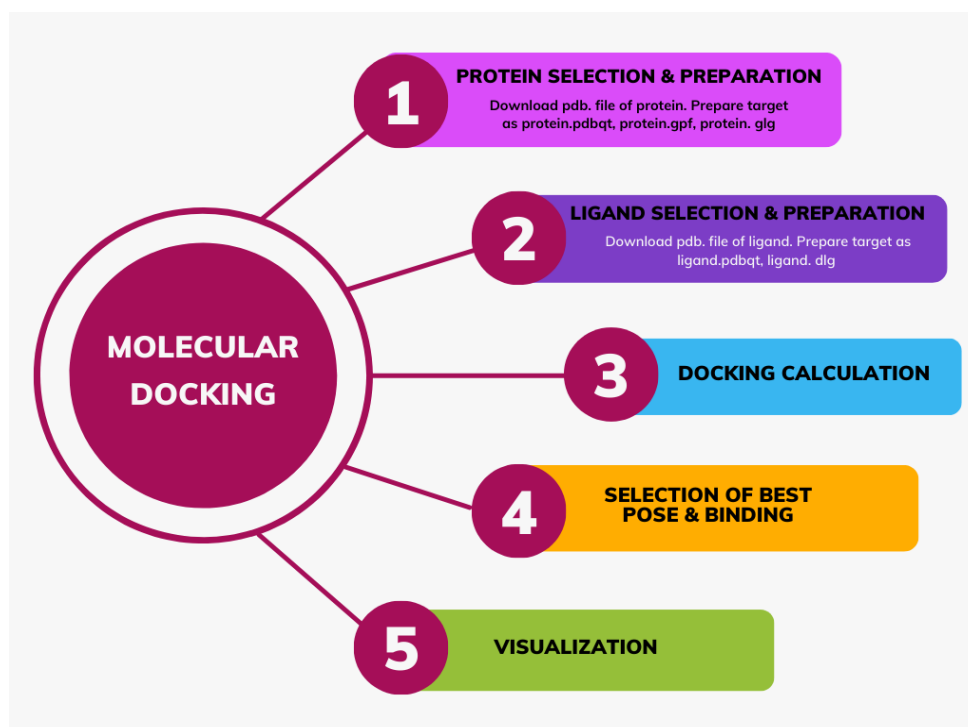


Figure 57: Étapes de l'amarrage moléculaire (Made in Canva)

Dans le contexte de la conception de médicaments, cela fait généralement référence à la prédiction de la manière dont une petite molécule médicamenteuse s'intègre dans le site de liaison d'une protéine(324). Ces calculs d'amarrage commencent par la connaissance des structures de la protéine et de ses ligands putatifs de petites molécules. Les structures des ligands testés sont systématiquement variées dans la recherche du composé le plus fortement liant ( Figure 58). L'objectif de l'analyse d'amarrage est d'identifier la position, l'orientation et la conformation du ligand qui donne naissance au complexe le plus stable avec la protéine, et le logiciel d'amarrage utilise divers algorithmes de recherche pour explorer les modes potentiels de liaison du ligand. Cependant, les programmes d'amarrage moléculaire sont capables d'évaluer un très grand nombre de poses possibles, et ces exécutions peuvent être extrêmement coûteuses en calcul. Des heuristiques telles que les critères d'abandon des évaluations d'énergie et l'arrêt anticipé des recherches de conformateurs sont utilisées pour tenter de limiter la durée de l'horloge murale pour l'exécution(325–327).

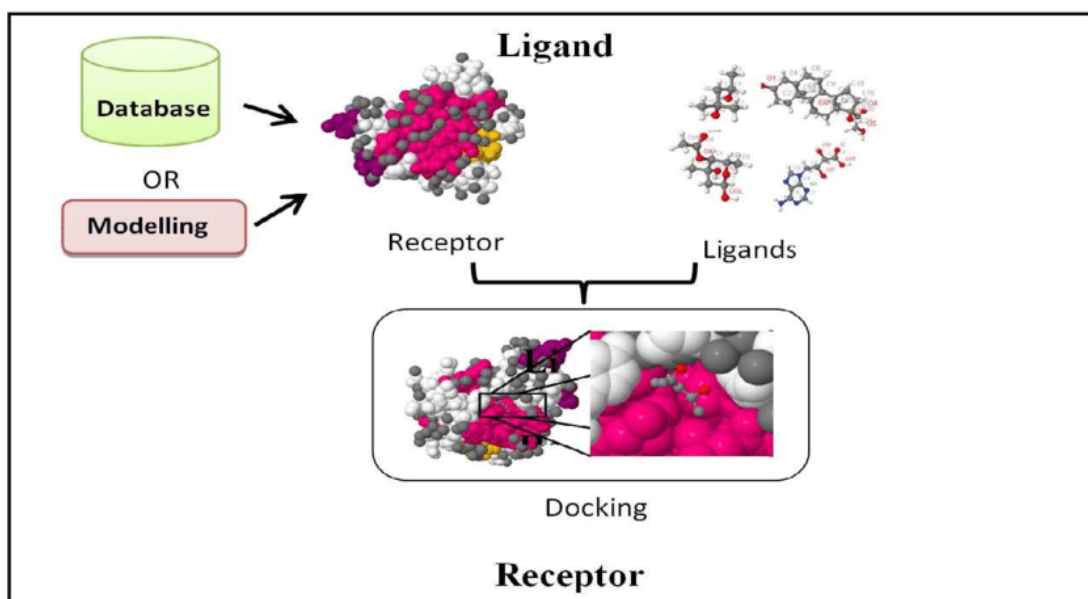


Figure 58: Organigramme d'amarrage moléculaire

Le développement et la découverte ultérieure de nouveaux médicaments abordables et rentables sur le marché revêtent une extrême importance en chimie médicinale. L'amarrage moléculaire est bénéfique dans la découverte de médicaments, car il nous permet d'explorer l'interaction entre des macromolécules biologiquement actives et des composés de petit poids moléculaire. Premièrement, grâce aux progrès technologiques, la méthode d'amarrage moléculaire est facilement disponible et relativement simple à utiliser. La puissance de calcul a augmenté au cours des dernières années, nous permettant de tester davantage de composés dans un laps de temps plus court(328). Ceci est important car, généralement, seulement 1 % des composés examinés présentent un effet biologique in vitro. Deuxièmement, l'amarrage moléculaire peut être utilisé pour optimiser un composé principal une fois qu'il a été identifié grâce à des criblages virtuels à haut débit. Le criblage virtuel à haut débit implique le criblage de grandes bibliothèques de composés par simulation informatique, tout en collectant des données sur l'activité des composés (329–331).(Figure 59)

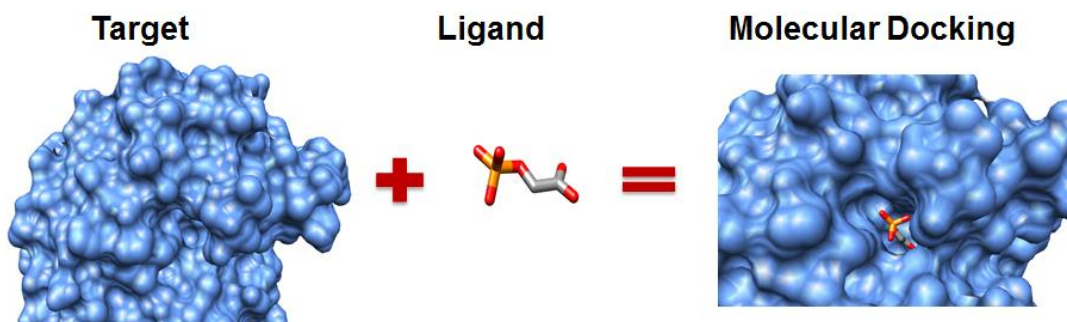


Figure 59: le docking moléculaire

## 6 Modélisation 3D-Pharmacophore

La modélisation pharmacophore est une technique utilisée pour concevoir des composés ayant l'activité biologique souhaitée. Un pharmacophore est la structure moléculaire spécifique qui possède les caractéristiques nécessaires pour interagir avec une cible médicamenteuse et produire l'effet pharmacologique souhaité. Un modèle pharmacophore 3D représente la disposition spatiale de ces caractéristiques dans un pharmacophore et est utilisé pour concevoir les composés comme est illustré dans la figure 60. Le but d'un modèle pharmacophore 3D est de prendre en compte la flexibilité de toutes les molécules dans l'analyse et de permettre l'identification des principales caractéristiques d'interaction dans la macromolécule biologique(332). Il existe quatre approches principales pour créer un modèle de pharmacophore 3D : les méthodes basées sur les ligands, les méthodes basées sur les récepteurs, la génération de pharmacophores à caractéristiques communes et l'algorithme Hypogen.

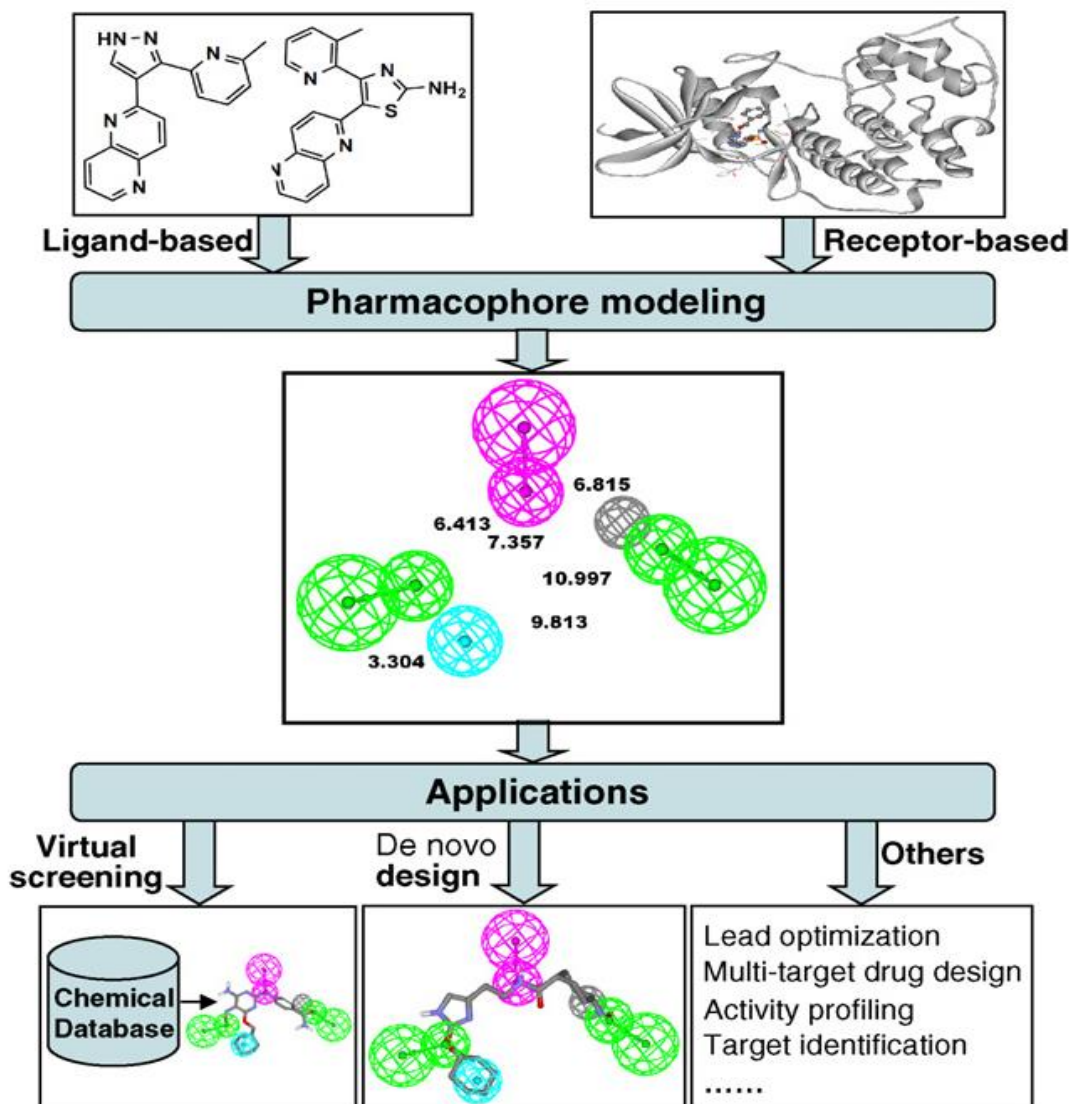


Figure 60: Le cadre complet de l'architecture pharmacophore.

La modélisation 3D est un élément essentiel de la conception rationnelle de médicaments. L'intégration d'informations tridimensionnelles sur la structure de la cible biologique et les molécules actives est devenue une routine dans le processus de découverte de médicaments. Cela est le résultat du développement d'algorithmes informatiques sophistiqués et de méthodes de calcul plus puissantes, ainsi que de l'émergence d'informations structurales plus nombreuses et de meilleure qualité sur les molécules cibles obtenues au moyen de la cristallographie aux rayons X et de la résonance magnétique nucléaire. Cependant, cela n'a pas toujours été le cas et, traditionnellement, les médicaments ont été découverts en criblant de grandes bibliothèques de composés potentiellement biologiquement actifs contre une cible d'intérêt(333). L'étude de la structure de la cible et des interactions avec les molécules actives d'intérêt n'est pratiquement possible que grâce à la cristallographie aux rayons X, et la plupart des recherches se sont concentrées sur l'utilisation de techniques de criblage à haut débit (334).

## 7 Évaluation de l'ADME et de la toxicité

Les études de toxicité et de pharmacocinétique de l'ADME sont des éléments essentiels du développement préclinique de médicaments. Ces études aident à définir le mécanisme d'action et les modèles animaux sont essentiels pour ces études. Les chapitres suivants abordent divers sujets liés à l'ADME et à la recherche en toxicologie et comprennent des études de cas basées sur les expériences des auteurs en matière de développement de médicaments. Les tests de toxicité sont un aspect crucial de la recherche préclinique. Il s'agit de la collecte de données provenant de tests de laboratoire et vise à identifier les effets indésirables d'un médicament(335). Les études pharmacocinétiques, également appelées études ADME, sont tout aussi importantes dans la mesure où elles sont utilisées pour déterminer la concentration de la substance sur une période donnée dans le plasma et les tissus des organismes vivants(336). Les résultats collectifs des tests de toxicité et des études pharmacocinétiques jouent un rôle déterminant dans le développement de nouveaux médicaments et, par la suite, dans la demande d'autorisation auprès des autorités compétentes. Ces applications reposent essentiellement sur la satisfaction de la sécurité et de l'efficacité et sur les démonstrations de la pharmacocinétique établie du nouveau médicament(337,338). Le rôle pertinent des tests de toxicité dans la recherche pharmaceutique est de connaître les effets des nouveaux médicaments sur les systèmes vivants. Ces informations sont essentielles car elles servent à informer les développeurs de médicaments sur les risques et dangers potentiels associés à un nouveau médicament ou à un médicament déjà existant lorsqu'il est utilisé sans discernement(339).

L'ADME et les évaluations de toxicité ont occupé une place importante dans le développement de médicaments avant même le contrôle et la structure de la génétique. Il y a de nombreuses raisons pour lesquelles cela est important : (i) pour identifier les candidats ayant des propriétés optimales et ainsi prioriser les ressources et le temps, (ii) pour comprendre les relations structure-activité et guider la synthèse chimique, (iii) définir scientifiquement les indications thérapeutiques et le dosage de point de départ en plus d'éviter la formulation clinique, (iv) évaluer les risques et orienter la sécurité dans les premières modifications cliniques et (v) satisfaire les exigences des autorités réglementaires(340,341).

## 8 Dynamique moléculaire

Le domaine de la dynamique moléculaire dans la théorie et la pratique de la chimie computationnelle est considérablement complexe, en partie à cause du rôle que joue la dynamique moléculaire dans l'examen du mouvement des molécules et de leur interaction les

unes avec les autres. La dynamique moléculaire est une perspective utilisée pour décrire le mouvement des atomes dans une molécule et démontre directement les mouvements collectifs des atomes au sein de la molécule(342). La chimie computationnelle consiste à utiliser des méthodes de simulation informatique pour résoudre des problèmes chimiques. Il utilise des techniques de chimie théorique intégrées à des programmes informatiques efficaces pour calculer les structures et les propriétés des molécules et des solides. La technique définie ici comprend l'optimisation, la dynamique moléculaire et d'autres techniques couramment utilisées en chimie computationnelle(343). L'importance des simulations informatiques, telles que les fonctions de la dynamique moléculaire dans les cellules vivantes, a connu une croissance explosive ces dernières années en raison des progrès significatifs des connaissances

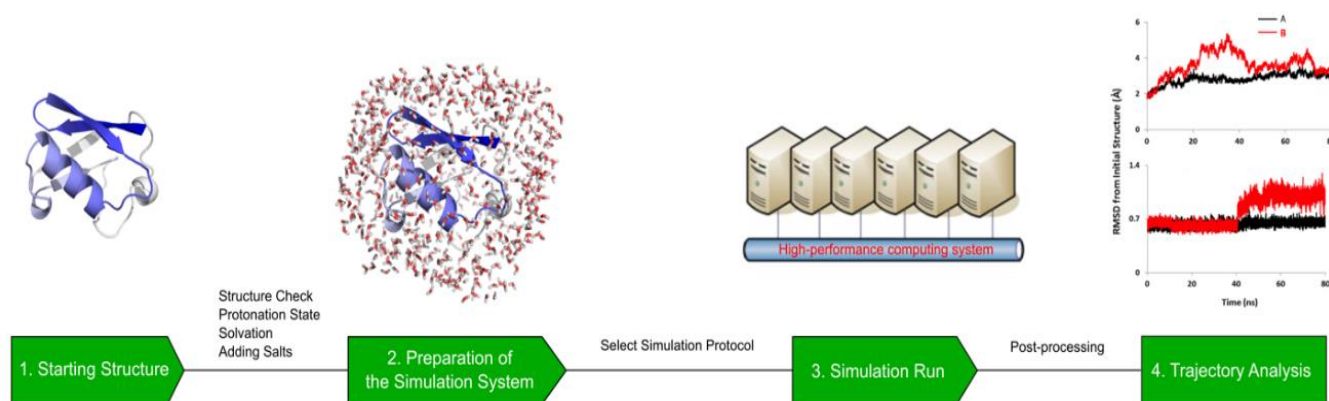


Figure 61: Processus de simulation de dynamique moléculaire

expérimentales et de la puissance de calcul. Cela inclut diverses formes de chimie computationnelle, dans lesquelles nous visons à résoudre l'équation de Schrödinger de la mécanique quantique pour les systèmes multiélectroniques en recherche active(344). (Figure 61)

L'importance de la dynamique moléculaire en chimie computationnelle est illustrée par le large éventail de domaines et la quantité de travaux scientifiques dans lesquels la dynamique moléculaire occupe une position centrale. Cette section illustre un certain nombre de domaines d'application de la dynamique moléculaire et des simulations de Monte Carlo dans l'étude actuelle des systèmes chimiques et biochimiques. Bien que la liste ne soit en aucun cas exhaustive, de nouvelles méthodes et applications continuent d'émerger dans la littérature(345). L'un des points les plus critiques de l'étude de la dynamique moléculaire réside dans la compréhension des mouvements atomiques dans les solides(346). De nombreuses propriétés physiques et chimiques sont contrôlées par le mouvement des atomes et des molécules dans le système. Le mouvement peut être aussi prosaïque que l'expansion et la contraction du matériau

dues aux changements de température, ou peut être un mouvement beaucoup plus complexe impliquant des changements structurels spécifiques dans les positions relatives des atomes - comme la diffusion d'un atome de soluté interstitiel dans un cristal(347).

## **PARTIE PRATIQUE :**

Après une revue exhaustive de la littérature sur les mécanismes de résistance aux antirétroviraux (ARV) du VIH et les avancées récentes en biologie moléculaire et en modélisation *in silico*, il est essentiel de traduire ces connaissances théoriques en applications pratiques. La compréhension détaillée des mutations de résistance et des interactions moléculaires avec les ARV, mise en lumière par les études précédentes, pose les bases de notre investigation expérimentale. Dans cette partie pratique, nous allons explorer des approches combinées utilisant la biologie moléculaire et le Drug Design *in Silico* pour développer de nouvelles stratégies thérapeutiques plus efficaces. Cette section détaillera les techniques de biologie moléculaire et celles de modélisation que nous avons employées pour identifier et évaluer de nouveaux candidats médicamenteux, avec pour objectif ultime de surmonter la résistance aux ARV et d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients atteints du VIH.

### **I. CHAPITRE 1: ASSESSMENT OF PRIMARY DRUG RESISTANCE AND GENETIC DIVERSITY IN HIV-1 ISOLATES IN MOROCCO: IMPLICATIONS FOR ANTIRETROVIRAL TREATMENT MANAGEMENT IN MOROCCO**

#### **1 Présentation de l'article :**

L'étude examine la prévalence de la résistance primaire aux médicaments et de la diversité génétique parmi les isolats de VIH-1 au Maroc. La thérapie antirétrovirale (TAR) est essentielle pour contrôler l'épidémie de VIH, mais l'émergence de mutations résistantes aux médicaments pose un défi majeur. Comprendre la résistance primaire aux médicaments et la diversité génétique est crucial pour une gestion efficace du traitement.

Quarante-huit patients VIH-positifs dont 24 naïfs et 24 d'autres sont sous traitement de Rabat et de Casablanca ont été inclus. L'ARN viral a été extrait et les régions codantes de la protéase et de la transcriptase inverse ont été génotypées. Les séquences ont été analysées pour détecter les mutations de résistance aux médicaments à l'aide de l'outil de Résistance de Population Calibrée. Des données démographiques et cliniques ont été recueillies pour tous les patients.

CRF02\_AG était le sous-type le plus prévalent (41,67 %), suivi du sous-type B (27,08 %). Une résistance primaire aux médicaments a été observée chez 12,5 % des cas, avec des mutations associées à la résistance aux NRTI et aux NNRTI. La charge virale médiane était de 162470

copies/ml, et le nombre médian de CD4 était de 304 cellules/mm<sup>3</sup>. Des mutations de résistance notables incluaient E138A et S68G.

L'étude met en lumière la diversité des sous-types de VIH-1 et la présence de mutations de résistance primaire aux médicaments chez les patients naïfs au traitement au Maroc. Ces résultats soulignent l'importance de la surveillance continue et des stratégies de traitement adaptées pour optimiser les résultats pour les patients VIH-1.

L'étude apporte des informations précieuses sur l'épidémiologie du VIH-1 et les résultats du traitement au Maroc. La surveillance continue et l'adaptation des directives cliniques sont essentielles pour faire face à l'évolution du paysage de l'infection par le VIH-1 et de la résistance aux médicaments.

## **2 L'article :**

**Voir l'article 1** (document PDF en pièce jointe)

## **3 Synthèse de l'article :**

L'étude menée au Maroc, qui a analysé 48 patients âgés de 19 à 57 ans (médiane de 34 ans), évalue la résistance antirétrovirale du VIH et la diversité génétique des isolats de VIH-1, fournissant des perspectives cruciales pour la gestion du traitement antirétroviral dans le pays. Parmi ces patients, 54,1 % étaient des hommes et 45,9 % des femmes. La charge virale médiane chez les patients naïfs de traitement variait de 727 à 4 000 000 copies/ml, tandis que chez ceux sous traitement de première ligne, elle était de 162 470 copies/ml. Le nombre médian de CD4 variait de 6 à 858 cellules/mm<sup>3</sup> chez les naïfs de traitement et de 12 à 596 cellules/mm<sup>3</sup> chez les patients sous traitement.

Les séquences analysées provenaient principalement de Casablanca (42) et de Rabat (6), avec une diversité génétique notable : 27,08 % de sous-type B, 41,67 % de CRF02\_AG, et divers autres sous-types. Cette diversité génétique, en particulier la prévalence du sous-type CRF02\_AG, souligne l'importance de la surveillance continue pour adapter les stratégies de traitement.

Une prévalence significative de mutations associées à la résistance aux NRTI et NNRTI a été observée parmi les patients non traités (12,5 %), soulevant des préoccupations quant à l'efficacité du traitement antirétroviral initial. Chez les patients sous traitement de première

ligne, les mutations NRTI les plus fréquentes étaient M184V (43 %), T215A (22 %) et D67N/K219Q (19 % chacune), tandis que les mutations NNRTI les plus courantes étaient K103H (43 %), G190E (18 %) et K101E (17 %). Pour les PI, les mutations les plus fréquentes étaient à la position 36 (70 %), A71V (47 %) et L63P/K20M/L82V (40 % chacune).

Ces résultats mettent en lumière l'importance de l'identification précoce des mutations de résistance aux médicaments et de l'ajustement des régimes thérapeutiques pour optimiser les résultats du traitement et réduire la propagation de souches résistantes dans la population.

En conclusion, cette étude souligne l'urgence de renforcer les efforts de surveillance de la résistance aux médicaments et de développer des stratégies de traitement adaptées pour répondre aux défis posés par la diversité génétique et la résistance aux médicaments du VIH-1 au Maroc. Ces efforts sont essentiels pour améliorer les résultats cliniques et réduire l'impact de l'épidémie de VIH-1 dans le pays.

## **II. CHAPITRE 2: PROPOSAL OF PHARMACOPHORE MODEL FOR HIV REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS: COMBINED MUTATIONAL EFFECT ANALYSIS, MOLECULAR DYNAMICS, MOLECULAR DOCKING AND PHARMACOPHORE MODELING STUDY**

### **1 Présentation de l'article :**

Cette étude vise à proposer de nouveaux analogues de l'Efavirenz (EFV) comme inhibiteurs potentiels directs de la transcriptase inverse du VIH, en utilisant des méthodologies de conception de médicaments assistée par ordinateur. Trois approches clés ont été appliquées : une étude du profil mutationnel, des simulations de dynamique moléculaire et le développement d'un modèle pharmacophore. L'impact des mutations sur la stabilité, la flexibilité, la fonction et l'affinité des protéines cibles, notamment celles associées aux inhibiteurs de la transcriptase inverse nucléotidique (NRTI), a été évalué. L'analyse a révélé que parmi six médicaments antirétroviraux de première ligne, l'EFV présentait une affinité notablement faible avec la transcriptase inverse virale, réduite davantage en présence de la mutation G190E. Ensuite, une recherche d'inhibiteurs similaires à l'EFV a conduit à l'identification de 12 molécules prometteuses sur la base de leur affinité, formant la base de génération d'un modèle pharmacophore. Les résultats mettent en évidence l'importance des analogues d'EFV comme inhibiteurs potentiels de la transcriptase inverse du VIH. Ils soulignent également l'impact des mutations sur l'efficacité des médicaments, en particulier l'effet néfaste de G190E. Le modèle pharmacophore généré sert de référence essentielle pour les futurs efforts

de développement de médicaments ciblant le VIH, fournissant des informations structurales essentielles pour la conception d'inhibiteurs puissants basés sur les analogues d'EFV identifiés in vitro.

La nature de l'étude était computationnelle, utilisant des méthodes de conception de médicaments assistée par ordinateur. Elle comprenait des analyses in silico intégrant des études de profil mutationnel, des simulations de dynamique moléculaire et le développement d'un modèle pharmacophore. L'investigation se concentrait principalement sur l'évaluation de la transcriptase inverse du VIH et des mutations associées, dans le but de proposer de nouveaux analogues d'EFV comme inhibiteurs potentiels directs.

Dans la première partie, une étude du profil mutationnel a été effectuée, collectant 47 mutations de résistance aux médicaments du VIH et les filtrant pour retenir 21 mutations présentant une résistance élevée aux traitements. Les structures cristallisées des protéines virales ont été utilisées pour générer des modèles mutés, suivis d'analyses de stabilité, de flexibilité et de fonction des protéines. Des simulations de docking moléculaire ont été réalisées pour évaluer l'affinité des médicaments avec leurs cibles virales.

La deuxième partie a impliqué la proposition d'inhibiteurs potentiels de l'Efavirenz. Une recherche de molécules similaires à l'EFV a été effectuée, suivie d'analyses de docking et de filtrage pour identifier les composés présentant une meilleure affinité. Les meilleurs candidats ont ensuite été soumis à des simulations de docking avec la structure mutée, permettant d'identifier des analogues d'EFV plus efficaces.

En conclusion, cette étude offre des perspectives prometteuses pour le développement de nouveaux médicaments anti-VIH en identifiant des analogues d'EFV plus efficaces et en proposant un modèle pharmacophore pour guider la conception de futurs inhibiteurs.

## **2 L'article :**

**Voir l'article 2** (document PDF en pièce jointe)

## **3 Synthèse de l'article :**

Cette étude s'inscrit dans la quête constante de solutions pour faire face à la résistance antirétrovirale du VIH. En se concentrant sur l'Efavirenz (EFV), un médicament largement utilisé, nous avons utilisé des méthodes de conception assistée par ordinateur pour explorer de

nouvelles alternatives thérapeutiques. Notre approche a consisté en trois volets principaux : une étude du profil mutationnel, des simulations de dynamique moléculaire et le développement d'un modèle pharmacophore.

Premièrement, en évaluant l'impact des mutations sur l'efficacité de l'EFV, on a identifié la mutation G190E comme ayant un effet particulièrement préoccupant, réduisant l'affinité de l'EFV avec la transcriptase inverse du VIH. Cette constatation souligne l'importance de comprendre comment les mutations peuvent compromettre l'efficacité des médicaments antirétroviraux.

Deuxièmement, une recherche a été menée pour identifier des analogues d'EFV présentant une meilleure affinité avec la transcriptase inverse du VIH. Cette recherche a abouti à l'identification de 12 molécules prometteuses, offrant ainsi un potentiel pour le développement de médicaments plus efficaces contre le VIH.

Enfin, on développé un modèle pharmacophore basé sur les caractéristiques structurales des molécules identifiées. Ce modèle fournit des informations essentielles sur les éléments clés nécessaires pour une inhibition efficace de la transcriptase inverse du VIH. Il constitue une ressource précieuse pour la conception future de médicaments ciblant le VIH.

En conclusion, cette étude contribue à l'expansion des options thérapeutiques contre le VIH en proposant de nouveaux analogues d'EFV et en fournissant un cadre pour la conception de médicaments plus efficaces. Toutefois, des recherches supplémentaires, notamment des validations expérimentales, seront nécessaires pour concrétiser pleinement le potentiel thérapeutique de ces molécules.

### **III. CHAPITRE 3: REVOLUTIONIZING ANTIRETROVIRAL THERAPY FOR HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS/AIDS: A COMPUTATIONAL APPROACH USING MOLECULAR DOCKING, VIRTUAL SCREENING, AND 3D PHARMACOPHORE BUILDING TO ADDRESS THERAPEUTIC FAILURE AND PROPOSE HIGHLY EFFECTIVE CANDIDATES**

#### **1 Présentation de l'article :**

L'article explore de nouvelles avenues pour surmonter les défis associés aux échecs thérapeutiques dans le traitement du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en proposant une approche novatrice basée sur des techniques de modélisation moléculaire avancées. Face à l'émergence de résistances aux médicaments antirétroviraux existants, on a entrepris une analyse approfondie en se concentrant sur trois classes fondamentales de médicaments : les inhibiteurs de la transcriptase inverse nucléosidique (INTI), les inhibiteurs de la transcriptase

inverse non nucléosidique (INNTI) et les inhibiteurs de la protéase (IP). À l'aide de méthodes computationnelles telles que le docking moléculaire, le criblage virtuel et la modélisation pharmacophorique 3D, ils ont scruté une vaste base de données de plus de trois millions de molécules chimiques pour identifier des candidats potentiels présentant des affinités de liaison élevées, des propriétés pharmacocinétiques favorables et des interactions robustes avec les enzymes virales ciblées. Les résultats ont abouti à la sélection de plusieurs composés prometteurs, offrant ainsi de nouvelles possibilités pour le développement de thérapies plus efficaces contre le VIH. Cette approche multidisciplinaire ouvre la voie à une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la lutte contre le VIH et offre des perspectives prometteuses pour l'élaboration de traitements plus ciblés et personnalisés.

## **2 L'article :**

**Voir l'article 3** (document PDF en pièce jointe)

## **3 Synthèse de l'article :**

L'article offre une exploration exhaustive des défis rencontrés dans le traitement du VIH, en mettant particulièrement l'accent sur les échecs thérapeutiques dus à l'émergence de résistances aux médicaments antirétroviraux existants. Pour relever ce défi, les on a déployé des techniques de modélisation moléculaire avancées, notamment le docking moléculaire, le criblage virtuel et la modélisation pharmacophorique 3D. Ces approches ont permis d'analyser une immense base de données de plus de trois millions de molécules chimiques afin d'identifier de nouveaux candidats médicamenteux présentant des affinités de liaison élevées avec les enzymes virales ciblées, ainsi que des propriétés pharmacocinétiques optimales.

En se concentrant sur trois classes majeures de médicaments antirétroviraux - les NRTI, les NNRTI et les IP - les on a réussi à identifier plusieurs composés prometteurs pour remplacer les médicaments actuels. Les résultats ont révélé des interactions moléculaires robustes et des profils pharmacologiques favorables chez ces nouveaux candidats, suggérant leur potentiel pour offrir des traitements plus efficaces contre le VIH, notamment dans les cas d'échecs thérapeutiques.

L'approche multidisciplinaire adoptée dans cette étude ouvre de nouvelles perspectives dans la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la lutte contre le VIH. De

plus, elle offre des pistes prometteuses pour le développement de thérapies plus ciblées et personnalisées, ce qui pourrait révolutionner la prise en charge des patients infectés par le VIH. Toutefois, il est crucial de souligner que ces résultats prometteurs nécessitent une validation expérimentale approfondie pour confirmer leur efficacité et leur innocuité avant toute application clinique.

## **DISCUSSION GÉNÉRALE :**

La présente étude représente un engagement soutenu de recherche translationnelle visant à combler le fossé entre la recherche fondamentale et la pratique médicale en matière de prise en charge de l'infection à VIH. Cela a été initié à partir d'une exploration de base de virologie moléculaire appliquée en santé publique, portant sur la résistance primaire et secondaire du VIH aux antirétroviraux prodigués aux personnes vivant avec le VIH au Maroc.

Conscients de l'importance cruciale de ce défi dans la lutte contre le VIH, notre travail s'est articulé autour de trois volets principaux, chacun axé sur des aspects spécifiques de la résistance aux ARV et de l'épidémiologie du VIH.

Le premier volet de notre étude a examiné principalement la prévalence des mutations de résistance aux antirétroviraux chez des patients séropositifs naïfs au traitement et d'autres sous traitement ARV de première ligne. De manière plus spécifique, ce premier volet a permis d'établir les caractéristiques démographiques des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) étudiés, et de déterminer la diversité génétique des sous-types de VIH-1 circulant au Maroc.

Le taux des LT CD4 moyen de 304 cellules/mm<sup>3</sup> (12 – 596 cellules/mm<sup>3</sup>) observé dans notre cohorte révélait un statut immunologique compatible avec un stade de diagnostic tardif, soulignant ainsi le besoin de renforcer le mécanisme de sensibilisation et d'offre de dépistage aussi bien chez la population générale que les populations à risque. Le diagnostic tardif du VIH, défini par un taux de CD4 < 350 cellules/ $\mu$ L ou par la présence d'un événement définissant le SIDA lors de la première détection, persiste comme un défi majeur de santé publique (348). Son délai médian est estimé entre 3 et 5 ans après l'infection, avec 40 % des nouveaux cas au Royaume-Uni en 2019 et 55 % en Afrique du Sud en 2020 considérés comme tardifs(349). Les personnes âgées sont particulièrement touchées, représentant 63 % des diagnostics tardifs au Royaume-Uni en 2020(348).

Ces données sur le diagnostic tardif sont particulièrement pertinentes dans le contexte de notre cohorte, où le statut immunologique des patients montre clairement un besoin urgent d'amélioration des stratégies de dépistage et de sensibilisation. Renforcer ces mécanismes devrait permettre un accès rapide aux structures de prise en charge et une meilleure optimisation de la réponse aux traitements antirétroviraux chez les patients nouvellement diagnostiqués(350). En effet, le diagnostic tardif est associé à un risque de décès sept fois plus élevé dans la première année suivant le diagnostic et augmente le risque de transmission ultérieure du VIH. Ces constats mettent en évidence l'importance cruciale d'une détection précoce pour améliorer les résultats de santé des patients et limiter la propagation du virus(351).

L'évolution de la variabilité et des sous-types du VIH au Maroc a été documentée par plusieurs études au fil du temps, révélant des changements dans la distribution des sous-types. En 2002, El Harti et al.(352) ont trouvé que 93,5 % des échantillons analysés appartenaient au sous-type B, avec seulement 1 % appartenant au sous-type A. Quelques années plus tard, en 2005, Akrim et al.(353) ont observé une diminution de la prévalence du sous-type B à 83,7 %, tandis que le CRF02\_AG représentait 14 % des échantillons. Cette tendance s'est poursuivie en 2009, où Bakouch et al.(354) ont rapporté que 74,6 % des échantillons étaient du sous-type B et 15,5 % du CRF02\_AG.

En 2012, Annaz et al.(355) ont confirmé cette diversification, trouvant 74 % de sous-type B et 9 % de CRF02\_AG. En 2015, Eloudyi et al.(356) ont également observé cette tendance avec 74 % de sous-type B et 26 % de CRF02\_AG, indiquant une augmentation significative de la prévalence de ce dernier. Plus récemment, en 2019, Alaoui et al.(357) ont noté une légère remontée de la prévalence du sous-type B à 88 %, tandis que le CRF02\_AG représentait 8,9 % des échantillons.

Par ailleurs, notre étude a permis d'identifier les sous-types de VIH-1 circulants. En effet, les résultats révèlent une large gamme de sous-types, avec un pourcentage de 41,67 % du sous-type CRF02\_AG comme étant le plus prévalent, suivi du sous-type B (27,08 %) et d'autres comme le sous-type A1, le sous-type C, le sous-type F1, le sous-type CRF06 et CRFX avec de faibles pourcentages. Cette distribution est cohérente avec les études précédentes réalisées par Fofana et al. en 2023 dans des contextes similaires, indiquant la persistance du CRF02\_AG comme sous-type dominant en Afrique (358).

Ces études montrent une tendance générale vers une diminution progressive de la domination du sous-type B, accompagnée d'une augmentation relative de la prévalence du CRF02\_AG. Cette évolution suggère une diversification croissante des souches de VIH au Maroc. La forte prévalence du CRF02\_AG souligne l'importance de la surveillance continue et de la recherche pour comprendre ses dynamiques de transmission et son impact sur la progression de la maladie, ce qui est essentiel pour adapter les stratégies de traitement et de prévention.

Le profil des mutations de résistance chez les patients naïfs aux traitements antirétroviraux (ARV) révèle une prévalence relativement basse, estimée à 6,25%. Les mutations touchent principalement les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), notamment la mutation E138A, associée à la Rilpivirine (NNRTI). De plus, une mutation de polymorphisme, la S68G, a été détectée chez 4% des patients naïfs. Bien que cette mutation n'altère pas la sensibilité aux inhibiteurs de la transcriptase inverse (INTI), elle accroît la capacité de réplication des mutants K65R, en particulier chez les sous-types non-B. La présence de ces mutations met en évidence les défis potentiels pour l'initiation de la thérapie antirétrovirale et la suppression virologique dans cette population. Les mutations E138A et S68G, en particulier, confèrent une résistance aux médicaments antirétroviraux couramment utilisés, soulignant l'importance des tests de résistance aux médicaments avant de commencer le traitement et la nécessité de régimes thérapeutiques alternatifs pour les patients présentant des mutations de résistance préexistantes(359–361).

Les recherches sur les mutations de résistance aux ARV contre le VIH au Maroc sont encore ponctuelles et limitées. Les données disponibles sur la résistance primaire révèlent une prévalence comprise entre 5,06 % et 8,5 % (362). Par exemple, l'étude menée par Eloudyi et al. a évalué le taux de résistance primaire à 8,5%. Dans leur groupe, 17% des patients avaient des mutations conférant une résistance aux INNTI, et 13% présentaient des mutations de résistance aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), sans mutation majeure pour les inhibiteurs de protéase (IP). Les mutations détectées incluaient K103N/S et M184V(356).

Ainsi, bien que nos résultats montrent une prévalence de résistance légèrement inférieure à celle rapportée par Eloudyi et al.(356), les types de mutations identifiées et leur impact sur les traitements antirétroviraux présentent des similitudes, soulignant l'importance d'une surveillance continue des résistances pour optimiser les stratégies de traitement au Maroc.

Cependant, les données sur la résistance secondaire, chez les patient en échec virologique, a donné lieu un profil mutationnel marqué par la prédominance des mutations associées à la résistance aux NNRTIs, notamment, L100I, K103N, K101H et la G190A/C , suivi des mutations associées aux NRTIs K65R, M184 V, puis les mutations associées aux IP V82A, M46I L10F/L63P ....

Malgré les informations précieuses fournies par notre étude, cela ne traduit pas la réalité de la résistance primaire des personnes vivant avec le VIH au Maroc. Plusieurs limitations doivent être reconnues. La taille d'échantillon relativement petite et le design mono-centrique peuvent limiter la généralisation de nos résultats à d'autres contextes.

Le deuxième volet de notre recherche a entrepris une analyse minutieuse des mutations associées à la résistance aux ARV. Cette analyse a nécessité un examen attentif et exhaustif de données provenant de diverses sources, notamment des études cliniques, des bases de données génomiques et des publications scientifiques. Chaque mutation a été scrupuleusement évaluée en termes de son impact sur la sensibilité aux différentes classes d'ARV, en mettant particulièrement l'accent sur les inhibiteurs de la transcriptase inverse (NRTI et NNRTI) ainsi que sur les inhibiteurs de la protéase (PI). Cette approche exhaustive nous a permis de mettre en lumière des profils de résistance distincts pour chaque classe de médicaments, soulignant ainsi l'importance cruciale de comprendre les interactions spécifiques entre les mutations virales et les médicaments utilisés en thérapie antirétrovirale.

Les résultats de cette investigation moléculaire en terme de résistance ont servi de base essentielle pour les analyses du deuxième volet. En effet, l'identification des mutations de résistance spécifiques et leur prévalence parmi les patients nous a permis de créer une matrice de données détaillée pour évaluer les impacts de ces mutations sur la sensibilité aux différentes classes d'ARV. Cette matrice a été cruciale pour mener une analyse minutieuse des interactions entre les mutations et les ARV, facilitant ainsi une compréhension plus profonde des mécanismes de résistance.

En analysant en détail ces interactions complexes, notre objectif était de mieux cerner les mécanismes sous-jacents à la résistance aux ARV et d'identifier les mutations les plus préoccupantes en termes de leur impact sur l'efficacité des traitements antirétroviraux. Cette classification précise des mutations constitue une étape fondamentale dans la conception de stratégies de traitement plus efficaces et dans la gestion clinique optimale de la résistance aux ARV chez les patients atteints du VIH.

Dans le troisième volet de notre recherche, nous avons adopté une approche novatrice de modélisation moléculaire et de criblage virtuel afin d'explorer de nouvelles avenues thérapeutiques pour surmonter la résistance aux médicaments antirétroviraux (ARV). Cette stratégie a été guidée par la nécessité pressante de développer des thérapies alternatives capables de contrer l'émergence de la résistance virale.

Notre démarche a consisté à concevoir et à évaluer de nouveaux analogues de médicaments ayant le potentiel de surmonter la résistance virale. Pour ce faire, nous avons utilisé des techniques avancées de modélisation pharmacophore tridimensionnelle et de simulations de dynamique moléculaire. Ces méthodes nous ont permis d'identifier les caractéristiques structurales et chimiques essentielles nécessaires à une interaction efficace avec les enzymes virales mutées.

Grâce à ce travail de criblage virtuel, plusieurs candidats prometteurs ont été découverts. Ces candidats se distinguent par leur capacité à maintenir une forte affinité de liaison avec les enzymes cibles mutées, malgré les mutations associées à la résistance. Cette approche offre ainsi de nouvelles perspectives dans la recherche de thérapies innovantes pour le traitement du VIH, en offrant des alternatives potentielles aux médicaments existants confrontés à la résistance virale.

Malgré les avancées significatives réalisées dans le cadre de cette recherche, plusieurs défis et limitations persistent. L'utilisation de modèles computationnels, bien que puissante, nécessite une validation expérimentale rigoureuse pour confirmer la pertinence des prédictions. Les résultats obtenus à partir de simulations informatiques doivent être corroborés par des expériences en laboratoire afin d'assurer leur fiabilité et leur applicabilité dans un contexte clinique. De plus, l'identification de nouveaux candidats médicamenteux nécessite des études approfondies sur leur efficacité et leur sécurité avant leur translation en clinique. Les essais cliniques et les études pharmacologiques doivent être menés avec diligence pour évaluer l'efficacité thérapeutique ainsi que les effets indésirables potentiels de ces nouveaux candidats.

En conclusion, cette thèse de doctorat offre une analyse approfondie des mécanismes de résistance aux ARV dans le traitement du VIH, fournissant ainsi une base solide pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. Cependant, elle souligne également l'importance continue de la recherche pour surmonter les défis associés à la résistance aux ARV et pour améliorer la prise en charge des patients atteints du VIH. Cette recherche ouvre la voie à de nouvelles avenues pour le développement de thérapies plus efficaces et mieux adaptées

aux besoins des patients, tout en soulignant la nécessité d'une collaboration continue entre la recherche fondamentale, la recherche translationnelle et la pratique clinique pour faire progresser la lutte contre le VIH.

## **CONCLUSIONS, LIMITATIONS, PERSPECTIVES**

### **1 Conclusions :**

La recherche menée dans cette thèse a permis de caractériser en détail les mutations associées à la résistance aux antirétroviraux (ARV), mettant en lumière leur impact sur l'efficacité des différentes classes de médicaments. En analysant les données issues de diverses sources, telles que les études cliniques, les bases de données génomiques et les publications scientifiques, cette thèse a révélé des profils de résistance distincts pour chaque classe de médicaments ARV, soulignant l'importance cruciale de comprendre les interactions spécifiques entre les mutations virales et les médicaments utilisés en thérapie antirétrovirale.

De plus, l'approche novatrice de modélisation moléculaire et de criblage virtuel a permis d'explorer de nouvelles avenues thérapeutiques pour surmonter la résistance virale. En concevant et évaluant de nouveaux analogues de médicaments à l'aide de techniques avancées de modélisation pharmacophore tridimensionnelle et de simulations de dynamique moléculaire, plusieurs candidats prometteurs ont été identifiés. Ces candidats se distinguent par leur capacité à maintenir une forte affinité de liaison avec les enzymes cibles mutées, malgré les mutations associées à la résistance, offrant ainsi de nouvelles perspectives dans la recherche de thérapies innovantes pour le traitement du VIH.

Les résultats de cette thèse soulignent également l'importance de la surveillance continue des mutations de résistance et de la routine des tests de résistance aux médicaments avant l'initiation de la thérapie ARV. La compréhension approfondie des mécanismes de résistance et des mutations préoccupantes est essentielle pour optimiser les stratégies de traitement et améliorer la gestion clinique de la résistance aux ARV.

En outre, cette recherche a mis en évidence la nécessité d'une collaboration étroite entre la recherche fondamentale, la recherche translationnelle et la pratique clinique pour faire avancer la lutte contre le VIH. Les découvertes faites ouvrent la voie à de nouvelles pistes thérapeutiques et offrent des perspectives prometteuses pour le développement de thérapies plus efficaces et mieux adaptées aux besoins des patients. La combinaison de la biologie moléculaire et du drug design in silico a prouvé son potentiel pour surmonter les défis posés par la résistance aux ARV, marquant ainsi une avancée significative dans le domaine du traitement du VIH.

En conclusion, cette thèse contribue de manière substantielle à la compréhension des mécanismes de résistance aux ARV et propose des stratégies innovantes pour le développement de nouvelles thérapies. Les avancées réalisées dans cette recherche offrent des perspectives encourageantes pour l'amélioration de la qualité de vie des personnes vivant avec le VIH et renforcent l'importance d'une approche multidisciplinaire dans la lutte continue contre cette maladie.

## **2 Limitations :**

Malgré les avancées significatives réalisées dans cette thèse, plusieurs limitations doivent être prises en compte. Tout d'abord, l'utilisation de modèles computationnels, bien que puissante, nécessite une validation expérimentale rigoureuse pour confirmer la pertinence des prédictions. Les simulations informatiques et les modèles de dynamique moléculaire doivent être corroborés par des expériences en laboratoire afin d'assurer leur fiabilité et leur applicabilité dans un contexte clinique. Cette validation expérimentale est cruciale pour garantir que les résultats obtenus par modélisation in silico peuvent effectivement se traduire en bénéfices thérapeutiques réels.

De plus, l'identification de nouveaux candidats médicamenteux implique des études approfondies sur leur efficacité et leur sécurité avant leur translation en clinique. Ces candidats doivent passer par plusieurs phases d'essais cliniques pour évaluer non seulement leur capacité à inhiber le VIH mais aussi leur toxicité, leur pharmacocinétique, et leur pharmacodynamie. Ce processus est long et coûteux, et il est possible que certains candidats prometteurs ne parviennent pas à satisfaire les critères rigoureux de sécurité et d'efficacité nécessaires pour une utilisation clinique.

En outre, il est crucial de reconnaître la diversité génétique du VIH et les variations interindividuelles dans la réponse au traitement. Des données supplémentaires sur la résistance

aux ARV dans des populations spécifiques, telles que les enfants, les femmes enceintes, et les personnes vivant dans des régions endémiques avec des sous-types viraux variés, pourraient améliorer la compréhension de ce phénomène. Actuellement, la majorité des études se concentre sur des populations adultes et souvent des régions géographiques limitées, ce qui peut biaiser les conclusions et limiter leur généralisation.

De plus, les études de résistance aux ARV doivent également considérer les co- infections avec d'autres pathogènes, comme les hépatites B et C, qui peuvent compliquer la gestion thérapeutique et influencer la résistance aux médicaments. L'interaction entre le VIH et ces co-infections, ainsi que l'impact des traitements concomitants, doit être étudiée pour fournir des recommandations de traitement plus complètes et personnalisées.

Enfin, les défis logistiques et financiers associés à la mise en œuvre de nouvelles stratégies thérapeutiques, surtout dans les pays à ressources limitées, ne doivent pas être sous-estimés. La distribution équitable des nouvelles thérapies et la formation adéquate des professionnels de santé pour administrer ces traitements sont essentielles pour maximiser l'impact des avancées scientifiques sur la lutte contre le VIH.

En conclusion, bien que cette thèse ait apporté des contributions importantes à la compréhension et à la gestion de la résistance aux ARV, il est impératif de continuer à aborder ces limitations par une recherche continue, des collaborations interdisciplinaires, et des efforts soutenus pour traduire les découvertes scientifiques en solutions cliniques efficaces et accessibles à tous les patients atteints du VIH.

### **3 Perspectives :**

Pour l'avenir, il est essentiel de poursuivre la recherche dans ce domaine afin de surmonter les défis associés à la résistance aux ARV. Des études supplémentaires sont nécessaires pour explorer de nouvelles cibles thérapeutiques et développer des thérapies combinées plus efficaces. Une approche multidisciplinaire intégrant la biologie moléculaire, la pharmacologie, et la bioinformatique pourrait accélérer la découverte de nouveaux médicaments et optimiser les régimes thérapeutiques actuels. De plus, la recherche devrait se concentrer sur l'identification de marqueurs biologiques prédictifs de la résistance aux ARV, permettant ainsi un dépistage précoce et une adaptation rapide des traitements.

Une meilleure compréhension des mécanismes de résistance aux ARV permettra de guider le développement de stratégies de traitement personnalisées. En tenant compte des variations

génétiques individuelles et des sous-types viraux, il sera possible de concevoir des thérapies sur mesure qui maximisent l'efficacité du traitement tout en minimisant les effets secondaires. Cette personnalisation du traitement est cruciale pour prévenir l'émergence de la résistance virale et améliorer la prise en charge thérapeutique à long terme.

Par ailleurs, l'innovation technologique, telle que l'utilisation des approches de séquençage de nouvelle génération (NGS) et des outils de modélisation informatique, jouera un rôle clé dans la recherche future. Ces technologies permettront non seulement de détecter plus rapidement et plus précisément les mutations de résistance, mais aussi de simuler l'impact potentiel de nouvelles molécules thérapeutiques avant leur développement expérimental.

Les inhibiteurs de l'intégrase représentent une avancée prometteuse dans le traitement du VIH qu'il faut exploiter davantage. En particulier, le Raltegravir, un inhibiteur de l'intégrase, a montré une grande efficacité dans la suppression virale et la gestion de la résistance aux médicaments. Le développement et l'optimisation de l'utilisation de ces inhibiteurs peuvent offrir des solutions robustes contre les souches de VIH résistantes, en diversifiant les options thérapeutiques disponibles pour les patients.

Des efforts continus sont également nécessaires pour traduire les découvertes de la recherche fondamentale en applications cliniques concrètes. Cela inclut le développement de protocoles cliniques rigoureux pour tester l'efficacité et la sécurité des nouveaux traitements, ainsi que des initiatives pour rendre ces traitements accessibles à une population plus large, en particulier dans les régions à ressources limitées. La collaboration entre chercheurs, cliniciens, et décideurs politiques sera essentielle pour surmonter les obstacles logistiques et financiers et garantir que les innovations thérapeutiques bénéficient à tous les patients atteints du VIH.

En résumé, cette thèse offre une analyse approfondie des mécanismes de résistance aux ARV dans le traitement du VIH, tout en soulignant les défis à relever et les perspectives prometteuses pour l'avenir de la recherche dans ce domaine crucial de la lutte contre le VIH. La poursuite des efforts de recherche, combinée à l'application des avancées technologiques et à la collaboration interdisciplinaire, est indispensable pour améliorer la prise en charge des patients et progresser vers l'éradication de la résistance aux ARV.

## RÉFÉRENCES

1. Bai RJ, Dai LL, Wu H. Advances and challenges in antiretroviral therapy for acquired immunodeficiency syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 5 déc 2020;133(23):2775-7.
2. HIV and AIDS [Internet]. [cité 29 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
3. Bouabida K, Chaves BG, Anane E. Challenges and barriers to HIV care engagement and care cascade: viewpoint. *Front Reprod Health*. 20 juill 2023;5:1201087.
4. HIV [Internet]. [cité 29 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids>
5. 2023 World AIDS Day — Let Communities Lead | UNAIDS [Internet]. [cité 23 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.unaids.org/en/2023-world-aids-day>
6. publisher E. World Health Organization - Regional Office for the Eastern Mediterranean. [cité 27 mai 2024]. Morocco HIV country profile 2016. Disponible sur: <http://www.emro.who.int/asd/country-activities/morocco-hiv-country-profile-2016.html>
7. Le VIH en chiffre – ALCS [Internet]. [cité 27 mai 2024]. Disponible sur: <https://alcs.ma/le-vih-en-chiffre/>
8. Paparizos V, Kourkounti S. HIV Infection and AIDS: The Present Status of Antiretroviral Therapy. In: Katsambas AD, Lotti TM, Dessinioti C, D’Erme AM, éditeurs. *European Handbook of Dermatological Treatments* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2023 [cité 13 avr 2024]. p. 429-42. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-3-031-15130-9\\_41](https://doi.org/10.1007/978-3-031-15130-9_41)
9. Oumar A, Jnaoui K, Jean cyr Y, Kabamba M, Ruelle J, Tulkens P, et al. Human immunodeficiency virus (HIV) infection and its treatment in Mali. *Louvain Medical*. 1 avr 2010;129:116-22.
10. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS Pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med*. sept 2011;1(1):a006841.
11. D’hier à aujourd’hui, faire face aux pandémies - ScienceDirect [Internet]. [cité 28 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0515370020302950>
12. Sharp PM, Hahn BH. The evolution of HIV-1 and the origin of AIDS. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 27 août 2010;365(1552):2487-94.
13. Suzanne S. Ctip2 : Un facteur clé dans l’établissement de la latence transcriptionnelle post-intégrative du VIH-1 [Internet] [These de doctorat]. Université Louis Pasteur

- (Strasbourg) (1971-2008); 2008 [cité 24 mai 2024]. Disponible sur: <https://theses.fr/2008STR13028>
14. Chimpanzee Reservoirs of Pandemic and Nonpandemic HIV-1 | Science [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.1126531>
  15. Simian Immunodeficiency Virus Infection in Free-Ranging Sooty Mangabeys (*Cercocebus atys atys*) from the Taï Forest, Côte d'Ivoire: Implications for the Origin of Epidemic Human Immunodeficiency Virus Type 2 | Journal of Virology [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/jvi.79.19.12515-12527.2005>
  16. Peeters M, Chaix ML, Delaporte E. Phylogénie des SIV et des VIH - Mieux comprendre l'origine des VIH. *Med Sci (Paris)*. 1 juin 2008;24(6-7):621-8.
  17. Saleh MC, Rey FA. *Virologie*. ISTE Group; 2022. 352 p.
  18. About the Retrovirus Virus Resource [Internet]. [cité 15 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/viruses/retroviruses/about/>
  19. Gromov KB, Б ГК, Kazennova EV, Е КД, Kireev DE, B MA, et al. Analysis of HIV-1 (Human immunodeficiency virus-1, Lentivirus, Orthoretrovirinae, Retroviridae) Nef protein polymorphism of variants circulating in the former USSR countries. *Problems of Virology*. 20 déc 2019;64(6):281-90.
  20. Going Wild: Lessons from Naturally Occurring T-Lymphotropic Lentiviruses | Clinical Microbiology Reviews [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/cmr.00009-06>
  21. Molecular Population Genetics of HIV-1 Group O | Genetics | Oxford Academic [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/genetics/article/167/3/1059/6050645>
  22. Pieniazek D, Rayfield M, Hu DJ, Nkengasong JN, Soriano V, Heneine W, et al. HIV-2 protease sequences of subtypes A and B harbor multiple mutations associated with protease inhibitor resistance in HIV-1. *AIDS*. 20 févr 2004;18(3):495.
  23. Pozzetto B, Gagnaire J, Berthelot P, Bourlet T, Pillet S. Les virus dans l'environnement, considérations virologiques et exemples de leur impact en santé humaine. *Rev Francoph Lab*. mars 2023;2023(550):33-43.
  24. Medicalcul - Stades cliniques OMS du SIDA ~ Infectiologie [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: <http://medicalcul.free.fr/omssida.html>
  25. Planet-Vie [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Le virus du sida. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/microbiologie/virologie/le-virus-du-sida>

26. Rogez S. Structure, réplication et variabilité des virus de l'immunodéficience humaine. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 sept 2022;61(618):22-6.
27. Qu'est-ce que le VIH ? [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.afrapedia.org/vih/quest-ce-que-le-vih>
28. Zolla-Pazner S, Kong XP, Jiang X, Cardozo T, Nádas A, Cohen S, et al. Cross-Clade HIV-1 Neutralizing Antibodies Induced with V3-Scaffold Protein Immunogens following Priming with gp120 DNA  $\nu$ . *J Virol*. oct 2011;85(19):9887-98.
29. Glögl M, Friedrich N, Cerutti G, Lemmin T, Kwon YD, Gorman J, et al. Trapping the HIV-1 V3 loop in a helical conformation enables broad neutralization. *Nat Struct Mol Biol*. sept 2023;30(9):1323-36.
30. Antibodies in HIV-infection and HIV-vaccine development [Internet]. [cité 18 mars 2024]. Disponible sur: <https://encyclopedia.pub/entry/20804>
31. Bukrinsky MI, Haffar OK. HIV-1 Nuclear Import: Matrix Protein Is Back on Center Stage, This Time Together with Vpr. *Mol Med*. mars 1998;4(3):138-43.
32. Popov S, Rexach M, Zybarth G, Reiling N, Lee M, Ratner L, et al. Viral protein R regulates nuclear import of the HIV-1 pre-integration complex. *The EMBO Journal*. 15 févr 1998;17(4):909-17.
33. Galloway P, Swingler S, Song J, Bushman F, Trono D. HIV nuclear import is governed by the phosphotyrosine-mediated binding of matrix to the core domain of integrase. *Cell*. 17 nov 1995;83(4):569-76.
34. Levinger C, Howard JN, Cheng J, Tang P, Joshi A, Catalfamo M, et al. An ultrasensitive planar array p24 Gag ELISA to detect HIV-1 in diverse biological matrixes. *Sci Rep*. 8 déc 2021;11:23682.
35. Gray ER, Bain R, Varsaneux O, Peeling RW, Stevens MM, McKendry RA. p24 revisited: A landscape review of antigen detection for early HIV diagnosis. *AIDS*. 24 sept 2018;32(15):2089-102.
36. Gien H, Morse M, McCauley MJ, Kitzrow JP, Musier-Forsyth K, Gorelick RJ, et al. HIV-1 Nucleocapsid Protein Binds Double-Stranded DNA in Multiple Modes to Regulate Compaction and Capsid Uncoating. *Viruses*. 25 janv 2022;14(2):235.
37. Requirements for nucleocapsid-mediated regulation of reverse transcription during the late steps of HIV-1 assembly | *Scientific Reports* [Internet]. [cité 18 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/srep27536>

38. Kempf N, Postupalenko V, Bora S, Didier P, Arntz Y, de Rocquigny H, et al. The HIV-1 Nucleocapsid Protein Recruits Negatively Charged Lipids To Ensure Its Optimal Binding to Lipid Membranes. *Journal of Virology*. 12 janv 2015;89(3):1756-67.
39. van Heuvel Y, Schatz S, Rosengarten JF, Stitz J. Infectious RNA: Human Immunodeficiency Virus (HIV) Biology, Therapeutic Intervention, and the Quest for a Vaccine. *Toxins*. févr 2022;14(2):138.
40. HIV Genome-Wide Protein Associations: a Review of 30 Years of Research | *Microbiology and Molecular Biology Reviews* [Internet]. [cité 18 mars 2024]. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/membr.00065-15>
41. Marie V, Gordon ML. The HIV-1 Gag Protein Displays Extensive Functional and Structural Roles in Virus Replication and Infectivity. *Int J Mol Sci*. 8 juill 2022;23(14):7569.
42. 00-1003-libre.pdf [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: [https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/38355345/00-1003-libre.PDF?1438462722=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DMaladies\\_infectieuses\\_B\\_192.pdf&Expires=1706545411&Signature=Fyw2QVKMj7EHqv3y3pnoDMTD0U~SlaKrXYyLuZYmbkRMLDFI7WueKoAZ~0-5qo2U57VrRi6hZBwFVzTLekpVf0miI1WoUUCZM~IVOyLDdZwXTxuSAT~Zf0EKZWQwAu6a7R2MvgBEFMCBZ8lrA2eIxpV7HIpWpCqxW8QVdy0IZOY6ZK~Vv6RJjc3mVHu21tvW~ju-40OnZgNwbHjB-G8ixH0-m5B6aMLCZ~NKCwANxaiVfV5zRSiGG9JYRkLUWyWbJM2yfuIsYa6wNtdy70EXcFXy17zPUNRid91fXGPa2KIV458h2-Ef3pK9hqQkMtkLk8TNLHBYVFHiAU3Bgz8nA\\_\\_&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA](https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/38355345/00-1003-libre.PDF?1438462722=&response-content-disposition=inline%3B+filename%3DMaladies_infectieuses_B_192.pdf&Expires=1706545411&Signature=Fyw2QVKMj7EHqv3y3pnoDMTD0U~SlaKrXYyLuZYmbkRMLDFI7WueKoAZ~0-5qo2U57VrRi6hZBwFVzTLekpVf0miI1WoUUCZM~IVOyLDdZwXTxuSAT~Zf0EKZWQwAu6a7R2MvgBEFMCBZ8lrA2eIxpV7HIpWpCqxW8QVdy0IZOY6ZK~Vv6RJjc3mVHu21tvW~ju-40OnZgNwbHjB-G8ixH0-m5B6aMLCZ~NKCwANxaiVfV5zRSiGG9JYRkLUWyWbJM2yfuIsYa6wNtdy70EXcFXy17zPUNRid91fXGPa2KIV458h2-Ef3pK9hqQkMtkLk8TNLHBYVFHiAU3Bgz8nA__&Key-Pair-Id=APKAJLOHF5GGSLRBV4ZA)
43. L'organisation génétique du VIH [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/biotic/immuno/html/genvih.htm>
44. *Biology LibreTexts* [Internet]. 2016 [cité 13 avr 2024]. 10.6C: The Life Cycle of HIV. Disponible sur: [https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Microbiology/Microbiology\\_\(Kaiser\)/Unit\\_4%3A\\_Eukaryotic\\_Microorganisms\\_and\\_Viruses/10%3A\\_Viruses/10.06%3A\\_Animal\\_Virus\\_Life\\_Cycles%3A\\_An\\_Overview/10.6C%3A\\_The\\_Life\\_Cycle\\_of\\_HIV](https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Microbiology/Microbiology_(Kaiser)/Unit_4%3A_Eukaryotic_Microorganisms_and_Viruses/10%3A_Viruses/10.06%3A_Animal_Virus_Life_Cycles%3A_An_Overview/10.6C%3A_The_Life_Cycle_of_HIV)
45. Roebuck KA, Saifuddin M. Regulation of HIV-1 Transcription. *Gene Expr*. 26 sept 2018;8(2):67-84.

46. Bhange D, Prasad N, Singh S, Prajapati HK, Maurya SP, Gopalan BP, et al. The Evolution of Regulatory Elements in the Emerging Promoter-Variant Strains of HIV-1 Subtype C. *Front Microbiol* [Internet]. 16 nov 2021 [cité 18 mars 2024];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2021.779472/full>
47. Cervera L, Gòdia F, Tarrés-Freixas F, Aguilar-Gurrieri C, Carrillo J, Blanco J, et al. Production of HIV-1-based virus-like particles for vaccination: achievements and limits. *Appl Microbiol Biotechnol*. sept 2019;103(18):7367-84.
48. Osmanov S, Heyward WL, Esparza J. HIV-1 Genetic Variability: Implications for the Development of HIV Vaccines. 30 avr 1996 [cité 18 mars 2024]; Disponible sur: <https://karger.com/books/book/2249/chapter/5719497/HIV-1-Genetic-Variability-Implications-for-the>
49. CATIE - La source canadienne de renseignements sur le VIH et l'hépatite C [Internet]. 2021 [cité 29 janv 2024]. Le test de tropisme. Disponible sur: <https://www.catie.ca/fr/le-test-de-tropisme>
50. Psomas KC, Corbeau P, Reynes J. Antagonistes du récepteur CCR5 et infection par le VIH-1 : bases et conséquences de cette approche thérapeutique. *Antibiotiques* (Paris). mars 2010;12(1):27-41.
51. Sidaction [Internet]. [cité 29 janv 2024]. CCR5 et CXCR4 (récepteurs). Disponible sur: <https://www.sidaction.org/definition/ccr5-et-cxcr4-recepteurs/>
52. Courgnaud V, Müller-Trutwin M, Sonigo P. Évolution et virulence des lentivirus de primates. *ms*. 2004;20(4):448-52.
53. Soulié C, Calvez V. Les tests de tropisme du VIH à l'heure de la mise à disposition du 1er anti-CCR5. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 mars 2008;38:7-11.
54. 73351.pdf [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: [http://mediatheque.lecrips.net/docs/PDF\\_GED/73351.pdf](http://mediatheque.lecrips.net/docs/PDF_GED/73351.pdf)
55. CT-16563\_CELSENTRI\_EI pédiatrie 2 ans et plus\_AVIS2\_CT 16563 et CT 16564.pdf [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16563\\_CELSENTRI\\_EI%20p%C3%A9diatrie%202%20ans%20et%20plus\\_AVIS2\\_CT%2016563%20et%20CT%2016564.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16563_CELSENTRI_EI%20p%C3%A9diatrie%202%20ans%20et%20plus_AVIS2_CT%2016563%20et%20CT%2016564.pdf)
56. Les tests de détermination du tropisme viral du VIH-1 - Guide pour les professionnels de la santé du Québec - Publications du ministère de la Santé et des Services sociaux [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000508/>

57. Vidya Vijayan KK, Karthigeyan KP, Tripathi SP, Hanna LE. Pathophysiology of CD4+ T-Cell Depletion in HIV-1 and HIV-2 Infections. *Front Immunol*. 23 mai 2017;8:580.
58. Schnittman SM, Lane HC, Greenhouse J, Justement JS, Baseler M, Fauci AS. Preferential infection of CD4+ memory T cells by human immunodeficiency virus type 1: evidence for a role in the selective T-cell functional defects observed in infected individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. août 1990;87(16):6058-62.
59. Restrictions to HIV-1 replication in resting CD4+ T lymphocytes | *Cell Research* [Internet]. [cité 18 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/cr201374>
60. Govindaraj S, Babu H, Kannanganat S, Vaccari M, Petrovas C, Velu V. Editorial: CD4+ T cells in HIV: A Friend or a Foe? *Front Immunol* [Internet]. 11 juill 2023 [cité 18 mars 2024];14. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1203531/full>
61. Craigie R, Bushman FD. HIV DNA Integration. *Cold Spring Harb Perspect Med*. juill 2012;2(7):a006890.
62. Smith BA, Gartner S, Liu Y, Perelson AS, Stilianakis NI, Keele BF, et al. Persistence of Infectious HIV on Follicular Dendritic Cells<sup>1</sup>. *The Journal of Immunology*. 1 janv 2001;166(1):690-6.
63. Schmitz J, van Lunzen J, Tenner-Racz K, Großschupff G, Racz P, Schmitz H, et al. Follicular Dendritic Cells (FDC) are Not Productively Infected with HIV-1 in Vivo. In: Heinen E, Defresne MP, Boniver J, Geenen V, éditeurs. *In Vivo Immunology: Regulatory Processes during Lymphopoiesis and Immunopoiesis* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1994 [cité 18 mars 2024]. p. 165-8. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-2492-2\\_28](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-2492-2_28)
64. Merino KM, Allers C, Didier ES, Kuroda MJ. Role of Monocyte/Macrophages during HIV/SIV Infection in Adult and Pediatric Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Front Immunol* [Internet]. 5 déc 2017 [cité 18 mars 2024];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2017.01693/full>
65. Wong ME, Jaworowski A, Hearps AC. The HIV Reservoir in Monocytes and Macrophages. *Front Immunol*. 2019;10:1435.
66. Jackson C. GEN - Genetic Engineering and Biotechnology News. 2023 [cité 18 mars 2024]. Monocytes May Be a Stable Reservoir of HIV. Disponible sur: <https://www.genengnews.com/news/monocytes-may-be-a-stable-reservoir-of-hiv/>

67. Meyer AC, Njamnshi AK, Gisslen M, Price RW. Neuroimmunology of CNS HIV Infection: A Narrative Review. *Front Neurol* [Internet]. 14 juin 2022 [cité 18 mars 2024];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2022.843801/full>
68. Spudich S, González-Scarano F. HIV-1-Related Central Nervous System Disease: Current Issues in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Cold Spring Harb Perspect Med.* juin 2012;2(6):a007120.
69. Mechanisms underlying HIV-associated cognitive impairment and emerging therapies for its management | *Nature Reviews Neurology* [Internet]. [cité 18 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41582-023-00879-y>
70. Jadhav S, Nema V. HIV-Associated Neurotoxicity: The Interplay of Host and Viral Proteins. *Mediators Inflamm.* 25 août 2021;2021:1267041.
71. Wahl A, Al-Harhi L. HIV infection of non-classical cells in the brain. *Retrovirology.* 13 janv 2023;20(1):1.
72. Shi Y, Shu J, Liang Z, Yuan S, Tang SJ. Oligodendrocytes in HIV-associated pain pathogenesis. *Mol Pain.* 1 janv 2016;12:1744806916656845.
73. Liu H, Xu E, Liu J, Xiong H. Oligodendrocyte Injury and Pathogenesis of HIV-1-Associated Neurocognitive Disorders. *Brain Sci.* 22 juill 2016;6(3):23.
74. Tripathi A, Periyasamy P, Guo ML, Buch S. HIV Tat-mediated altered oligodendrocyte maturation involves autophagy-lysosomal dysfunction. *NeuroImmune Pharmacology and Therapeutics.* 1 juin 2023;2(2):139-51.
75. Kaalund SS, Johansen A, Fabricius K, Pakkenberg B. Untreated Patients Dying With AIDS Have Loss of Neocortical Neurons and Glia Cells. *Front Neurosci* [Internet]. 15 janv 2020 [cité 18 mars 2024];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2019.01398/full>
76. Liu X, Tang SJ. Pathogenic mechanisms of human immunodeficiency virus (HIV)-associated pain. *Mol Psychiatry.* sept 2023;28(9):3613-24.
77. Scutari R, Alteri C, Perno CF, Svicher V, Aquaro S. The Role of HIV Infection in Neurologic Injury. *Brain Sci.* 6 avr 2017;7(4):38.
78. Multiplication du VIH : définition - *docteurlic.com* [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.docteurlic.com/encyclopedie/multiplication-du-vih.aspx>
79. Cycle de réplication du VIH - Lumni | Enseignement [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: <https://enseignants.lumni.fr/fiche-image/67/cycle-de-replication-du-vih.html>

80. (3) (PDF) TIP47, un cofacteur cellulaire essentiel à l'incorporation des glycoprotéines d'enveloppe du VIH-1 dans la particule virale [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/publication/256460938\\_TIP47\\_un\\_cofacteur\\_cellulaire\\_essentiel\\_a\\_l%27incorporation\\_des\\_glycoproteines\\_d%27enveloppe\\_du\\_VIH-1\\_dans\\_la\\_particule\\_virale/figures?lo=1](https://www.researchgate.net/publication/256460938_TIP47_un_cofacteur_cellulaire_essentiel_a_l%27incorporation_des_glycoproteines_d%27enveloppe_du_VIH-1_dans_la_particule_virale/figures?lo=1)
81. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Figure: Cycle de vie simplifié du virus de l'immunodéficience humaine. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/multimedia/figure/cycle-de-vie-simplifi%C3%A9-du-virus-de-l'immunod%C3%A9ficience-humaine>
82. Diamond TL, Ngo W, Xu M, Goh SL, Rodriguez S, Lai MT, et al. Islatravir Has a High Barrier to Resistance and Exhibits a Differentiated Resistance Profile from Approved Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs). *Antimicrob Agents Chemother*. 21 juin 2022;66(6):e00133-22.
83. Guo LT, Adams RL, Wan H, Huston NC, Potapova O, Olson S, et al. Sequencing and Structure Probing of Long RNAs Using MarathonRT: A Next-Generation Reverse Transcriptase. *Journal of Molecular Biology*. 1 mai 2020;432(10):3338-52.
84. Francis AC, Marin M, Prellberg MJ, Palermino-Rowland K, Melikyan GB. HIV-1 Uncoating and Nuclear Import Precede the Completion of Reverse Transcription in Cell Lines and in Primary Macrophages. *Viruses*. nov 2020;12(11):1234.
85. Shen Q, Wu C, Freniere C, Tripler TN, Xiong Y. Nuclear Import of HIV-1. *Viruses*. 8 nov 2021;13(11):2242.
86. Rivière L, Darlix JL, Cimarelli A. Analysis of the Viral Elements Required in the Nuclear Import of HIV-1 DNA. *Journal of Virology*. 15 janv 2010;84(2):729-39.
87. Delelis O, Carayon K, Saïb A, Deprez E, Mouscadet JF. Integrase and integration: biochemical activities of HIV-1 integrase. *Retrovirology*. 17 déc 2008;5(1):114.
88. A point mutation in HIV-1 integrase redirects proviral integration into centromeric repeats | *Nature Communications* [Internet]. [cité 12 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-29097-8>
89. Going beyond Integration: The Emerging Role of HIV-1 Integrase in Virion Morphogenesis - PMC [Internet]. [cité 12 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7551943/>
90. Anderson EM, Maldarelli F. The role of integration and clonal expansion in HIV infection: live long and prosper. *Retrovirology*. 23 oct 2018;15(1):71.

91. La réplication du VIH dans la cellule cible [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/biotic/immuno/html/repvih.htm>
92. Rakotobe D. Étude de la fonction de la protéine cellulaire EED dans le cycle viral du virus VIH-1 [Internet] [These de doctorat]. Lyon 1; 2007 [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2007LYO10092>
93. Swanstrom R, Wills JW. Synthesis, Assembly, and Processing of Viral Proteins. In: Coffin JM, Hughes SH, Varmus HE, éditeurs. Retroviruses [Internet]. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1997 [cité 12 avr 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19456/>
94. Wang WH, Thitithyanont A, Wang SF. Synthesis, Assembly and Processing of Viral Proteins. *Viruses*. 27 juill 2022;14(8):1650.
95. Walsh D, Mohr I. Viral subversion of the host protein synthesis machinery. *Nat Rev Microbiol*. déc 2011;9(12):860-75.
96. Freed EO. HIV-1 assembly, release and maturation. *Nat Rev Microbiol*. août 2015;13(8):484-96.
97. Stratégies de Réplication des virus à ADN [Internet]. [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.microbiologybook.org/French-virology/virol-french3.htm>
98. Healthline [Internet]. 2021 [cité 13 avr 2024]. What is the HIV Life Cycle? Antiretroviral Drugs Target Stages. Disponible sur: <https://www.healthline.com/health/hiv-life-cycle>
99. Daw MA, Ahmed MO. Epidemiological characterization and geographic distribution of human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome infection in North African countries. *World J Virol*. 25 mars 2021;10(2):69-85.
100. Fiche d'information — Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida [Internet]. [cité 10 août 2022]. Disponible sur: <https://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet>
101. HIV data and statistics [Internet]. [cité 13 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/strategic-information/hiv-data-and-statistics>
102. Fiche d'information — Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida [Internet]. [cité 30 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet>
103. Programs NRC (US) and I of M (US) P on NE and BD, Normand J, Vlahov D, Moses LE. The Epidemiology of HIV and AIDS. In: Preventing HIV Transmission: The Role of Sterile Needles and Bleach [Internet]. National Academies Press (US); 1995 [cité 30 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK232349/>

104. Verywell Health [Internet]. [cité 13 avr 2024]. Global HIV Statistics: A Complete Geographical Breakdown. Disponible sur: <https://www.verywellhealth.com/global-hiv-statistics-a-complete-geographical-breakdown-5207609>
105. Masson E. EM-Consulte. [cité 30 janv 2024]. Épidémiologie moléculaire des rotavirus. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/190757/epidemiologie-moleculaire-des-rotavirus>
106. Gault E, Garbarg-Chenon A. Épidémiologie moléculaire des rotavirus. *Revue Française des Laboratoires*. 1 févr 2000;2000(320):55-62.
107. Deback C, Boutolleau D, Depienne C, Luyt CE, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A, et al. Utilization of Microsatellite Polymorphism for Differentiating Herpes Simplex Virus Type 1 Strains. *J Clin Microbiol*. mars 2009;47(3):533-40.
108. Renault T, Tchaleu G, Faury N, Moreau P, Segarra A, Barbosa-Solomieu V, et al. Genotyping of a microsatellite locus to differentiate clinical Ostreid herpesvirus 1 specimens. *Vet Res*. 2014;45(1):3.
109. IGBMC [Internet]. [cité 30 janv 2024]. RNA Diseases. Disponible sur: <https://www.igbmc.fr/en/recherche/teams/rna-diseases>
110. Les travaux de recherches / Génomique et épidémiologie des agents pathogènes émergents - Equipe 1 - UMR PVBMT [Internet]. [cité 30 janv 2024]. Disponible sur: <https://umr-pvbmt.cirad.fr/recherche/equipes-de-recherche/genomique-et-epidemiologie-des-agents-pathogenes-emergents-equipe-1/les-travaux-de-recherches>
111. Principaux repères sur le VIH/sida [Internet]. [cité 30 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
112. Foire aux questions : VIH et sida [Internet]. [cité 30 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.unaids.org/fr/frequently-asked-questions-about-hiv-and-aids>
113. Sida Info Service [Internet]. 2015 [cité 30 janv 2024]. Quels sont les modes de transmission du VIH ? Disponible sur: <https://www.sida-info-service.org/generalites-sur-la-transmission-du/>
114. Sidaction [Internet]. [cité 30 janv 2024]. Comment se transmet le VIH / sida ? Disponible sur: <https://www.sidaction.org/information/comment-se-transmet-le-vih-sida/>
115. CATIE - La source canadienne de renseignements sur le VIH et l'hépatite C [Internet]. 2021 [cité 30 janv 2024]. La transmission du VIH. Disponible sur: <https://www.catie.ca/fr/la-transmission-du-vih>

116. VIDAL [Internet]. [cité 30 janv 2024]. Les facteurs de risque pour le VIH/sida. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/sexualite-contraception/ist-vih-sida/facteurs-risque.html>
117. Transmission du Sida : vrais risques et idées fausses | Santé.fr [Internet]. 2016 [cité 30 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.filsantejeunes.com/transmission-du-sida-vrais-risques-et-idees-faussees-5625>
118. Canada A de la santé publique du. VIH et sida : Prévention et risques [Internet]. 2021 [cité 30 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/vih-et-sida/prevention-risques.html>
119. Khanyare SR. Actualités sur les traitements de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. [Internet] [Thesis]. 2010 [cité 10 août 2022]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/5335>
120. Challacombe SJ. Global inequalities in HIV infection. *Oral Diseases*. 2020;26(S1):16-21.
121. 9789240022232-eng.pdf [Internet]. [cité 13 avr 2024]. Disponible sur: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/340190/9789240022232-eng.pdf>
122. Myburgh D, Rabie H, Slogrove AL, Edson C, Cotton MF, Dramowski A. Horizontal HIV transmission to children of HIV-uninfected mothers: A case series and review of the global literature. *International Journal of Infectious Diseases*. 1 sept 2020;98:315-20.
123. Canada A de la santé publique du. VIH et sida : Symptômes et traitement [Internet]. 2020 [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/vih-et-sida.html>
124. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 30 janv 2024]. Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) - Infections. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/infections/infection-par-le-virus-de-l-immunod%C3%A9ficience-humaine-vih/infection-par-le-virus-de-l-immunod%C3%A9ficience-humaine-vih>
125. Symptômes et diagnostic de l'infection par le VIH [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/vih/principaux-symptomes-diagnostic>
126. Contributors WE. WebMD. [cité 13 avr 2024]. HIV Symptoms. Disponible sur: <https://www.webmd.com/hiv-aids/understanding-aids-hiv-symptoms>
127. Keita A. Prise en charge de l'infection par HIV-1 dans les pays en développement : aspects diagnostiques et évaluation immuno-virologique de l'efficacité thérapeutique dans

- le sang et les compartiments muqueux [Internet] [phdthesis]. Université de Lyon; 2018 [cité 10 août 2022]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02172061>
128. Poveda JD. VIH: outils biologiques, dépistage, suivi, et recommandations. *Bio trib mag.* 1 sept 2004;11(1):16-20.
  129. Fong Y, Markby J, Andreotti M, Beck I, Bourlet T, Brambilla D, et al. Diagnostic Accuracy of Dried Plasma Spot Specimens for HIV-1 Viral Load Testing: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 1 mars 2022;89(3):261.
  130. Kerschberger B, Ntshalintshali N, Mpala Q, Díaz Uribe PA, Maphalala G, Kalombola S, et al. Field Suitability and Diagnostic Accuracy of the Biocentric Open Real-Time PCR Platform for Dried Blood Spot–Based HIV Viral Load Quantification in Eswatini. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 1 sept 2019;82(1):96.
  131. Buttò S, Suligoï B, Fanales-Belasio E, Raimondo M. Laboratory diagnostics for HIV infection. *Ann Ist Super Sanita.* 2010;46(1):24-33.
  132. Pandori MW, Branson BM. 2010 HIV Diagnostics Conference. *Expert Rev Anti Infect Ther.* juin 2010;8(6):631-3.
  133. Guarner J. Human immunodeficiency virus: Diagnostic approach. *Semin Diagn Pathol.* juill 2017;34(4):318-24.
  134. Lignes directrices unifiées sur les services de dépistage du VIH, 2019 [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications-detail/978-92-4-155058-1>
  135. vih.org [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Tout sur les tests de dépistage rapide. Disponible sur: <https://vih.org/20090928/tout-sur-les-tests-de-depistage-rapide/>
  136. MURAKAWA GJ, ZAIA JA, SPALLONE PA, STEPHENS DA, KAPLAN BE, WALLACE RB, et al. Direct Detection of HIV-1 RNA from AIDS and ARC Patient Samples. *DNA.* mai 1988;7(4):287-95.
  137. Curtis KA, Rudolph DL, Owen SM. Rapid detection of HIV-1 by reverse-transcription, loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP). *J Virol Methods.* août 2008;151(2):264-70.
  138. Shahrajabian MH, Sun W. Various Techniques for Molecular and Rapid Detection of Infectious and Epidemic Diseases. *Letters in Organic Chemistry.* 1 sept 2023;20(9):779-801.
  139. Lefrère JJ, Mariotti M, Salpetrier J, Demange F, Wattel E, Rouger P, et al. Polymerase chain reaction (PCR) in various stages of HIV infection. Relationship to disease progression. *Nouv Rev Fr Hematol (1978).* 1991;33(3):245-9.

140. Kabir M, Zilouchian H, Caputi M, Asghar W. Advances in HIV diagnosis and monitoring. *Critical Reviews in Biotechnology*. 19 avr 2020;40.
141. Urdea MS, Wilber JC, Yeghiazarian T, Todd JA, Kern DG, Fong SJ, et al. Direct and quantitative detection of HIV-1 RNA in human plasma with a branched DNA signal amplification assay. *AIDS*. nov 1993;7 Suppl 2:S11-14.
142. Schochetman G, Sninsky JJ. Direct Detection of HIV Infection Using Nucleic Amplification Techniques. In: Schochetman G, George JR, éditeurs. *AIDS Testing: A Comprehensive Guide to Technical, Medical, Social, Legal, and Management Issues* [Internet]. New York, NY: Springer; 1994 [cité 11 mai 2024]. p. 141-69. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-1-4612-0867-9\\_8](https://doi.org/10.1007/978-1-4612-0867-9_8)
143. Lambrechts L, Cole B, Rutsaert S, Trypsteen W, Vandekerckhove L. Emerging PCR-Based Techniques to Study HIV-1 Reservoir Persistence. *Viruses*. févr 2020;12(2):149.
144. Ávila-Ríos S, Parkin N, Swanstrom R, Paredes R, Shafer R, Ji H, et al. Next-Generation Sequencing for HIV Drug Resistance Testing: Laboratory, Clinical, and Implementation Considerations. *Viruses*. juin 2020;12(6):617.
145. Zhou S, Swanstrom R. Fact and Fiction about 1%: Next Generation Sequencing and the Detection of Minor Drug Resistant Variants in HIV-1 Populations with and without Unique Molecular Identifiers. *Viruses*. août 2020;12(8):850.
146. Manyana S, Gounder L, Pillay M, Manasa J, Naidoo K, Chimukangara B. HIV-1 Drug Resistance Genotyping in Resource Limited Settings: Current and Future Perspectives in Sequencing Technologies. *Viruses*. juin 2021;13(6):1125.
147. Lhossein T. Séquençage du VIH : apport du NGS en routine et comparaison avec la méthode Sanger. 27 oct 2021;103.
148. Parkin NT, Avila-Rios S, Bibby DF, Brumme CJ, Eshleman SH, Harrigan PR, et al. Multi-Laboratory Comparison of Next-Generation to Sanger-Based Sequencing for HIV-1 Drug Resistance Genotyping. *Viruses*. juill 2020;12(7):694.
149. Sidhu G, Schuster L, Liu L, Tamashiro R, Li E, Langae T, et al. A single variant sequencing method for sensitive and quantitative detection of HIV-1 minority variants. *Sci Rep*. 18 mai 2020;10(1):8185.
150. Pereira V, Santangelo R, Børsting C, Tvedebrink T, Almeida APF, Carvalho EF, et al. Evaluation of the Precision of Ancestry Inferences in South American Admixed Populations. *Front Genet* [Internet]. 21 août 2020 [cité 11 mai 2024];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/genetics/articles/10.3389/fgene.2020.00966/full>

151. Korunes KL, Goldberg A. Human genetic admixture. *PLOS Genetics*. 11 mars 2021;17(3):e1009374.
152. Skov V. Next Generation Sequencing in MPNs. Lessons from the Past and Prospects for Use as Predictors of Prognosis and Treatment Responses. *Cancers*. août 2020;12(8):2194.
153. Xiao T, Zhou W. The third generation sequencing: the advanced approach to genetic diseases. *Transl Pediatr*. avr 2020;9(2):163-73.
154. Zhong Y, Xu F, Wu J, Schubert J, Li MM. Application of Next Generation Sequencing in Laboratory Medicine. *Ann Lab Med*. janv 2021;41(1):25-43.
155. A REVIEW ON: HIV AIDS | Indian Journal of Pharmaceutical and Biological Res [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: <https://journals.indexcopernicus.com/search/article?articleId=2565051>
156. Zulfiqar HF, Javed A, Sumbal, Afroze B, Ali Q, Akbar K, et al. HIV Diagnosis and Treatment through Advanced Technologies. *Frontiers in Public Health* [Internet]. 2017 [cité 31 janv 2024];5. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2017.00032>
157. Lihana RW, Khamadi SA, Lubano K, Lwembe R, Kiptoo MK, Lagat N, et al. HIV type 1 subtype diversity and drug resistance among HIV type 1-infected Kenyan patients initiating antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. déc 2009;25(12):1211-7.
158. Montaner JSG, Mellors JW. Antiretroviral Therapy for Previously Treated Patients. *New England Journal of Medicine*. 9 août 2001;345(6):452-5.
159. Ledergerber B, Egger M, Opravil M, Teienti A, Hirschel B, Battegay M, et al. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *The Lancet*. 13 mars 1999;353(9156):863-8.
160. Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Thompson MA, Sax PE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2020 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 27 oct 2020;324(16):1651-69.
161. Gokarn A, Narkhede MG, Pardeshi GS, Doibale MK. Adherence to antiretroviral therapy. *J Assoc Physicians India*. déc 2012;60:16-20.
162. Hogg RS, Heath KV, Yip B, Craib KJP, O'Shaughnessy MV, Schechter MT, et al. Improved Survival Among HIV-Infected Individuals Following Initiation of Antiretroviral Therapy. *JAMA*. 11 févr 1998;279(6):450-4.
163. Reyskens KMSE, Essop MF. HIV protease inhibitors and onset of cardiovascular diseases: A central role for oxidative stress and dysregulation of the ubiquitin–proteasome

- system. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 1 févr 2014;1842(2):256-68.
164. Mugenyi P. Highly active antiretroviral therapy. *BMJ*. 13 nov 2004;329(7475):1118-9.
165. Li G, Jing X, Zhang P, De Clercq E. Antiviral Classification. *Encyclopedia of Virology*. 2021;121-30.
166. FDA-Approved HIV Medicines | NIH [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/fda-approved-hiv-medicines>
167. Cilento ME, Kirby KA, Sarafianos SG. Avoiding Drug Resistance in HIV Reverse Transcriptase. *Chem Rev*. 24 mars 2021;121(6):3271-96.
168. Ha B, Larsen KP, Zhang J, Fu Z, Montabana E, Jackson LN, et al. High-resolution view of HIV-1 reverse transcriptase initiation complexes and inhibition by NNRTI drugs. *Nat Commun*. 4 mai 2021;12(1):2500.
169. Yoshida Y, Honma M, Kimura Y, Abe H. Structure, Synthesis and Inhibition Mechanism of Nucleoside Analogues as HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs). *ChemMedChem*. 3 mars 2021;16(5):743-66.
170. Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors ~ ViralZone [Internet]. [cité 25 mai 2024]. Disponible sur: <https://viralzone.expasy.org/5136>
171. Mounzer K, Brunet L, Fusco JS, McNicholl IR, Diaz Cuervo H, Sension M, et al. Advanced HIV Infection in Treatment-Naïve Individuals: Effectiveness and Persistence of Recommended 3-Drug Regimens. *Open Forum Infectious Diseases*. 1 mars 2022;9(3):ofac018.
172. Vanangamudi M, Kurup S, Namasivayam V. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs): a brief overview of clinically approved drugs and combination regimens. *Current Opinion in Pharmacology*. 1 oct 2020;54:179-87.
173. for the PROPHET study group of dagnae e.V., Bickel M, Hoffmann C, Wolf E, Baumgarten A, Wyen C, et al. High effectiveness of recommended first-line antiretroviral therapies in Germany: a nationwide, prospective cohort study. *Infection*. juin 2020;48(3):453-61.
174. NRTIs: Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors [Internet]. [cité 13 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.healthline.com/health/hiv-aids/nucleoside-nucleotide-reverse-transcriptase-inhibitors>
175. Holec AD, Mandal S, Prathipati PK, Destache CJ. Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors: A Thorough Review, Present Status and Future Perspective as HIV Therapeutics. *Curr HIV Res*. 2017;15(6):411-21.

176. Abadie RB, Brown EM, Campbell JR, Alvarez IA, Allampalli V, Ahmadzadeh S, et al. Incidence and Risks of HIV Infection, Medication Options, and Adverse Effects in Accidental Needle Stick Injuries: A Narrative Review. *Cureus* [Internet]. 2 janv 2024 [cité 13 avr 2024]; Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/213341-incidence-and-risks-of-hiv-infection-medication-options-and-adverse-effects-in-accidental-needle-stick-injuries-a-narrative-review>
177. Wang Y, Wang X, Xiong Y, Kaushik A, Junaid M, Khan A, et al. New Strategy for Identifying Potential Natural HIV-1 Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors Against Drug-Resistance: an in silico study. *Journal of biomolecular Structure & Dynamics*. 9 août 2019;
178. Deng C, Yan H, Wang J, Liu K, Liu B shan, Shi Y min. Current scenario on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (2018-present). *Arabian Journal of Chemistry*. 1 déc 2022;15(12):104378.
179. Sharma R, Kumar G, Saini P, Tuli H, Sood S. Drug design strategies using non nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI): current challenges and future perspectives. In 2014 [cité 25 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Drug-design-strategies-using-non-nucleoside-reverse-Sharma-Kumar/7915f725941cf85ca06ef106d475c9ff73833738>
180. Zhong M, Li M, Qi M, Su Y, Yu N, Lv R, et al. A retrospective clinical study of dolutegravir- versus efavirenz-based regimen in treatment-naïve patients with advanced HIV infection in Nanjing, China. *Front Immunol* [Internet]. 9 janv 2023 [cité 13 avr 2024];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.1033098/full>
181. Nduaguba S, Okoh C, Barner J, Ford K, Wilson J, Lawson K, et al. Efavirenz versus Protease Inhibitors in Patients with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aids Reviews*. 7 juin 2021;23.
182. Cutrell J, Jodlowski T, Bedimo R. The management of treatment-experienced HIV patients (including virologic failure and switches). *Therapeutic Advances in Infection*. 1 janv 2020;7:2049936120901395.
183. Efavirenz Oral: Uses, Side Effects, Interactions, Pictures, Warnings & Dosing - WebMD [Internet]. [cité 14 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.webmd.com/drugs/2/drug-16569/efavirenz-oral/details>

184. Efavirenz, Lamivudine, and Tenofovir: MedlinePlus Drug Information [Internet]. [cité 14 avr 2024]. Disponible sur: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a618028.html>
185. Yee J, Preuss CV. Efavirenz. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 23 nov 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542316/>
186. Wiesner A, Skrońska M, Gawlik G, Marcinkowska M, Zagrodzki P, Paško P. Interactions of Antiretroviral Drugs with Food, Beverages, Dietary Supplements, and Alcohol: A Systematic Review and Meta-analyses. *AIDS Behav.* 1 mai 2023;27(5):1441-68.
187. Paul A, Anandabaskar N, Mathaiyan J, Raj GM, éditeurs. Introduction to Basics of Pharmacology and Toxicology: Volume 2 : Essentials of Systemic Pharmacology : From Principles to Practice [Internet]. Singapore: Springer Nature; 2021 [cité 13 avr 2024]. Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/978-981-33-6009-9>
188. Priyadharsini R. Antiviral Drugs. In: Paul A, Anandabaskar N, Mathaiyan J, Raj GM, éditeurs. Introduction to Basics of Pharmacology and Toxicology: Volume 2 : Essentials of Systemic Pharmacology : From Principles to Practice [Internet]. Singapore: Springer Nature; 2021 [cité 13 avr 2024]. p. 927-57. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-981-33-6009-9\\_58](https://doi.org/10.1007/978-981-33-6009-9_58)
189. Annan A, Raiss N, Lemrabet S, Elomari N, Elmir EH, Filali-Maltouf A, et al. Proposal of pharmacophore model for HIV reverse transcriptase inhibitors: Combined mutational effect analysis, molecular dynamics, molecular docking and pharmacophore modeling study. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2024;38:3946320241231465.
190. McDonagh EM, Lau JL, Alvarellós M, Altman RB, Klein TE. PharmGKB Summary: Efavirenz Pathway, Pharmacokinetics (PK). *Pharmacogenet Genomics.* juill 2015;25(7):363-76.
191. Ekollo Mbangé A, Malick Diouara AA, Diop-Ndiaye H, Diaw Diouf NA, Ngom-Nguyé NF, Ndiaye Touré K, et al. High HIV-1 Virological Failure and Drug Resistance among Adult Patients Receiving First-Line ART for At least 12 Months at a Decentralized Urban HIV Clinic Setting in Senegal before the Test-and-Treat. *Infect Dis (Auckl).* 1 janv 2021;14:11786337211014503.
192. Beck IA, Levine M, McGrath CJ, Bii S, Milne RS, Kingoo JM, et al. Pre-treatment HIV-drug resistance associated with virologic outcome of first-line NNRTI-antiretroviral therapy: A cohort study in Kenya. *eClinicalMedicine* [Internet]. 1 janv 2020 [cité 24 févr 2024];18. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(19\)30244-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(19)30244-5/fulltext)

193. PharmGKB [Internet]. [cité 26 mai 2024]. nevirapine. Disponible sur: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA450616>
194. Page M, Taylor S. Antiretroviral pharmacology and drug–drug interactions. *Medicine*. 1 avr 2022;50(4):220-7.
195. Jenner E. Etravirine is a Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor for HIV Research [Internet]. *Immune System Research*. 2024 [cité 26 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.immune-system-research.com/2024/02/01/etravirine-is-a-non-nucleoside-reverse-transcriptase-inhibitor-for-hiv-research/>
196. Atta-ur-Rahman. *Frontiers in Clinical Drug Research - HIV: Volume 5*. Bentham Science Publishers; 2021. 222 p.
197. Zhang T, Yang J, Zhou Z, Fu Z, Cherukupalli S, Kang D, et al. The development of an effective synthetic route of rilpivirine. *BMC Chemistry*. 1 avr 2021;15(1):22.
198. Moranguinho I, Taveira N, Bártoło I. Antiretroviral Treatment of HIV-2 Infection: Available Drugs, Resistance Pathways, and Promising New Compounds. *International Journal of Molecular Sciences*. janv 2023;24(6):5905.
199. PubChem. Delavirdine [Internet]. [cité 26 mai 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5625>
200. Hughes PJ, Cretton-Scott E, Teague A, Wensel TM. Protease Inhibitors for Patients With HIV-1 Infection. *P T*. juin 2011;36(6):332-45.
201. Cleveland Clinic [Internet]. [cité 14 avr 2024]. Protease inhibitors. Disponible sur: <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/24937-protease-inhibitors>
202. Protease Inhibitor (PI) | NIH [Internet]. [cité 14 avr 2024]. Disponible sur: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/glossary/protease-inhibitor-pi>
203. Lv Z, Chu Y, Wang Y. HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity. *HIV AIDS (Auckl)*. 8 avr 2015;7:95-104.
204. Hajimahdi Z, Zarghi A. Progress in HIV-1 Integrase Inhibitors: A Review of their Chemical Structure Diversity. *Iran J Pharm Res*. 2016;15(4):595-628.
205. Integrase Inhibitors for HIV: What to Know [Internet]. [cité 14 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.webmd.com/hiv-aids/hiv-integrase-inhibitors>
206. A clinical review of HIV integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) for the prevention and treatment of HIV-1 infection | *Retrovirology* | Full Text [Internet]. [cité 14 avr 2024]. Disponible sur: <https://retrovirology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12977-022-00608-1>

207. Peng Y, Zong Y, Wang D, Chen J, Chen ZS, Peng F, et al. Current drugs for HIV-1: from challenges to potential in HIV/AIDS. *Front Pharmacol* [Internet]. 26 oct 2023 [cité 26 mai 2024];14. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2023.1294966/full>
208. Eggink D, Bontjer I, de Taeye SW, Langedijk JPM, Berkhout B, Sanders RW. HIV-1 anchor inhibitors and membrane fusion inhibitors target distinct but overlapping steps in virus entry. *J Biol Chem*. 12 avr 2019;294(15):5736-46.
209. Esté JA, Telenti A. HIV entry inhibitors. *The Lancet*. 7 juill 2007;370(9581):81-8.
210. Kuritzkes DR. HIV-1 Entry Inhibitors: An Overview. *Curr Opin HIV AIDS*. mars 2009;4(2):82-7.
211. What to Start: Choosing an HIV Treatment Regimen | NIH [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/what-start-choosing-hiv-treatment-regimen>
212. Kumi Smith M, Jewell BL, Hallett TB, Cohen MS. Treatment of HIV for the Prevention of Transmission in Discordant Couples and at the Population Level. In: Zhang L, Lewin SR, éditeurs. *HIV Vaccines and Cure : The Path Towards Finding an Effective Cure and Vaccine* [Internet]. Singapore: Springer; 2018 [cité 31 janv 2024]. p. 125-62. (Advances in Experimental Medicine and Biology). Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-981-13-0484-2\\_6](https://doi.org/10.1007/978-981-13-0484-2_6)
213. Sidaction [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Vaccin & VIH. Disponible sur: <https://www.sidaction.org/combat/soutien-a-la-recherche/vaccin-vih/>
214. Zhang L, Lewin SR, éditeurs. *HIV Vaccines and Cure: The Path Towards Finding an Effective Cure and Vaccine* [Internet]. Singapore: Springer; 2018 [cité 31 janv 2024]. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1075). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-981-13-0484-2>
215. Stephenson KE, Wagh K, Korber B, Barouch DH. Vaccines and Broadly Neutralizing Antibodies for HIV-1 Prevention. *Annu Rev Immunol*. 26 avr 2020;38:673-703.
216. Pyra M, Kline J, Taylor O, Rusie L, Schafer T, Motley D, et al. Changes in HIV Prevention and Sexual Experiences During the COVID-19 Pandemic: A Mixed-Methods Study. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 1 oct 2023;94(2):143.
217. Mathur S, Mahapatra B, Mishra R, Heck CJ, Mbizvo M. Which Intervention Synergies Maximize AGYW's HIV Outcomes? A Classification and Regression Tree Analysis of

- Layered HIV Prevention Programming. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 1 déc 2023;94(4):317.
218. Approaches to preventative and therapeutic HIV vaccines - PubMed [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26985884/>
219. Overton ET. An overview of vaccinations in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*. août 2007;4(3):105-13.
220. Pillay D, Zambon M. Antiviral drug resistance. *BMJ*. 5 sept 1998;317(7159):660-2.
221. Lok ASF. How to diagnose and treat hepatitis B virus antiviral drug resistance in the liver transplant setting. *Liver Transpl*. oct 2008;14 Suppl 2:S8-14.
222. Strasfeld L, Chou S. Antiviral Drug Resistance: Mechanisms and Clinical Implications. *Infectious Disease Clinics*. 1 juin 2010;24(2):413-37.
223. Locarnini S, Warner N. Major causes of antiviral drug resistance and implications for treatment of hepatitis B virus monoinfection and coinfection with HIV. *Antivir Ther*. 2007;12 Suppl 3:H15-23.
224. Vere Hodge A, Field HJ. 13 - General Mechanisms of Antiviral Resistance. In: Tibayrenc M, éditeur. *Genetics and Evolution of Infectious Disease* [Internet]. London: Elsevier; 2011 [cité 31 janv 2024]. p. 339-62. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123848901000133>
225. Lampejo T. Influenza and antiviral resistance: an overview. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1 juill 2020;39(7):1201-8.
226. Menéndez-Arias L, Richman DD. Editorial overview: Antivirals and resistance: Advances and challenges ahead. *Curr Opin Virol*. oct 2014;8:iv-vii.
227. Influenza Antiviral Drug Resistance | CDC [Internet]. 2023 [cité 24 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/flu/treatment/antiviralresistance.htm>
228. Pomerantz RJ. Primary HIV-1 Resistance A New Phase in the Epidemic? *JAMA*. 22 sept 1999;282(12):1177-9.
229. Chauhan CK, Lakshmi PVM, Sagar V, Sharma A, Arora SK, Kumar R. Primary HIV Drug Resistance among Recently Infected Cases of HIV in North-West India. *AIDS Res Treat*. 27 févr 2019;2019:1525646.
230. Cleveland Clinic [Internet]. [cité 24 févr 2024]. Antiviral Resistance: Antivirals, Antimicrobial Resistance, HIV. Disponible sur: <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/23217-antiviral-resistance>
231. Vere Hodge A, Field HJ. General Mechanisms of Antiviral Resistance. *Genetics and Evolution of Infectious Disease*. 2011;339-62.

232. Sherwood ER, Burelbach KR, McBride MA, Stothers CL, Owen AM, Hernandez A, et al. Innate Immune Memory and the Host Response to Infection. *The Journal of Immunology*. 15 févr 2022;208(4):785-92.
233. Guerra T, Schilling S, Hake K, Gorzolka K, Sylvester FP, Conrads B, et al. Calcium-dependent protein kinase 5 links calcium signaling with N-hydroxy-L-pipecolic acid- and SARD1-dependent immune memory in systemic acquired resistance. *New Phytologist*. 2020;225(1):310-25.
234. Sharrock J, Sun JC. Innate Immunological Memory: From Plants to Animals. *Curr Opin Immunol*. févr 2020;62:69-78.
235. Abushaheen MA, Muzaaheed, Fatani AJ, Alosaimi M, Mansy W, George M, et al. Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. *Disease-a-Month*. 1 juin 2020;66(6):100971.
236. NATLEX - - [Internet]. [cité 24 févr 2024]. Disponible sur: [https://natlex.ilo.org/dyn/natlex2/r/natlex/fe/details?p3\\_isn=](https://natlex.ilo.org/dyn/natlex2/r/natlex/fe/details?p3_isn=)
237. Fatima MS, Halima MT. Risque d'infection lors d'une transfusion sanguine chez les hémodialysés dans l'hôpital Ibn Sina d'Adrar.
238. Infections-pharmacorÃ©sistantes-une-urgence-majeure-pour-la-santÃ©-des-enfants-dans-le-monde-2023.pdf [Internet]. [cité 24 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.unicef.org/media/148541/file/Infections-pharmacor%C3%83%C2%A9sistantes-une-urgence-majeure-pour-la-sant%C3%83%C2%A9-des-enfants-dans-le-monde-2023.pdf>
239. Turcotte PI. Effet de la production thymique sur l'homéostasie du réservoir du VIH-1 chez des individus recevant une trithérapie antirétrovirale.
240. Bayader\_Annabi\_2019\_memoire.pdf [Internet]. [cité 24 févr 2024]. Disponible sur: [https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/23668/Bayader\\_Annabi\\_2019\\_memoire.pdf?sequence=2](https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/23668/Bayader_Annabi_2019_memoire.pdf?sequence=2)
241. Palich R. Impact de la résistance virale acquise dans le passé sur les stratégies antirétrovirales actuelles.
242. Coudert P. Les médicaments de l'infection par le VIH. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 sept 2022;61(618):32-5.
243. Kafando A. Caractérisation moléculaire et phylogénétique de l'enveloppe du VIH-1 transmis/fondateur.
244. Ray LFL. Impact de l'hôte sur le risque d'émergence de résistance à la bédaquiline chez *Mycobacterium tuberculosis*.

245. Gelé T. Cartographie de la diffusion tissulaire du ténofovir, de l'emtricitabine et du dolutégravir chez deux modèles animaux, la souris et le macaque cynomolgus.
246. Todesco E. Etude des variants résistants minoritaires aux antirétroviraux: impact sur la réponse virologique au traitement.
247. Résistance du VIH aux antirétroviraux - Conséquences pour les pays à faibles revenus | médecine/sciences [Internet]. [cité 24 févr 2024]. Disponible sur: [https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full\\_html/2004/08/medsci20042010p882/medsci20042010p882.html](https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2004/08/medsci20042010p882/medsci20042010p882.html)
248. Chamberland A. Effet de l'initiation du traitement antirétroviral sur la diversité virale du VIH. 7 janv 2010 [cité 24 févr 2024]; Disponible sur: <https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/handle/1866/3470>
249. Paydary K, Khaghani P, Emamzadeh-Fard S, Alinaghi SAS, Baesi K. The emergence of drug resistant HIV variants and novel anti-retroviral therapy. *Asian Pac J Trop Biomed.* juill 2013;3(7):515-22.
250. Doualla-Bell F, Turner D, Loemba H, Petrella M, Brenner B, Wainberg M. Résistance du VIH aux antirétroviraux: conséquences pour les pays à faibles revenus. *ms.* 2004;20(10):882-6.
251. Raymond S, Piffaut M, Bigot J, Cazabat M, Montes B, Bertrand K, et al. Sexual transmission of an extensively drug-resistant HIV-1 strain. *The Lancet HIV.* août 2020;7(8):e529-30.
252. Zdanowicz MM. The Pharmacology of HIV Drug Resistance. *Am J Pharm Educ.* 15 oct 2006;70(5):100.
253. Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection | NEJM [Internet]. [cité 24 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1902493>
254. Segal-Maurer S, DeJesus E, Stellbrink HJ, Castagna A, Richmond GJ, Sinclair GI, et al. Capsid Inhibition with Lenacapavir in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *New England Journal of Medicine.* 12 mai 2022;386(19):1793-803.
255. Link JO, Rhee MS, Tse WC, Zheng J, Somoza JR, Rowe W, et al. Clinical targeting of HIV capsid protein with a long-acting small molecule. *Nature.* août 2020;584(7822):614-8.
256. Temereanca A, Ruta S. Strategies to overcome HIV drug resistance-current and future perspectives. *Front Microbiol* [Internet]. 16 févr 2023 [cité 26 mai 2024];14. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2023.1133407/fu>

257. Bekker LG, Beyrer C, Mgodhi N, Lewin SR, Delany-Moretlwe S, Taiwo B, et al. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers*. 17 août 2023;9(1):1-21.
258. Mechanisms of HIV Drug Resistance [Internet]. [cité 24 févr 2024]. Disponible sur: [https://www.prn.org/index.php/management/article/hiv\\_drug\\_resistance\\_mechanisms\\_277](https://www.prn.org/index.php/management/article/hiv_drug_resistance_mechanisms_277)
259. Redefining therapeutic success in HIV patients: an expert view | *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* | Oxford Academic [Internet]. [cité 24 févr 2024]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jac/article/76/10/2501/6291134>
260. Larder B. Mechanisms of HIV-1 drug resistance. *AIDS*. 2001;15:S27.
261. Fact Sheet: HIV Drug Resistance [Internet]. [cité 17 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-drug-resistance>
262. Crowell TA, Danboise B, Parikh A, Esber A, Dear N, Coakley P, et al. Pretreatment and Acquired Antiretroviral Drug Resistance Among Persons Living With HIV in Four African Countries. *Clinical Infectious Diseases*. 1 oct 2021;73(7):e2311-22.
263. Foka FET, Mufhandu HT. Current ARTs, Virologic Failure, and Implications for AIDS Management: A Systematic Review. *Viruses*. août 2023;15(8):1732.
264. Yeo JY, Goh GR, Su CTT, Gan SKE. The Determination of HIV-1 RT Mutation Rate, Its Possible Allosteric Effects, and Its Implications on Drug Resistance. *Viruses*. 9 mars 2020;12(3):297.
265. Yeo JY, Koh DWS, Yap P, Goh GR, Gan SKE. Spontaneous Mutations in HIV-1 Gag, Protease, RT p66 in the First Replication Cycle and How They Appear: Insights from an In Vitro Assay on Mutation Rates and Types. *Int J Mol Sci*. 31 déc 2020;22(1):370.
266. Wensing AM, Calvez V, Ceccherini-Silberstein F, Charpentier C, Günthard HF, Paredes R, et al. 2022 Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. *Top Antivir Med*. 1 oct 2022;30(4):559-74.
267. Johnson MM, Jones CE, Clark DN. The Effect of Treatment-Associated Mutations on HIV Replication and Transmission Cycles. *Viruses*. 30 déc 2022;15(1):107.
268. Tables of Rules [Internet]. [cité 14 avr 2024]. Disponible sur: <https://hivfrenchresistance.org/hiv-french-resistance-tables-of-rules/>
269. Rodés B, Holguín A, Soriano V, Dourana M, Mansinho K, Antunes F, et al. Emergence of Drug Resistance Mutations in Human Immunodeficiency Virus Type 2-Infected Subjects Undergoing Antiretroviral Therapy. *J Clin Microbiol*. avr 2000;38(4):1370-4.
270. Domingo E, García-Crespo C, Lobo-Vega R, Perales C. Mutation Rates, Mutation Frequencies, and Proofreading-Repair Activities in RNA Virus Genetics. *Viruses*. 21 sept 2021;13(9):1882.

271. Thirumalai S, Seshadri R, Yuzbasi S. Spectral solutions of fractional differential equations modelling combined drug therapy for HIV infection. *Chaos, Solitons & Fractals*. 1 oct 2021;151:111234.
272. Santos-Lopez A, Marshall CW, Haas AL, Turner C, Rasero J, Cooper VS. The roles of history, chance, and natural selection in the evolution of antibiotic resistance. *eLife*. 25 août 2021;10:e70676.
273. Impact of the HIV-1 genetic background and HIV-1 population size on the evolution of raltegravir resistance | *Retrovirology* | Full Text [Internet]. [cité 24 févr 2024]. Disponible sur: <https://retrovirology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12977-017-0384-z>
274. McLaren PJ, Fellay J. HIV-1 and human genetic variation. *Nat Rev Genet*. oct 2021;22(10):645-57.
275. Seoighe C, Ketwaroo F, Pillay V, Scheffler K, Wood N, Duffet R, et al. A Model of Directional Selection Applied to the Evolution of Drug Resistance in HIV-1. *Molecular Biology and Evolution*. 1 avr 2007;24(4):1025-31.
276. Pecori R, Di Giorgio S, Paulo Lorenzo J, Nina Papavasiliou F. Functions and consequences of AID/APOBEC-mediated DNA and RNA deamination. *Nat Rev Genet*. août 2022;23(8):505-18.
277. Dey S, Fan C, Gothelf KV, Li J, Lin C, Liu L, et al. DNA origami [Internet]. arXiv e-prints. 2021 [cité 24 févr 2024]. Disponible sur: <https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2021arXiv210415016D>
278. Rajabasadi F, Schwarz L, Medina-Sánchez M, Schmidt OG. 3D and 4D lithography of untethered microrobots. *Progress in Materials Science*. 1 juill 2021;120:100808.
279. Yashvardhini N, Jha DK, Bhattacharya S. Identification and characterization of mutations in the SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase as a promising antiviral therapeutic target. *Arch Microbiol*. 1 nov 2021;203(9):5463-73.
280. Gong P. Within and Beyond the Nucleotide Addition Cycle of Viral RNA-dependent RNA Polymerases. *Frontiers in Molecular Biosciences* [Internet]. 2022 [cité 24 févr 2024];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmolb.2021.822218>
281. Barik S. Inhibition of Viral RNA-Dependent RNA Polymerases by Nucleoside Inhibitors: An Illustration of the Unity and Diversity of Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*. janv 2022;23(20):12649.
282. *Viruses* | Special Issue : Viral Enzyme Inhibitors: Structure and Dynamics [Internet]. [cité 24 févr 2024]. Disponible sur: [https://www.mdpi.com/journal/viruses/special\\_issues/242528WT9U](https://www.mdpi.com/journal/viruses/special_issues/242528WT9U)

283. Rai KR, Shrestha P, Yang B, Chen Y, Liu S, Maarouf M, et al. Acute Infection of Viral Pathogens and Their Innate Immune Escape. *Frontiers in Microbiology* [Internet]. 2021 [cité 24 févr 2024];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2021.672026>
284. Quarleri J, Cevallos C, Delpino MV. Chapter One - Apoptosis in infectious diseases as a mechanism of immune evasion and survival. In: Donev R, éditeur. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology* [Internet]. Academic Press; 2021 [cité 24 févr 2024]. p. 1-24. (Apoptosis in Health and Disease - Part A; vol. 125). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876162321000110>
285. Alcamí J. Advances in the immunopathogenesis of hiv infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1 oct 2004;22(8):486-95.
286. Mashiba M, Collins KL. Molecular Mechanisms of HIV Immune Evasion of the Innate Immune Response in Myeloid Cells. *Viruses*. janv 2013;5(1):1-14.
287. Benaroch P, Le Gall S. Stratégies d'échappement au système immunitaire du VIH. *Med Sci (Paris)*. 1999;15(8-9):950.
288. Blondin-Ladrie L. Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maîtrise en Microbiologie et Immunologie.
289. ActionTraitements. Actions Traitements, association de patients VIH et co-infections. 2019 [cité 24 févr 2024]. Le virus VIH capable de se « camoufler » pour échapper au système immunitaire. Disponible sur: <https://actions-traitements.org/virus-vih-capable-de-se-camoufler-echapper-systeme-immunitaire/>
290. Persistance du VIH et réservoirs viraux | vih.org [Internet]. [cité 24 févr 2024]. Disponible sur: <https://vih.org/20101129/persistance-du-vih-et-reservoirs-viraux/>
291. Ba S, Dia-Badiane NM, Hawes SE, Deguenonvo LF, Sall F, Ndour CT, et al. Infection à VIH-2 au Sénégal: échecs virologiques et résistances aux antirétroviraux (ARV). *Pan Afr Med J*. 18 juill 2019;33:222.
292. Poizot-Martin I. Infection par le VIH : effets délétères d'une réplication virale sous traitement. *Antibiotiques*. 1 mai 2008;10(2):73-80.
293. Dufour C. Caractérisation génotypique des réservoirs viraux qui persistent chez les personnes vivant avec le VIH sous traitement antirétroviral. 20 déc 2023 [cité 24 févr 2024]; Disponible sur: <https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/handle/1866/32448>
294. Marie Ferré V, Brousseau J, Charpentier C, Péré H. Nouveaux marqueurs développés pour le dépistage des cancers liés aux HPV. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 janv 2024;2024(558):46-58.

295. Michel ML. 7 Réponses immunes et immunopathogénèse au cours des hépatites B aiguës et chroniques. In: 7 Réponses immunes et immunopathogénèse au cours des hépatites B aiguës et chroniques [Internet]. EDP Sciences; 2009 [cité 24 févr 2024]. p. 113-28. Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1051/978-2-84254-223-8.c010/pdf?licenseType=restricted>
296. Gonzalez JP. One Health. 2023.
297. Gonzalez JP, Debia M, Dufumier M, Giraudoux P, Fougeroux A, Saluzzo JF, et al. Chapitre 3. Une seule santé. In: Environnement et santé publique [Internet]. Rennes: Presses de l'EHESP; 2023 [cité 24 févr 2024]. p. 89-112. (Références Santé Social). Disponible sur: <https://www.cairn.info/environnement-et-sante-publique--9782810910076-p-89.htm>
298. Chang C, éditeur. Contents. In: Allergic and Immunologic Diseases [Internet]. Academic Press; 2022. p. vii-xli. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323950619000606>
299. Darazi PE. Caractérisation de complexes d'inhibiteurs à visée thérapeutique avec des métalloprotéines: cas de l'intégrase du VIH-1.
300. Softic L. Caractérisation de l'activité anti-zika et anti-coronavirus d'une nouvelle classe de petites molécules à large spectre antiviral, inhibitrices des cyclophilines.
301. Martin A. Développement de nouvelles approches antivirales du virus de l'hépatite C basées sur l'utilisation d'interférons alpha variants et d'antisens de type Peptide Nucleic Acids.
302. de Fourchambault EM. Étude de l'interaction entre les peroxyosomes et le virus de l'hépatite C.
303. 2022ULILE183.pdf [Internet]. [cité 24 févr 2024]. Disponible sur: [https://pepitedepot.univ-lille.fr/LIBRE/Th\\_Pharma/2022/2022ULILE183.pdf](https://pepitedepot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Pharma/2022/2022ULILE183.pdf)
304. Bottemanne H, Arnould A, Najjar A, Delaigue F, Serresse L, Joly L, et al. Combinaison de la kétamine et de l'eskétamine avec la thérapie d'exposition avec prévention de la réponse (EPR) dans le trouble obsessionnel-compulsif. *L'Encéphale*. 1 juin 2023;49(3):304-11.
305. Barbiery A, Marigny C, Cohen R, Arnal S, Assaraf R, Bergoin E, et al. Cellules souches hématopoïétiques génétiquement modifiées pour la guérison du VIH chez les patients atteints d'un lymphome VIH-induit et éligibles à l'autogreffe.
306. Malika A, Ismail D. Analyse in silico et in vitro dans des molécules hétérocycliques bioactives, appliquée à la conception de médicaments.
307. Polycopie des Travaux Pratiques de Modélisation Moléculaire. 2021;

308. Hassina K, Sara K, Amel K, Chahinaz L. PLACE DE LA MODELISATION MOLECULAIRE DANS LE DOMAINE PHARMACEUTIQUE, ETUDE PAR DOCKING MOLECULAIRE DE DEUX NOUVELLES SERIES ANTIFONGIQUES.
309. Introduction générale.
310. Barbosa JAF. Étude de l'interactome et identification de nouvelles cibles de la protéine virale Vpr du VIH-.
311. Mostefa MA, Kamel MA, Yahia MD, Abdelaali MM. Conception d'antibiotique inhibiteur de l'ADN Gyrase par méthode de relation structure activité quantitative QSAR et criblage virtuel basé sur le docking.
312. A Structure-Based Drug Discovery Paradigm - PMC [Internet]. [cité 25 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6601033/>
313. Castel G, Tordo N. Nouvelles stratégies pour la conception de molécules antivirales. *Rev Francoph Lab.* déc 2009;2009(417):91-100.
314. Batoool M, Ahmad B, Choi S. A Structure-Based Drug Discovery Paradigm. *Int J Mol Sci.* 6 juin 2019;20(11):2783.
315. Sellami A. Utilisation des méthodes de criblage virtuel dans un contexte de santé humaine et environnementale: application aux récepteurs nucléaires et aux perturbateurs endocriniens.
316. Mehdi K, Oussama A. Etude des relations Quantitatives Structure-Activité (QSAR) de plusieurs familles de composés sur des données biologiques.
317. N. Muratov E, Bajorath J, P. Sheridan R, V. Tetko I, Filimonov D, Poroikov V, et al. QSAR without borders. *Chemical Society Reviews.* 2020;49(11):3525-64.
318. Tropsha A. Best Practices for QSAR Model Development, Validation, and Exploitation. *Molecular Informatics.* 2010;29(6-7):476-88.
319. QSAR Modeling: Where Have You Been? Where Are You Going To? | *Journal of Medicinal Chemistry* [Internet]. [cité 25 févr 2024]. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm4004285>
320. Veerasamy R, Rajak H, Jain A, Sivadasan S, Christopher PV, Agrawal R. Validation of QSAR Models - Strategies and Importance. *Int J Drug Design and Discov.* 1 juill 2011;2:511-9.
321. Nantasenamat C. Best Practices for Constructing Reproducible QSAR Models. In: Roy K, éditeur. *Ecotoxicological QSARs* [Internet]. New York, NY: Springer US; 2020 [cité 22 mai 2024]. p. 55-75. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0150-1\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0150-1_3)

322. Dong S, Sun J, Mao Z, Wang L, Lu YL, Li J. A guideline for homology modeling of the proteins from newly discovered betacoronavirus, 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Journal of Medical Virology*. 2020;92(9):1542-8.
323. Hameduh T, Haddad Y, Adam V, Heger Z. Homology modeling in the time of collective and artificial intelligence. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 1 janv 2020;18:3494-506.
324. Molecular Docking: A powerful approach for structure-based drug discovery - PMC [Internet]. [cité 25 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3151162/>
325. Stanzione F, Giangreco I, Cole JC. Chapter Four - Use of molecular docking computational tools in drug discovery. In: Witty DR, Cox B, éditeurs. *Progress in Medicinal Chemistry* [Internet]. Elsevier; 2021 [cité 25 févr 2024]. p. 273-343. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079646821000047>
326. Jakhar R, Dangi M, Khichi A, Chhillar AK. Relevance of Molecular Docking Studies in Drug Designing. *Current Bioinformatics*. 1 mai 2020;15(4):270-8.
327. Menchaca TM, Juárez-Portilla C, Zepeda RC, Menchaca TM, Juárez-Portilla C, Zepeda RC. Past, Present, and Future of Molecular Docking. In: *Drug Discovery and Development - New Advances* [Internet]. IntechOpen; 2020 [cité 25 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/chapters/70982>
328. Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management | *Scientific Reports* [Internet]. [cité 25 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-40160-2>
329. Interaction of nanoparticles with biological macromolecules: a review of molecular docking studies: *Nanotoxicology: Vol 15, No 1* [Internet]. [cité 25 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17435390.2020.1842537>
330. Past, Present, and Future of Molecular Docking | IntechOpen [Internet]. [cité 25 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/chapters/70982>
331. Exploring the new potential antiviral constituents of *Moringa oliefera* for SARS-COV-2 pathogenesis: An in silico molecular docking and dynamic studies - PMC [Internet]. [cité 25 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7835070/>
332. Schaller D, Šribar D, Noonan T, Deng L, Nguyen TN, Pach S, et al. Next generation 3D pharmacophore modeling. *WIREs Computational Molecular Science*. 2020;10(4):e1468.
333. Structure-based 3D-Pharmacophore modeling to discover novel interleukin 6 inhibitors: An in silico screening, molecular dynamics simulations and binding free energy calculations

- | PLOS ONE [Internet]. [cité 25 févr 2024]. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0266632>
334. Next generation 3D pharmacophore modeling - Schaller - 2020 - WIREs Computational Molecular Science - Wiley Online Library [Internet]. [cité 25 févr 2024]. Disponible sur: <https://wires.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/wcms.1468>
335. Guan L, Yang H, Cai Y, Sun L, Di P, Li W, et al. ADMET-score – a comprehensive scoring function for evaluation of chemical drug-likeness †Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: 10.1039/c8md00472b. *Medchemcomm*. 30 nov 2018;10(1):148-57.
336. Open access in silico tools to predict the ADMET profiling of drug candidates: Expert Opinion on Drug Discovery: Vol 15 , No 12 - Get Access [Internet]. [cité 25 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17460441.2020.1798926>
337. ADMET modeling approaches in drug discovery - ScienceDirect [Internet]. [cité 25 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1359644618303301>
338. Norinder U, Bergström CAS. Prediction of ADMET Properties. *ChemMedChem*. 2006;1(9):920-37.
339. Metabolism and Toxicity of Drugs. Two Decades of Progress in Industrial Drug Metabolism | Chemical Research in Toxicology [Internet]. [cité 25 févr 2024]. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/tx7002273>
340. ADMET Property Prediction: The State of the Art and Current Challenges - Gola - 2006 - QSAR & Combinatorial Science - Wiley Online Library [Internet]. [cité 25 févr 2024]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/qsar.200610093>
341. Dearden JC. In silico prediction of ADMET properties: how far have we come? *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 1 oct 2007;3(5):635-9.
342. Processes | Free Full-Text | Molecular Dynamics Simulations in Drug Discovery and Pharmaceutical Development [Internet]. [cité 25 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2227-9717/9/1/71>
343. Shaw DE, Adams PJ, Azaria A, Bank JA, Batson B, Bell A, et al. Anton 3: twenty microseconds of molecular dynamics simulation before lunch. In: *Proceedings of the International Conference for High Performance Computing, Networking, Storage and Analysis* [Internet]. St. Louis Missouri: ACM; 2021 [cité 25 févr 2024]. p. 1-11. Disponible sur: <https://dl.acm.org/doi/10.1145/3458817.3487397>

344. Wang J, Arantes PR, Bhattarai A, Hsu RV, Pawnikar S, Huang Y ming M, et al. Gaussian accelerated molecular dynamics (GaMD): principles and applications. *Wiley Interdiscip Rev Comput Mol Sci*. 2021;11(5):e1521.
345. Badar MS, Shamsi S, Ahmed J, Alam MdA. *Molecular Dynamics Simulations: Concept, Methods, and Applications*. In: Rezaei N, éditeur. *Transdisciplinarity* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022 [cité 25 févr 2024]. p. 131-51. (Integrated Science). Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-94651-7\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-94651-7_7)
346. Srivastava I, Kotia A, Ghosh SK, Ali MKA. Recent advances of molecular dynamics simulations in nanotribology. *Journal of Molecular Liquids*. 1 août 2021;335:116154.
347. Hollingsworth SA, Dror RO. Molecular dynamics simulation for all. *Neuron*. 19 sept 2018;99(6):1129-43.
348. Hiv TL. Time to tackle late diagnosis. *The Lancet HIV*. 1 mars 2022;9(3):e139.
349. Collins S, Namiba A, Sparrowhawk A, Strachan S, Thompson M, Nakamura H. Late diagnosis of HIV in 2022: Why so little change? *HIV Medicine*. 2022;23(11):1118-26.
350. Mugavero MJ, Castellano C, Edelman D, Hicks C. Late Diagnosis of HIV Infection: The Role of Age and Sex. *The American Journal of Medicine*. 1 avr 2007;120(4):370-3.
351. Croxford S, Stengaard AR, Brännström J, Combs L, Dedes N, Girardi E, et al. Late diagnosis of HIV: An updated consensus definition. *HIV Med*. déc 2022;23(11):1202-8.
352. [emhj\\_2002\\_8\\_6\\_819\\_825.pdf](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/119233/emhj_2002_8_6_819_825.pdf) [Internet]. [cité 28 mai 2024]. Disponible sur: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/119233/emhj\\_2002\\_8\\_6\\_819\\_825.pdf?sequence=1](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/119233/emhj_2002_8_6_819_825.pdf?sequence=1)
353. Akrim M, Lemrabet S, Elharti E, Gray RR, Tardy JC, Cook RL, et al. HIV-1 Subtype distribution in morocco based on national sentinel surveillance data 2004-2005. *AIDS Res Ther*. 14 févr 2012;9:5.
354. Bakhouch K, Oulad-Lahcen A, Bensghir R, Blaghen M, Elfilali KM, Ezzikouri S, et al. The prevalence of resistance-associated mutations to protease and reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve (HIV1)-infected individuals in Casablanca, Morocco. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 1 juin 2009;3(05):380-91.
355. El Annaz H, Recordon-Pinson P, Tagajdid R, Doblali T, Belefquih B, Oumakhir S, et al. Drug resistance mutations in HIV type 1 isolates from patients failing antiretroviral therapy in Morocco. *AIDS Res Hum Retroviruses*. août 2012;28(8):944-8.
356. Eloudyi H, Lemrabet S, Malmoussi M, Ouagari Z, Elharti E, Akrim M, et al. P17.28 Assessment of hiv-1 primary drug resistance mutations in antiretroviral therapy-naïve cases in morocco. *Sex Transm Infect*. 1 sept 2015;91(Suppl 2):A233-4.

357. Alaoui N, El Alaoui MA, El Annaz H, Farissi FZ, Alaoui AS, El Fahime E, et al. HIV-1 Integrase Resistance among Highly Antiretroviral Experienced Patients from Morocco. *INT.* 2019;62(2):65-71.
358. Fofana DB, Diarra H, Guindo I, Savadogo MK, d'Almeida M, Diallo FI, et al. Prevalence of HIV-1 Natural Polymorphisms and Integrase-Resistance-Associated Mutations in African Children. *Viruses.* 16 févr 2023;15(2):546.
359. Maïga AI, Descamps D, Morand-Joubert L, Malet I, Derache A, Cisse M, et al. Resistance-Associated Mutations to Etravirine (TMC-125) in Antiretroviral-Naïve Patients Infected with Non-B HIV-1 Subtypes. *Antimicrob Agents Chemother.* févr 2010;54(2):728-33.
360. Melikian GL, Rhee SY, Varghese V, Porter D, White K, Taylor J, et al. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) cross-resistance: implications for preclinical evaluation of novel NNRTIs and clinical genotypic resistance testing. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 1 janv 2014;69(1):12-20.
361. Shafer RW. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Drug Resistance Mutations Update. *The Journal of Infectious Diseases.* 1 déc 2017;216(suppl\_9):S843-6.
362. El Qazoui M, Oumzil H, Baassi L, El Omari N, Sadki K, Amzazi S, et al. Rotavirus and Norovirus infections among acute gastroenteritis children in Morocco. *BMC Infect Dis.* 3 juin 2014;14(1):300.

**ucif.**