

Le VIH

Cycle réplcatif du VIH

Historique

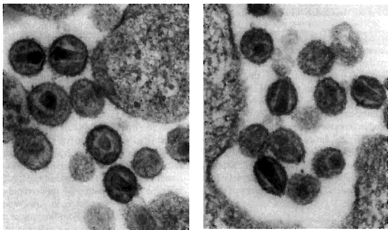
1981 : Nouvelle patho décrite: Pneumonie à *Pneumocystis Carinii*. Rares cas immunodep puis augmentat° en masse

1982 : Ne touche que certains indiv: Groupes exposés
=> Agent transmissible

1983 : Isolement d'un virus T lymphotrope par un groupe français
=> LAV puis HIV (équipe de Luc Montagnier)

1986 : Un autre français découvre le VIH 2: Diffusion épidémiologique plus limitée, évolut° moins rapide, retrouvé + en Afrique de l'ouest.

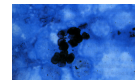
Morphologie du VIH



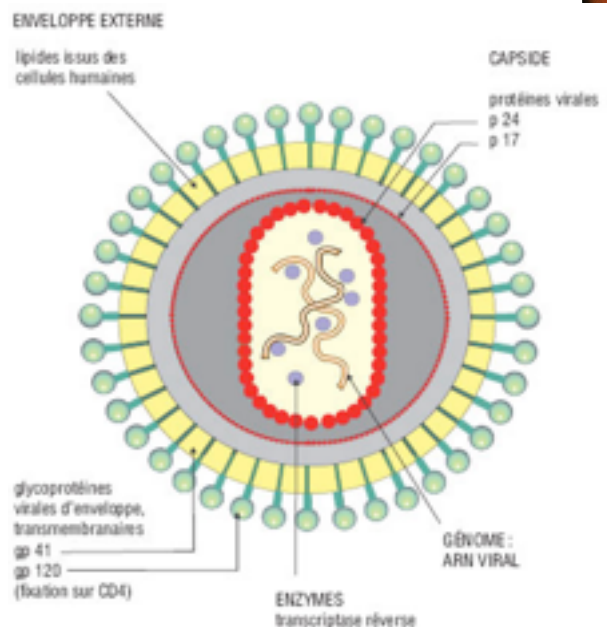
M.E: particules virales enveloppées avec la capsid au milieu

Pathologies opportunistes: patho se déclanchant car patient immunodep pdt la phase SIDA.

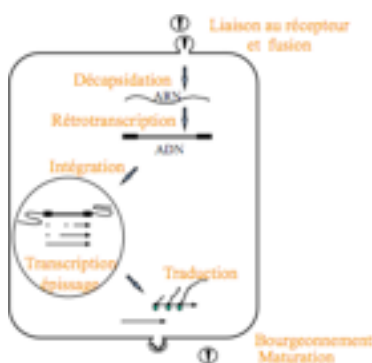
- amas de *Pneumocystis carinii* (LBA) ->
- Sarcome de Kaposi: prolif° vasculaire angiomateuse et fibroblastique ->



- Particule **sphérique** de 110 nm de diamètre
- Enveloppé donc fragile + matrice + capsid
- Renferme un **double génome d'ARN** entouré de la prot de nucléocapsid et de prot à activité enzymatique



Cycle réplcatif, vue générale



1. **Liaison** des Rc du VIH aux Rc ϵ r pour rentrer par fusion ds la ϵ
2. **Décapsidation** qui se fait tt le long du déplacement du virus ds le cytoplasme
3. **Rétrotranscription**, étape imp
4. **Intégration** du génome viral ds le génome de la ϵ
5. **Transcription / Epissage / Traduction** fait par la ϵ
6. **Bourgeonnement**

liens de vidéos récapitulant le cycle
<http://www.youtube.com/watch?v=HhhRQ4t95OI>
<http://www.youtube.com/watch?v=FDugpEny0Zo&feature=related>

Entrée du virus

Etape dynamique:

- La particule virale arrive au contact de la cellule cible spécifique
- 3 **gp120** se fixent sur **1 CD4** de la cellule cible → **changement de conformation** des gp120 → libère une de leur région qui **va se fixer** aux **co-récepteurs** de la cellule (CCR5 et CXCR4)
- Les gp120 **changent** encore de **conformation** → Induit chgmt de conform^o d'un **autre prot** d'enveloppe: **gp41**.
- gp42 **s'ancre** à la cellule et se **replie** → rapprochement des 2 membranes → **fusion**
- Le virus **entre** dans la cellule

Les protéines cellulaires

La protéine CD4 = glycoprotéine transmembranaire (fixée au CMH classe II)

Démonstration:

- des Ac anti-CD4 bloquent l'infect^o VIH des L CD4
 - **preuve que la prot CD4 est nécessaire**
 - cellules murines transfectées CD4 fixent le virus mais ne sont pas infectées
 - **preuve que la prot CD4 n'est pas suffisante**
- 10 ans plus tard, découverte des co-Rc.

Les co-récepteurs

- Récepteurs des **chimiokines** (cytokines chimiotactiques)
- **7 domaines transmembranaires** (protG)
- 2 types:
 - Rc des α chimiokines (fusine ou CXCR4)
 - Rc des β chimiokines (CCR5)

Le VIH peut rentrer dans la cellule grâce au CD4 puis CXCR4 ou CD4 puis CCR5 → change de voie d'entrée.

➤ Ont des ligands spécifiques:

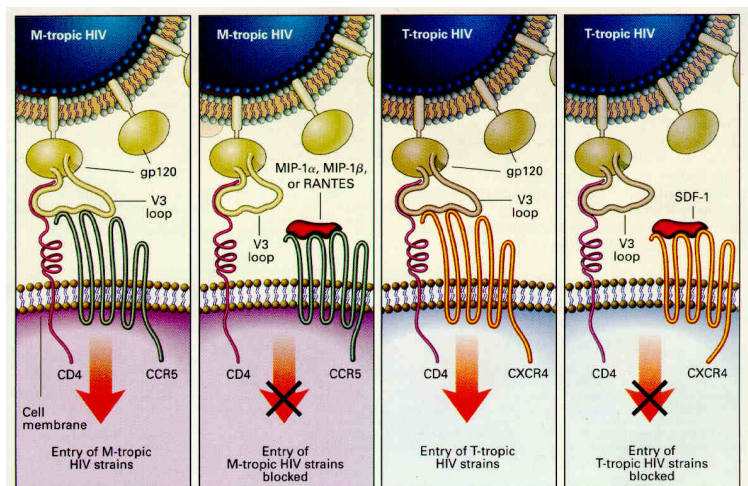
- α chimiokines (SDF-1)
- β chimiokines (RANTES...)

Intérêt thérapeutique: Le ligand se fixant sur un co-Rc, il peut empêcher le VIH de rentrer: utilisation de petites protéines anti-CCR5 qui viennent masquer les 2 sites de fixation du VIH sur CCR5 (*les 2 petites courbures vertes sur le dessin*) sans bloquer l'activité physiologique.

→ plus de reconnaissance avec gp120.

PB: n'existe pas avec CXCR4, or le virus **change de tropisme** au cours de temps (varie ses voies d'entrée): voie CCR5 puis les 2 puis uniquement CXCR4.

→ d'où une performance thérapeutique **au début de la pathologie**.



Note sur le tropisme du VIH:

d'abord **macrophagique** (protéine permettant l'entrée est CD4 et CCR5); puis **double** (CD4 et CCR5 ou CXCR4); puis **lymphocytaire T** (CD4 et CXCR4)

Les protéines virales

➤ gp120

Glycoprot d'enveloppe du VIH, flexible, glycosylée (50%).

→ se fixe aux prot CD4 , change de conformat° pr se fixer à CCR5 ou CXCR4 et pr démasquer gp41

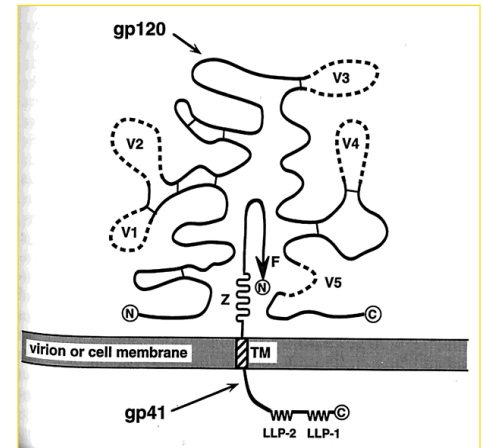
↪ assure la **FIXATION**

➤ gp41

Glycoprot transmembranaire

→ sa libération a permis 1 chgmt conformationnel: sa région fusiogène N-term déclenche la fusion entre enveloppe virale et mb CD4 → formation d'un pore.

↪ assure la **FUSION**

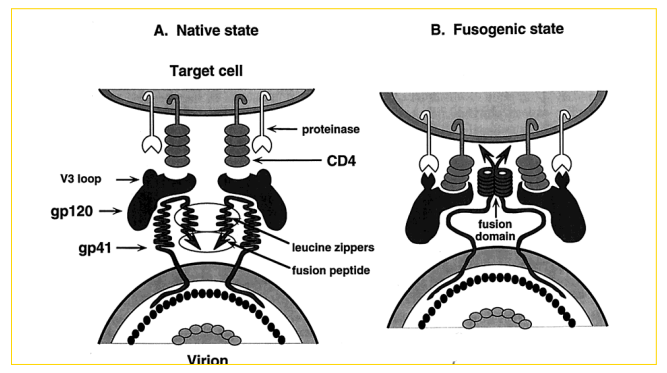


Intérêt thérapeutique: utilisation d'anti-gp41 qui bloque le chgmt conformationnel en se fixant sur une des 2 régions super-enroulées, et les empêchant de se fixer l'une à l'autre.

PB: par voir sous-cutanée dc limité car inject° tt les jours → lourd.

Résumé:

- Partie terminale de CD4 CD4 interagit avec **gp120** du virus
- **gp120** change de conformation et interagit avec CCR5
- **gp120** rechange de conformation pr libérer **gp41**
- **gp41** change de conformation et rapproche les 2 mbs = fusion.



Les cellules cibles

Dans le sang: **LT4+** (activés ou mémoires), **monocytes** → possèdent CD4 à leur surface dc peuvent répliquer le virus. Seront éliminées par le système immunitaire qd il reconnaîtra les prot virales → facile à quantifier

Dans les tissus: **macrophages**, CD4 **infectée présentatrice d'Ag** → réservoirs de virus à l'état latent → moyen de véhiculer et ré-infecter d'autres compartiments (ex microglie du SNC) → difficilement quantifiable

Rétrotranscription

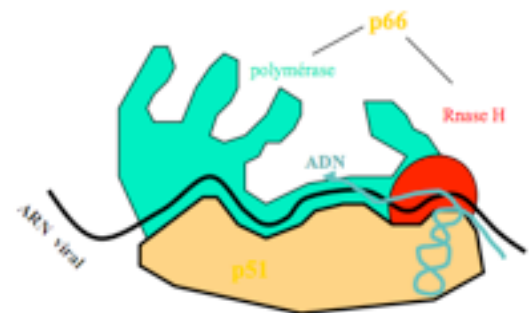
rappel: transformer ARN en double brin ADN n'existe pas ds CD4 normale

Donc étape réalisée par une enzyme **virale** = **reverse transcriptase** → hétérodimère (p 66/p51) en forme de «main».

3 Activités ppales:

- enzymatique: **copie** les nt ARN en ADN puis **stthise** le 2m brin → **ADN-polymérase/ARN-dep**; **ADN-pol/ADN-dep**

- enzymatique **Rnase H**: **détruit** l'ARN une fois qu'il a été lu et copié en ADN.



PB: fait des erreurs systématiques en copiant -> 1 mutation toutes les 1000 ou 10 000 bases synthétisées.

-> **PB thérapeutique**: ne peut agir sur toutes les formes de virions car sont tous différents -> **polythérapeutiques** ciblent des moments diff du cycle réplcatif.
 Ex: inhibiteurs de la Reverse Transcriptase = **analogues nucléosidiques** ou inhibiteurs non nucléosidiques.

Variabilité des virus

Différentes espèces en proportions ≠ coexistent ds l'organisme à cause de la RT.

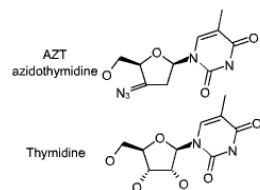


La **réponse immunitaire** lors de la primo-infection diminue la charge virale. Au cours du tps, une population virale va émerger et devenir majoritaire (-> sélect° d'un virus qui échappe au SI) -> la thérapeutique doit agir AVANT l'échappement, dc très vite!

TTT: Les analogues de bases naturelles = nucléosidiques ou nucléotidiques

-> contrôlent et inhibent la RT en fabriquant des leurres = faux nucléotides.
 ex: AZT au lieu de Thymidine -> changement d'1 O en N.

Ds l'étape de synthèse d'ADN, O permet la liaison base-base, or avec N impossible -> Les analogues sont donc des **termineurs de chaîne** (stoppent la sthse de l'ADN naissant).



!PB: très puissant mais pas en terme thérapeutique: **on bloque l'ADN! => effets 2ndR!!**
 + affinité pr la RT ms peuvent aller bloquer d'autres polymérases (ds le GR -> anémies, neutropénies..)

A l'avenir: fr évoluer la phamaco-> créer analogues **hyper-spécifiés** à la RT.

Résistance aux analogues

1. Diminut° de l'affinité de l'analogue: La RT va se rendre compte que ces analogues ne st pas les bon nt -> ne les utilise plus
2. Elle va donc l'exciser après incorporation

Comment? -> Rt entraîne mutations sur les brins d'ADN, modifie la future RT et lui donne qualités de sélection (en dim l'affinité pr les analogues) et d'excision (élimination de l'AZT par ex) -> émergence de mutants qui peuvent vivre en prsce d'analogues nucléosidiques.

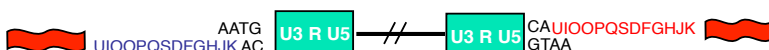
Intégration du Provirus ds l'ADN ⇄

Après passage de la membrane nucléaire, intégration du provirus dans l'ADN cellulaire grâce à une enzyme virale => **l'intégrase virale**:

1. Clive les extrémités du provirus de manière spécifique
2. Clive le K ⇄ au hasard
3. Met en contact l'ADN viral et ⇄



Puis réparation de l'ADN par les **enzymes ⇄**.



Thérapeutique: on sait bloquer l'activité enzymatique grâce à une **anti-intégrase:** se met sur l'activité catalytique de l'intégrase.

Transcription des ARNm viraux

L'ADN viral étant intégré dans l'ADN \oplus r, la transcription va être réalisée grâce aux **ARN polymérases** \oplus r (le virus "profite" la machinerie \oplus r). Puis traduction avec synthèse de **polyprotéines** (gp120, gp41...).

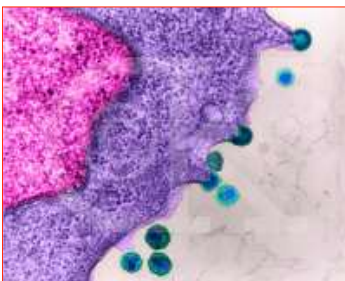
Les ARNm viraux ont **1 seul site** de déclenchement (LTR5') et de fin de la transcription (LTR3'); Mais **l'épissage** permet d'obtenir de **nombreux ARNm** codant pour différentes protéines virales.

Traduction des protéines de structure

- L'ADN viral est capable de synthétiser uniquement des polyprotéines immatures:
 - les polyprot **gag** (plusieurs prot par \oplus , fait les prot de structure, nucléocapside, matrice) et **gag-pol**(1 seule par \oplus , fait la RT, l'intégrase..)
 - ➔ maturation par la **protéase virale après l'étape de bourgeonnement**
 - les polyprot **env**
 - ➔ modif post-trad (cad glycolysat° et clivage) par une **protéase** \oplus r (ds golgi)
- De plus, il a son propre promoteur et codon stop (pas de système chymère).

protéase virale: essentielle pr la maturation du virion, active sous forme dimérique. Après le bourgeonnement, la particule virale est alors encore immature, la protéase clive les polyprot gag et gag-pol (les «libère») => ainsi la structure du virion mature (avec capsid etc..cf début) va pvr se former.

Thérapeutique: anti-protéases bloquent l'activité enzymatique de cette prot ô de la poche catalytique par ex.



M.E: particules en train de bourgeonner -> impression de rien de structuré ds l'enveloppe
➔ maturation en fait une étape très tardive ds la réplication du virus, pouvant être bloquée par les anti-protéases:

Résumé thérapeutique: anti-CCR5, anti-gp41, anti-intégrase, anti-protéase.

Aspects quantitatifs de la multiplicat° virale

- | | | |
|------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ■ Demi-vie du virus | 6 heures | ➔ production virale énorme, cycle très court-> virus va en permanence se répliquer, changer etc.. |
| ■ Virémie | $10^4 - 10^7$ virus/ml | |
| ■ Production de particules virales | $10^9 - 10^{11}$ /jour | |
| ■ Durée d'un cycle de réplication | 1,5 jours | ➔ thérapeutique doit être rapide et puissante !! |

(1/2 vie = tps qu'il passe hors de la \oplus)



Physiopathologie de l'infection:

Epidémiologie HIV en France

- PB: pas de déclaration obligatoire des nvx séropositifs pr le VIH avant 2003
- Au total en France:
 - fin 2002 il y avait **25 000** personnes SIDA
 - La contamination hétérosexuelle est le mode de contamination le plus fréquent depuis 1997
 - Avec une **estimation** autour de **100 000** séropositifs pour le HIV
- Régions les plus touchées en France métropolitaine: PACA et Ile-de-France.

Contamination et mise en place de la réponse immunitaire

Voie d'entrée du virus

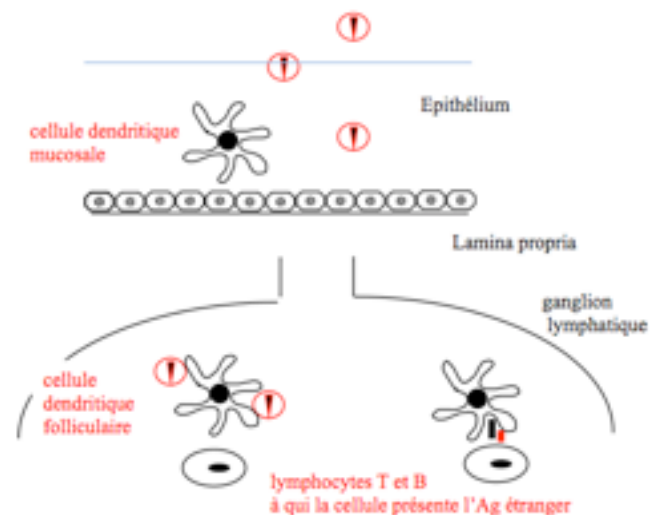
- **contact sexuel +++** (muqueuse anale/ USA, vaginale/ Afrique, Caraïbe, Asie)
- **transmission sanguine: toxicomanie** surtt (mais a baissé), **facteurs de coagulation** (ms on chauffe), poches de **sang total** (plus maintenant car contrôle et détect° des AC).
- **transmission mère-enfant**: transplacentaire ou le risque le plus fort: **périnatal** (avec traitement avant l'accouchement et du bébé à la naissance, risque passé de 20% à 1%).
- **pas de transmission**: salive, urine, insecte...

Propagation du virus et défense

- Le virus rentre par voie sexuelle sur un épithélium puis est pris en charge par les \subset dendritiques mucosales périphériques, et amené vers un ganglion.

- **1ere voie de défense**: 1eres \subset dendritiques mucosales folliculaires (ou macrophages) **phagocytent = réponse naturelle non spécifique**

- **2eme voie de défense**: **présentation de l'Ag** aux LT et LB grâce au CMH I et II = **réponse spécifique**.

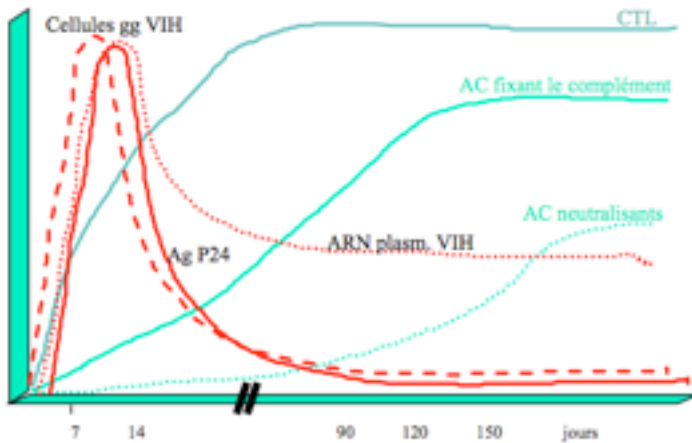


Ds les organes lymphoïdes du site d'infection: la **charge virale est 20 x >** celle du sang périphérique.

Le CMH présente les Ag viraux et active les cd4 (LT et LB). Il y a alors mise en route de
➔ **la réponse cellulaire**: les \subset infectées présentent les gp120 et gp41, ces \subset st reco cô des virus et les LT cyto les nettoie: **Cytotoxicité et Activation des macrophages**.

➔ **la réponse humorale**: **Ac contre HIV** (pas très efficace) = témoin du passage du virus. Ils seront sur l'enveloppe virale du virus ce qui va bloquer un petit peu le HIV.

Cinétique de la réponse immunitaire spécifique:



CTL: lysent les cellules infectées
AC fixant le complément: lysent les cellules infectées et les virions
AC neutralisants: neutralisent les virions

marqueurs directs: charge virale, réponse CTL (diminue la prod virale), Ag (ex prot de capsid en excès)

Sérologie: mettre en évidence la prce d'Ac

Au total: maladie à évolution lente ds les **marqueurs d'évolution** sont: **tx de CD4 et charge virale**

L'immunodéficience

Evolution de l'immunodéficience et corrélation à la clinique

➤ La maladie évolue vers une immuno-dépression, le SI n'arrivant pas à éliminer le virus car:

- Le virus est **intégré** ds le génome de la ϕ → **persistce virale**

- Il **mute** (SI a du mal à le reconnaître)

- Il **détruit le SI** car **disparit° progressive des LT CD4+** (chef d'orchestre régulant la rpsé imm) -> 10^9 CD4+/j

➤ Evolution viro-immunologique en 3 tps (fct° du stade clinique):

• **Phase initiale: primo-infection**

Au départ grosse virémie plastique puis chute grâce aux rpsés ϕ et humorale

• **Phase secondaire: latence clinique**

Phase asymptomatique: réponse immunitaire mise en route -> réplication virale chronique mais faible (virémie plastique basse, souches M-tropiques).

Profil de sécrétion des cytokines Th1

• **Phase terminale: déficit immunitaire profond/phase SIDA**

virémie plastique élevée++, souches T-tropiques («méchants virus à tropisme Lymphocytaire T),

Désordres ganglionnaires et infections opportunistes

➤NB: CD4 chutent au début car la réponse Imm détruit les CD4 infectés, puis ils diminuent progressivement ou stagnent, puis chutent totalement en phase terminale

Raisons du dysfonctionnement du SI

A- Destruction et dysfonction des cellules infectées

Vont s'autodétruire: CD4 périoph, mémoires et naïves, ϕ présentatrices de l'Ag.

Touche ts les compartiments: macrophages, lymphocytes, ϕ dendritiques

B- Destruction de cellules non infectées

→ CD4+: gp120 est collé aux CD4, même si le virus n'a pas pénétré la cellule. Les cellules CD4 infectées présentent gp120, reconnaissent les autres (non infectées) et fusionnent = **le syncytium**

→ il peut y avoir apoptose de cellules CD4, CD8, cellules dendritiques etC.. tout le système immunitaire peut être détruit

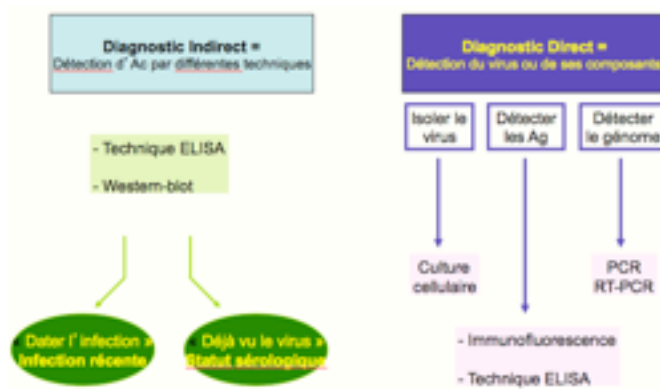
Bilan:

- 1er tps: **EQUILIBRE** entre la virulence des microorganismes et la résistance de l'hôte
- 2eme tps: **DESEQUILIBRE** complet: le virus mute, le syst imm est dépassé et détruit ses propres cellules par apoptose.

Actuellement, avec les traitement la charge virale baisse+++. Seul pb encore: enfants des mères séropositives

Diagnostic virologique et suivi des patients infectés

Rappel:



Les Techniques

Techniques de diagnostic indirect

- Techniques de recherche des anticorps anti VIH
 - Tests de **dépistage** : techniques ELISA
 - Tests **rapides**
 - Tests de **confirmation**: test sur bandelette (Western blot ou test apparenté)

Techniques de diagnostic direct

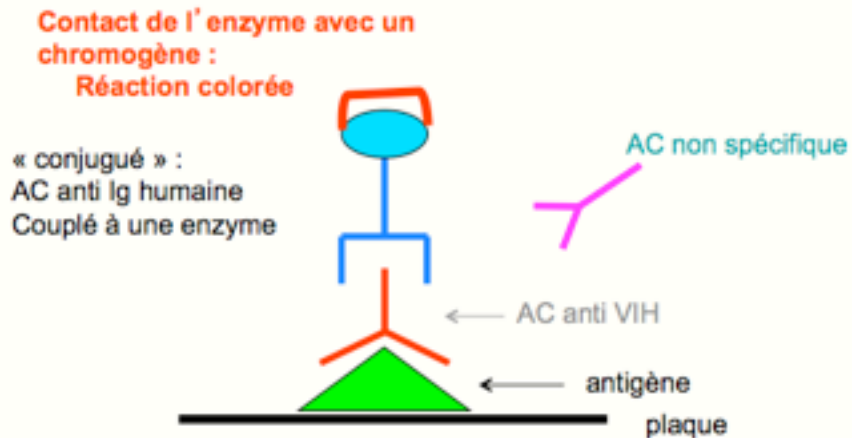
- Techniques permettant la mise en évidence du virus lui-même:
 - **Antigénémie P24**
 - Bio-mol: ARN plasmatique (= **charge virale**) ou DNA proviral
- Tests de résistance du virus aux ARV (antirétroviraux): technique de **séquençage**

Détails:

ELISA

Principe général:

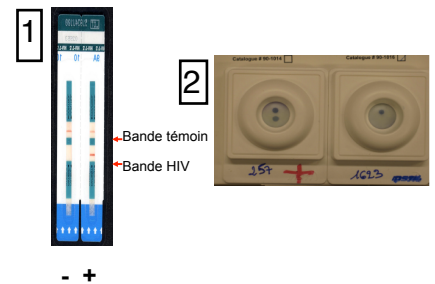
- phase solide revêtue d'antigènes VIH
- les anticorps anti-VIH se lient sur les antigènes
- révélation par :
 - . des Ac anti-Ig humaines conjugués à une enzyme
 - . puis le substrat chromogène est ajouté
- si Ac anti-VIH → coloration de la cupule grâce à un chromogène soluble (utilisation d'un spectrophotomètre, ce qui est en dessous d'une certaine densité optique= négatif, au dessus= +)



Caractéristiques: Doit être de **4eme génération**, cad **Mixte** (dépote VIH1 et 2) et **Combiné** (détecte Ac spé du VIH et en même tps l'Ag p24)

Tests Rapides = TROD (test rapide d'orientation diagnostique)

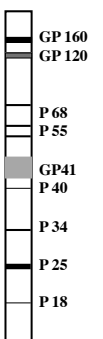
- Test immunochromatographique (= test determine->1) ou par immunofiltration (= test ONSTI->2):
- Antigènes recombinants (=peptides de synthèse) fixés sur une membrane
- Dépôt du sérum contenant éventuellement des AC spécifiques
- Migration du sérum jusqu'aux AG immobilisés
- Liaison des AC avec les Ag donnant une coloration visible à l'œil nu



NB: Moins sensibles que l' ELISA, détecte les AC anti VIH1 et 2 (pas de détection de l'Ag p24). Doivent être **confirmés** par un test classique (ne fait pas partie des tests de diag classique).

Test de Confirmation

- Confirme la spécificité antigénique des anticorps détectés en ELISA
- le **Western Blot ou test apparenté** (immunoblot avec protéines recombinantes et peptides synthétiques)
- Bandelette de nitrocellulose sur laquelle les principaux antigènes viraux sont séparés et disposés en bande
- Lorsque les AC correspondants sont présents dans le sérum: réaction Ag/Ac et visualisation de la bande
- Des critères de positivité ont été définis (OMS)



Techniques de mise en évidence du virus:

- **Antigénémie p24:** marqueur de la réplication virale-> détecte les Ag solubles produits en même tps que les particules virales lors de la répl^o virale, basé sur le test **ELISA**)
- **Quantification de l'ARN VIH plasmatique** = **charge virale** plasmatique: techniques de bio mol basées sur le principe de **PCR**

- **Recherche (quantification) du DNA proviral:** notion de **réserve virale**, on mesure la capacité du virus à se répliquer

➤ Explication:

Au niveau du sang périphérique on a des CD4 infectées par VIH: le virus est intégré ds le génome, on l'appelle alors le **DNA proviral**. Il peut se répliquer et produire à l'extérieur de la CD4 des nouvelles particules virales que l'on peut quantifier en faisant la charge virale, et des Ag solubles (= **Agp24**).

➤ Principe de la PCR:

- On amplifie l'ADN de manière exponentielle, 20 à 40 cycles d'amplification.
- Chaque cycle comprend 3 étapes:

Dénaturation de l'ADN par la chaleur à 95° : séparation des 2 brins

Hybridation avec 2 amorces de 10 à 20 nucléotides encadrant la région à amplifier

Élongation à partir des amorces grâce à une enzyme thermostable agissant à 72°

- On utilise de nos jours la PCR tps réel (système de sondes permettant au moment de l'amplification, de savoir la qté d eproduits formés à chque moment du cycle).
- Automates actuels: Roche et Abbot. /!\ capables de déterminer les charges virales de ts les HIV1 ms **pas des HIV2**
- Les résultats sont exprimés en nb de copies/ml ou en log de ce nb de copies/ml. Seuil de détection entre 20 et 40 copies. Pour un meilleur suivi: patient doit être suivi par les mêmes techniques et si possible même labo.

➤ Précautions de la PCR:

- Risques de contaminations par des produits amplifiés d'1 manip précédente: Pb majeur de ces techniques.
 - ➔ Bonnes pratiques +++: précaut° dans les manip, pièces dédiées, système Ampérase.
- Résultats faussement négatifs: peuvent être liés à la présence de substances inhibitrices dans les prélèvements.
 - ➔ Techniques d'extraction du matériel génétique avant amplification sont capitales

Diagnostic virologique d'une infection HIV chez l'adulte

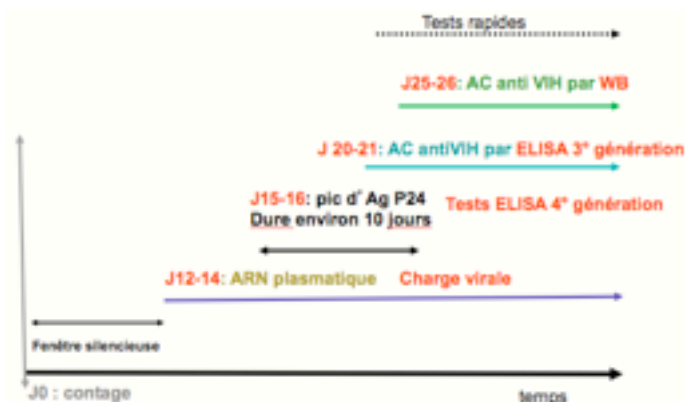
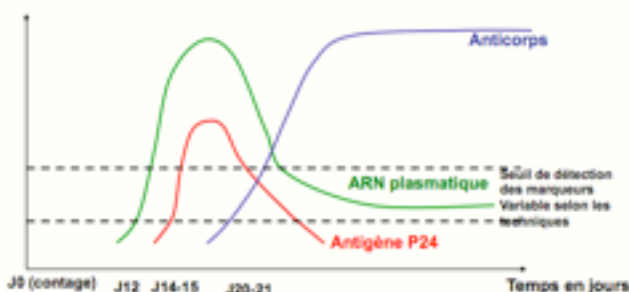
Toujours en 2 étapes:

1- Dépistage: met en évidence les AC spé et l'Ag p24 (seul diag où l'on utilise des techniques de dépistage à la fois directe et indirecte)

2- Confirmation

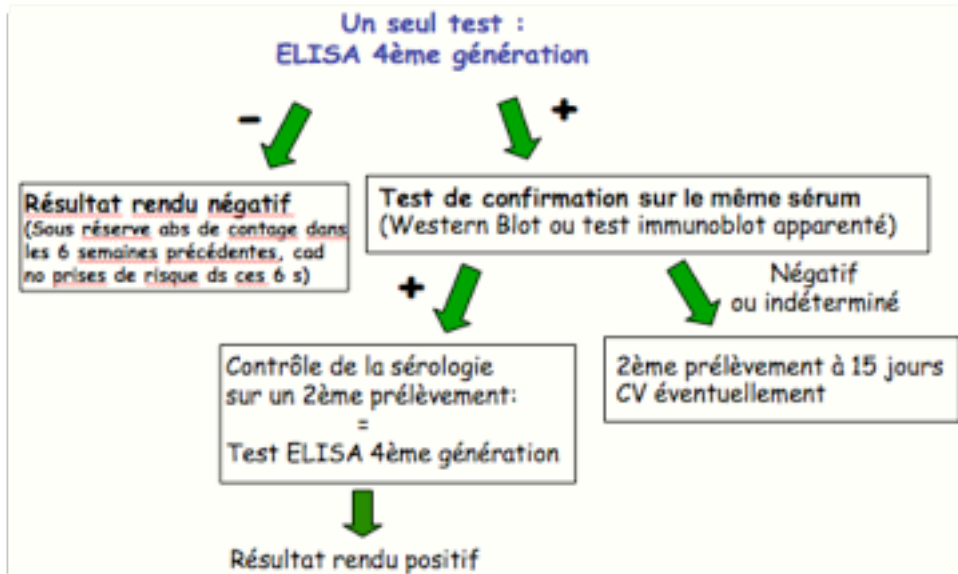
- J0=**contage**=moment où il y a eu la contamination, puis ≈ 12 j où 0 technique peut détecter qqch
- J12: production d'**ARN plasmatique**
- J14-15: **pic d'Ag p24** détectable, dure ≈ 15 j puis redescend sous le pic de détection
- J20: apparit° des **Ac qui persistent à vie**.

Évolution des marqueurs virologiques dans le sang périphérique au cours du temps



NB: Western Blot= test de confirmation, obligatoire, le plus tardif
Tests rapides, ne détectent que AC, sont plus tardifs. Bien pr orientation.

Algorithme de dépistage VIH chez l'adulte à connaître parfaitement



Test de confirmation indéterminé:

- **Infection par VIH2**
→ Western blot spécifique VIH2
- **Séroconversion en cours**
→ Ag P24, et surtout actuellemt CV
- Évolutivité des tests AC sur un 2° prélèvement 15 jours plus tard
- **Réactivité non spécifique**
→ Seulement après avoir éliminé les autres hypothèses

Règles à respecter:

Consentement obligatoire et éclairé (même en cas d'AES), Confidentialité absolue,
Dépistage obligatoire pr don du sang, dperme, tissu ou organe
Déclaraiton anonymisée des positifs (centre de référence à Tour)

Suivi virologique d'un patient infecté par le VIH

Techniques

2 techniques sont utilisées: **Charge virale** et lorsque les patients sont traités et qu'ils échappent au traitement, **Le test de résistance génotypique**.

La **charge virale plasmatique** représente un **marqueur pronostic** qui permet de **suivre l'évolut° de la maladie** et chez un patient traité, meilleur marqueur pour **suivre l'efficacité d'un traitement** anti-rétroviral.

Déroulement

Patient non traité

==> Charge virale tous les 4 à 6 mois si CD4 > 500/mm³

==> Charge virale tous les 3 mois si CD4 < 550/mm³

Plu son traite le patient qd els CD4 st élevés, meilleure est l'espérance de vie.

Mise sous traitement

- Test génotypique de résistance, idéalement au moment de la primo-infection
- CV initiale pr savoir d'où on part

Suivi de l'efficacité du traitement

CV 1 mois après le début du traitement (doit avoir diminué de 2log) puis tous les 3 mois la 1° année. Le but est d'obtenir une **CV indétectable** (<50 copies/ml)

Au-delà d'un an de TRT:

CV tous les 3 à 6 mois selon la clinique et les CD4

Echappement virologique

= CV redevient détectable → **tests de résistance aux ARV** (et dosages pharmaco)

TTT: rappel

- Inhibiteurs d'**entrée**: → de corécepteur CCT / de fusion
- Inhibiteurs de **Reverse Transcriptase** → nucléosidiques / non nucléosidiques, de RT
- Inhibiteurs d'**intégrase**
- Inhibiteurs de **protéase**

Résistance

Le VIH a une tendance naturelle à la mutation, dont certaines donnent un avantage répliatif au virus: la résistance.

Rappel: multiplicité des cycles de réplication + gde variabilité au cours de la réplication = variants génétiquement distincts provenant du virus initial contaminant (quasi-espèces)

Phénomène

→ lié à des mutations entraînant une **diminution de l'affinité de l'enzyme pour son inhibiteur**.

2 cas prépondérants:

- la Préexistence des virus mutés chez les patients non traités (quasi-espèces)
- l'Emergence des virus mutés résistants sous la pression de sélection thérapeutique

Si ttt marche bien: plus de réplication ni de mutation

Si ttt march mal (mvs dosage, pas d'observance...): émergence de mutations ss la pression de sélection du médicament → échec au ttt.

Mesure

Effectuée par la mise en évidence des mutations génétiques ô des sites d'action par le **Test de Résistance Génotypique**.

→ on **séquence** des parties du génome du virus= gènes codant pr RT, intégrase et protéase.

→ on **compare** la sqce du virus du patient à une séquence de référence connue no mutée pr voir où sont les mutations (

→ en connaissant ces mutations et grace aux **algorithmes d'interprétation**, on va pouvoir **adapter le traitement**.

