



**Steven Sanche**

Faculté de pharmacie

Université   
de Montréal

# SOUTENANCE DE THÈSE

**Mardi, 18 décembre 2018  
à 10 heures**

Salle S1-125, Pavillon Jean-Coutu

**Effet des antirétroviraux sur la pathogénèse du VIH – Une étude par modélisation mathématique intégrant la cinétique du virus, de l'immunité, du médicament, et le comportement d'adhésion avec leurs variabilités interindividuelles**

**JURY DE THÈSE**

**Président-rapporteur : Mireille Schnitzer**

**Directrice : Fahima Nekka**

**Codirecteur : Jun Li**

**Membre du jury : Denis deBlois**

**Examinatrice externe : Mélanie Prague**

**Représentant de la doyenne de la FESP: À venir**

## Résumé :

Les traitements antirétroviraux actuels permettent à beaucoup de patients du VIH de maintenir leurs charges virales à de très faibles niveaux sur plusieurs décennies. Or, malgré ce succès scientifique, de nombreux problèmes persistent, et à ce jour, aucun traitement ne permet de venir à bout du virus. Une prise à vie d'antirétroviraux est donc nécessaire, impliquant ainsi des contraintes posologiques pour le patient, une potentielle atteinte à sa qualité de vie et un fardeau financier pour la société. À ces inconvénients s'ajoute le risque de développer de la résistance aux médicaments. Même si les traitements demeurent efficaces, la persistance du virus peut également causer des dommages aux différents tissus et organes de l'hôte.

En se basant sur des connaissances de pointe dans le domaine du VIH, cette thèse aborde ces problématiques par une approche de pharmacologie quantitative des systèmes, appuyée par des données cliniques. L'objectif principal fut d'informer les mécanismes sous-jacents au développement de la résistance et à la persistance du virus *in vivo*. Nous avons tiré profit d'un maximum d'information sur l'ensemble des composantes impliquées dans la réponse virologique aux médicaments. Les modèles que nous avons développés joignent différentes échelles d'information, allant de l'échelle moléculaire, à virale, puis cellulaire, jusqu'au niveau clinique. Nous avons ensuite évalué la cohérence d'hypothèses de causalité aux phénomènes étudiés en testant la capacité de ces modèles à expliquer et reproduire des données empiriques.

En premier lieu, nous avons développé un modèle visant à mieux comprendre l'ampleur du développement de la résistance chez les patients sous plusieurs traitements. Le modèle combine plusieurs composantes, dont la cinétique virale, l'immunité, la pharmacocinétique et pharmacodynamique, l'adhésion au médicament ainsi que leurs variabilités interindividuelles. Les prédictions du modèle *in silico* concordent avec les observations cliniques d'échec virologique pour les trois traitements considérés et qui font intervenir l'efavirenz, l'emtricitabine, le ténofovir, le darunavir et le ritonavir. Par cette approche intégrative, nous avons remédié à la lacune des modèles précédents qui sous-estimaient grandement le risque de résistance. Nos résultats soulignent le rôle important que joue la faible pénétration des médicaments au niveau des ganglions lymphatiques dans le développement de la résistance. Ce modèle se veut prometteur de son utilité dans la prédiction de réponse virologique en clinique.

Nous nous sommes ensuite intéressés au phénomène du déclin en différentes phases, de plus en plus lentes, des charges virales des patients sous traitement antirétroviral. Les causes sous-jacentes à ce phénomène restent encore obscures. Une divergence d'opinions sur le rôle de la faible pénétration tissulaire des médicaments quant à l'existence de ces phases, divise actuellement les efforts de recherche. Afin de mettre la lumière sur cette implication, nous avons ajouté à notre modèle intégratif des taux différents de pénétration tissulaire. Nos résultats indiquent que l'implication seule de la pénétration des médicaments dans l'explication des phases de déclin serait synonyme d'un grand risque de développement de résistance. Ces prédictions contredisent quantitativement la réalité observée (peu de résistance), nous faisant conclure que cette hypothèse ne peut vraisemblablement pas expliquer le phénomène en question.

La dernière partie de la thèse se penche sur la capacité de certains patients à maintenir de faibles charges virales après l'interruption d'un traitement prolongé. Nous avons revisité une corrélation rapportée entre la charge virale résiduelle et la durée de maintien post-interruption de charges faibles. L'interprétation de cette corrélation s'avère difficile, puisque la durée en question n'inclut pas seulement le temps de contrôle de la virémie, mais également le temps nécessaire à la charge virale d'atteindre un seuil de tolérance à partir de la charge virale résiduelle. En utilisant un modèle mécanistique et des techniques statistiques avancées, nous avons réussi à estimer la durée attendue de contrôle réel de la charge virale ainsi que la variabilité interindividuelle associée. Contrairement à l'interprétation directe de la corrélation rapportée dans la littérature, notre analyse révèle que la variabilité interindividuelle du temps de contrôle de la virémie n'est pas associée à la charge virale résiduelle.

L'approche *in silico* adoptée dans cette thèse s'inscrit dans l'effort global de ces dernières années visant à minimiser le fardeau humain et le coût financier dans le développement du médicament. L'ensemble de nos résultats de modélisation suggèrent qu'une meilleure pénétration dans les ganglions lymphatiques diminuerait le nombre de cas de résistance chez les patients non-adhérents. Cependant, ils indiquent qu'une telle amélioration aurait peu d'influence sur la vitesse de déclin des charges virales. Aussi, quelle que soit l'influence de la pénétration lymphatique sur la virémie résiduelle, son amélioration n'aurait pas d'impact sur la capacité des patients à contrôler leurs charges virales après avoir cessé les antirétroviraux.

## Publications avec comité de pairs :

### Articles relatifs à la thèse :

**Sanche, S.**, Mesplede, T., Sheehan, N. L., Li, J., & Nekka, F. (2018). Exploring an alternative explanation for the second phase of viral decay: Infection of short-lived cells in a drug-limited compartment during HAART. *PLoS One*, 13(7), e0198090. doi:10.1371/journal.pone.0198090

**Sanche, S.**, Li J. Z., Gandhi, R. T. & Nekka, F. (in preparation). How is baseline viremia linked to post-treatment control? Analysis of treatment interruption data based on a mechanistic model.

**Sanche, S.**, Sheehan, N., Mesplede, T., Wainberg, M. A., Li, J., & Nekka, F. (2017). A Mathematical Model to Predict HIV Virological Failure and Elucidate the Role of Lymph Node Drug Penetration. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 6(7), 469-476. doi:10.1002/psp4.12200

### Articles relatifs à d'autres travaux exécutés durant le doctorat :

Landry S, Chen CN, Patel N, Tseng A, Lalonde RG, Thibeault D, **Sanche S**, Sheehan NL (2018). Therapeutic drug monitoring in treatment-experienced HIV-infected patients receiving darunavir-based salvage regimens: A case series. *Antiviral research*. Apr 1;152:111-6.

Rabanel JM, Adibnia V, Tehrani SF, **Sanche S**, Hildgen P, Banquy X, Ramassamy C (being processed: minor revisions) Nanoparticle heterogeneity: an emerging structural parameter influencing particle fate in biological media? *Nanoscale*

Fortin M, Haggerty J, **Sanche S**, & Almirall J (2017). Self-reported versus health administrative data: implications for assessing chronic illness burden in populations. A cross-sectional study. *CMAJ open*, 5(3), E729.

Hudon C, **Sanche S**, Haggerty JL (2016) Personal characteristics and experience of primary care predicting frequent use of emergency department: a prospective cohort study. *PloS one*. Jun 14;11(6):e0157489.

Jang Y, Lortie MA, & **Sanche S** (2014). Return on investment in electronic health records in primary care practices: a mixed-methods study. *JMIR medical informatics*, 2(2).