

L'amélioration des traitements contre le VIH

JOHN BARTLETT • RICHARD MOORE

Quelques traitements sont très efficaces, mais ils sont coûteux et sont sans effet chez certaines personnes séropositives.

Les virologistes n'ont pas encore trouvé de vaccin qui préviendrait l'infection par le VIH et, par conséquent, éviterait le SIDA, la phase terminale de l'infection, caractérisée par de graves anomalies des défenses immunitaires. Dans l'attente d'un tel vaccin et pour soigner les personnes

qui sont aujourd'hui infectées par le virus, beaucoup de biologistes tentent d'améliorer les traitements.

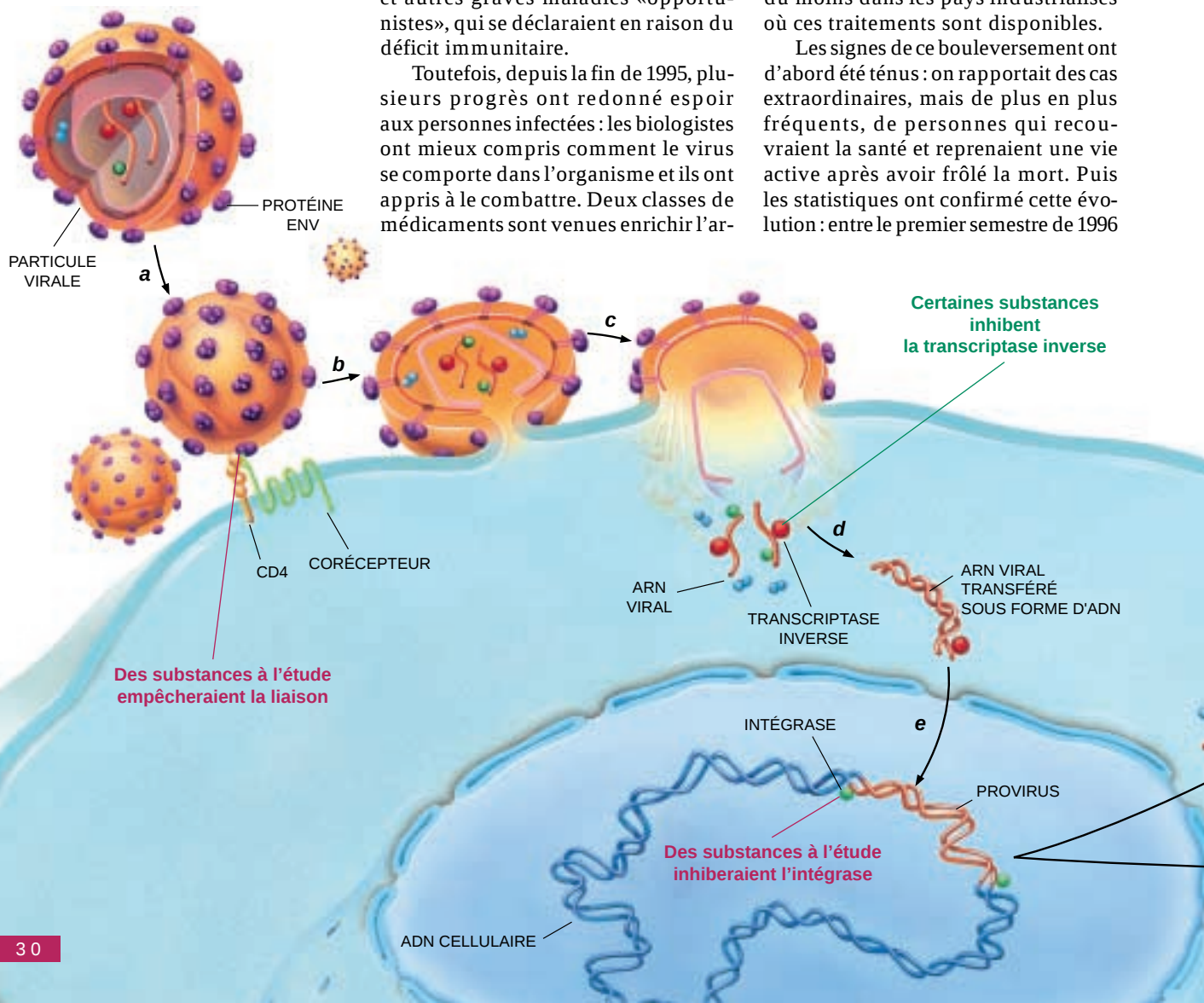
Il y a quelques années seulement, une infection par le VIH aboutissait inexorablement à la mort. Les traitements ne luttaien pas contre le virus lui-même, mais contre les pneumonies et autres graves maladies « opportunistes », qui se déclaraient en raison du déficit immunitaire.

Toutefois, depuis la fin de 1995, plusieurs progrès ont redonné espoir aux personnes infectées : les biologistes ont mieux compris comment le virus se comporte dans l'organisme et ils ont appris à le combattre. Deux classes de médicaments sont venues enrichir l'ar-

senal des substances anti-VIH, tandis que des tests qui évaluent la quantité de virus présents dans le sang, ce qui permet aux médecins d'évaluer rapidement l'efficacité d'un traitement.

L'ensemble des nouveaux moyens améliore l'état de santé des personnes séropositives et prolonge leur survie, du moins dans les pays industrialisés où ces traitements sont disponibles.

Les signes de ce bouleversement ont d'abord été ténus : on rapportait des cas extraordinaires, mais de plus en plus fréquents, de personnes qui recouvraient la santé et reprenaient une vie active après avoir frôlé la mort. Puis les statistiques ont confirmé cette évolution : entre le premier semestre de 1996



et celui de 1997, les décès par SIDA ont diminué de 44 pour cent aux États-Unis et de 42 pour cent en France (32 pour cent pour l'Italie, 37 pour l'Allemagne, 46 pour la Suède, 75 pour l'Irlande). Au cours de la même période, le nombre d'hospitalisations de personnes séropositives a notablement baissé dans certains pays industrialisés.

Malgré les progrès, le fonctionnement du virus n'est pas totalement élucidé ; le traitement est imparfait, et les médecins ignorent s'il reste efficace longtemps. De surcroît, le traitement est contraignant et coûteux, de sorte que toutes les personnes séropositives ne peuvent se le procurer (en France, le traitement est pris en charge à 100 pour cent). Enfin, certaines personnes résistent à ces traitements. C'est pourquoi on continue à chercher d'autres substances qui seraient plus efficaces et plus faciles à fabriquer.

Pourra-t-on guérir d'une infection par le VIH ? Ce n'est pas certain, mais beaucoup de biologistes, d'un optimisme prudent, pensent que l'arsenal thérapeutique bientôt disponible permettra de considérer une infection par le VIH comme une maladie chronique supportable, un peu comme le diabète ou l'hypertension.

Aujourd'hui, on lutte contre le virus en bloquant sa réplication, ce qui était inconcevable il y a seulement trois ans. Les personnes traitées doivent généralement prendre trois ou quatre médicaments soigneusement sélectionnés deux fois par jour (ou davantage), en respectant scrupuleusement la prescription. Ces recommandations découlent des connaissances acquises sur l'activité du VIH chez les personnes non traitées.

Le mode d'action du VIH

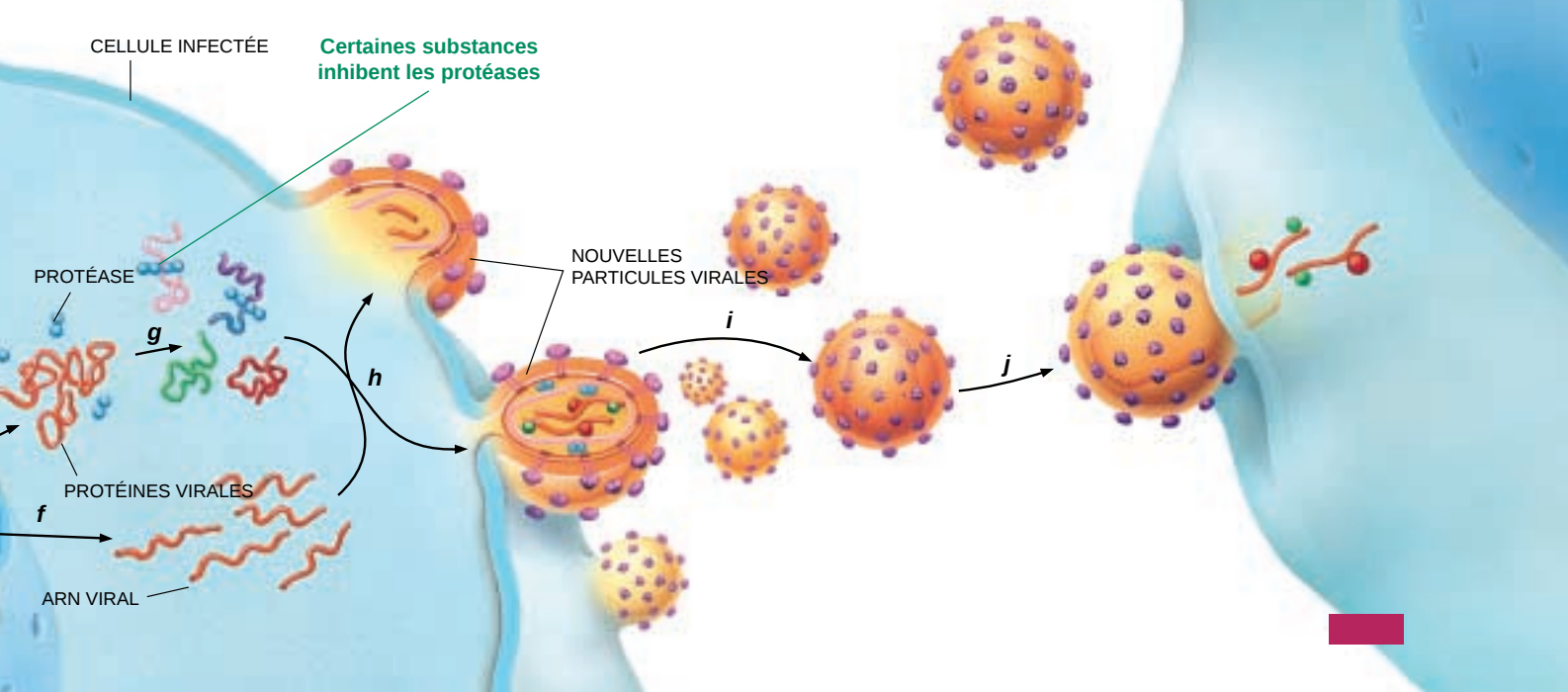
Le virus se propage d'une personne à une autre généralement lors des relations sexuelles, par exposition directe à du sang contaminé ou par transmission de la mère à l'enfant qu'elle porte ou qu'elle allaite. Une fois dans l'organisme, le VIH envahit certaines cellules immunitaires, notamment les lymphocytes *T* CD4, ou lymphocytes *T* auxiliaires ; il s'y réplique, puis infecte d'autres cellules. Ces lymphocytes, nommés d'après la molécule CD4 qu'ils portent à leur surface, jouent un rôle essentiel dans l'immunité.

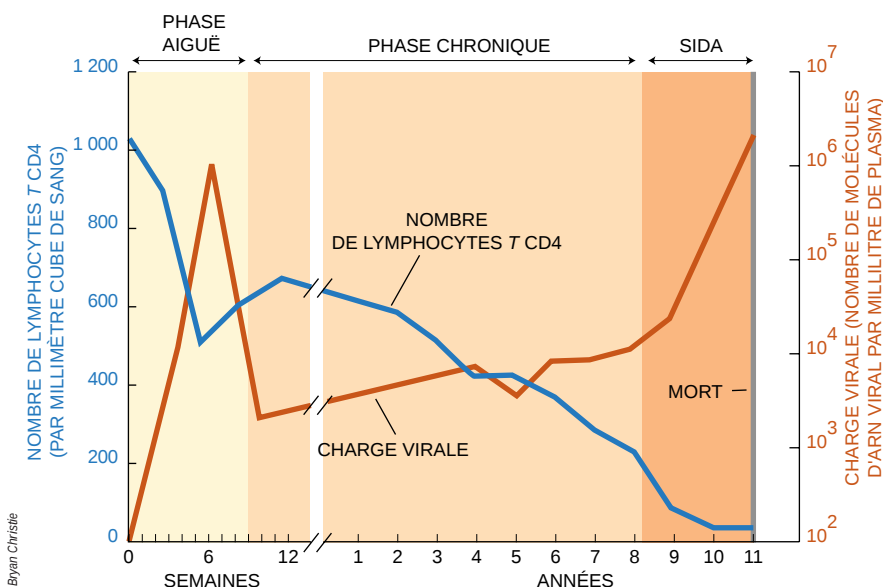
Au début de l'infection, le virus se multiplie rapidement et détruit les lymphocytes *T* CD4 : la concentration en

particules virales augmente dans le sang, tandis que la concentration en lymphocytes *T* CD4 chute, à partir de la normale, qui est supérieure à 800 cellules par millimètre cube de sang. Après trois semaines environ de cette phase aiguë, de nombreuses personnes ont des symptômes qui évoquent une mononucléose infectieuse : de la fièvre, des ganglions enflés, des éruptions cutanées, des douleurs musculaires et des céphalées. Ces signes disparaissent en moins de trois semaines, lorsque le système immunitaire commence à limiter le nombre de particules virales dans le sang : les lymphocytes *T* CD4 stimulent d'autres cellules, les lymphocytes *T* CD8 cytotoxiques, et leur font détruire les cellules infectées, qui libèrent de nouvelles particules virales ; simultanément, l'organisme produit aussi des anticorps, qui se fixent sur les particules virales libérées par les cellules et facilitent leur élimination.

Malgré cette intense activité, le système immunitaire n'élimine pas tous les virus. Six mois environ après la contamination, la vitesse de réplication du virus se stabilise, à une valeur d'équilibre qui varie notablement selon les individus, mais détermine l'évolution future de la maladie ; il s'écoule,

1. LE CYCLE DE VIE DU VIH commence lorsque le virus se fixe à la surface d'une cellule (a), fusionne avec la membrane cellulaire (b) et déverse son contenu dans la cellule (c). Ensuite, l'enzyme virale nommée transcriptase inverse recopie le matériel génétique du virus, présent sous forme d'ARN, en ADN double-brin (d), qu'une autre enzyme virale, l'intégrase, incorpore dans l'ADN cellulaire (e). La machinerie de la cellule produit des protéines et de l'ARN viraux à partir de l'ADN intégré, ou provirus (f). Une troisième enzyme, la protéase, découpe les protéines virales ainsi synthétisées (g), leur permettant de s'associer à l'ARN pour former de nouvelles particules virales (h), qui bourgeonnent vers l'extérieur de la cellule (i) et infectent de nouvelles cellules. Les médicaments anti-VIH actuels bloquent la réplication virale en inhibant la transcriptase inverse ou la protéase. D'autres types de substances (en rouge) sont en cours d'étude.





Bryan Christie

2. ÉVOLUTION NATURELLE DE L'INFECTION PAR LE VIH : chez un patient non traité, l'infection commence par une forte augmentation du nombre de particules virales dans le sang (la charge virale, en orange) et par un effondrement consécutif du nombre des lymphocytes T CD4 (en bleu), les cibles privilégiées du VIH. Puis le système immunitaire retrouve quelque efficacité et maintient la charge virale quasi constante pendant plusieurs années. Finalement, le virus l'emporte. Lorsque la concentration en lymphocytes T CD4 devient inférieure à 200 cellules par millimètre cube de sang ou lorsque des infections opportunistes apparaissent (profitant de la grave déficience immunitaire qui s'est établie), le malade entre dans la phase SIDA.

en moyenne, entre huit et dix ans avant que les complications graves dues au VIH n'apparaissent. Pendant cette phase chronique prolongée, les personnes séropositives se portent bien et ne présentent pas de symptômes (ou peu).

Elles restent apparemment en bonne santé, car leurs concentrations en lymphocytes T CD4 restent suffisantes pour que le système de défense réagisse aux autres agents pathogènes. Toutefois, les concentrations en lymphocytes T CD4 diminuent progressivement. Lorsqu'elles deviennent inférieures à 200 cellules par millimètre cube de sang, le SIDA apparaît.

Lorsque la concentration est inférieure à 100 lymphocytes T CD4 par millimètre cube de sang, le virus l'emporte : la concentration en particules virales augmente rapidement, et les micro-organismes que le système immunitaire tient normalement en échec prolifèrent, déclenchant des infections opportunistes potentiellement mortelles, caractéristiques du SIDA (telles des pneumonies à *Pneumocystis carinii* et la toxoplasmose). Lorsque ces maladies apparaissent, le malade meurt en un ou deux ans. Parfois aussi, les infections opportunistes surviennent quand les concentrations en lymphocytes T CD4 sont encore supérieures à 200 ; l'apparition des infections oppor-

tunistes indique le début de la phase SIDA, quelle que soit la concentration en lymphocytes T CD4.

Même si les patients survivent en moyenne dix à onze ans après la contamination par le VIH, l'évolution de la maladie est très variable. Certains décèdent dans l'année qui suit leur contamination, tandis que d'autres (entre quatre et sept pour cent) ont des concentrations en lymphocytes T CD4 normales pendant huit ans (ou plus) et survivent plus de 20 ans.

On sait également comment le VIH envahit et détruit les lymphocytes T CD4 : il pénètre dans ces cellules (et dans d'autres types de cellules) en se fixant sur la molécule CD4 et sur une autre molécule, nommée corécepteur, également présente à leur surface. Cet ancrage assure la fusion de la membrane du VIH et de celle du lymphocyte : le virus libère alors son contenu dans le cytoplasme de la cellule, notamment diverses enzymes et deux brins d'ARN qui portent chacun la totalité du génome du VIH nécessaire à la fabrication de nouvelles particules virales.

L'une des enzymes virales, la transcriptase inverse, recopie l'ARN du VIH sous forme d'ADN double-brin (le VIH est un rétrovirus, et son génome, initialement composé d'ARN, est copié en ADN avant d'être intégré à l'ADN cel-

lulaire ; les autres virus ont leur génome sous la forme d'ADN). Une seconde enzyme, l'intégrase, participe ensuite à l'insertion permanente de l'ADN viral dans l'un des chromosomes de la cellule infectée. Lorsqu'un lymphocyte T CD4 contenant cet ADN viral intégré (ou provirus) est ultérieurement activé, à l'occasion de la lutte contre le VIH ou contre un autre microbe, la cellule se multiplie et produit des copies du génome viral et synthétise des protéines virales. Une autre enzyme virale, une protéase, découpe ces protéines virales qui sont alors « empaquetées » avec l'ARN viral pour former de nouvelles particules virales. Ces particules bourgeonnent à la surface de la cellule infectée et vont infecter d'autres cellules. Lorsqu'une cellule produit un trop grand nombre de particules virales, elle finit par être détruite.

Bloquer la prolifération

Tous les médicaments efficaces contre le VIH bloquent la réplication virale à l'intérieur des cellules en inhibant soit la transcriptase inverse, soit la protéase du VIH. D'une part, deux classes de médicaments inhibent la transcriptase inverse, agissant avant que l'ADN viral ne soit intégré dans l'ADN cellulaire. Les composés de l'une de ces classes, les analogues des nucléosides, ressemblent aux éléments constitutifs de l'ADN viral ; lorsque la transcriptase inverse incorpore ces médicaments-leurres à un brin d'ADN viral en cours de synthèse, la construction du brin est perturbée. Le premier composé anti-VIH, la zidovudine (ou AZT), utilisée dès 1987, et des composés chimiques analogues agissent de cette façon. La deuxième classe de composés antirétroviraux est celle des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. D'autre part, les inhibiteurs de la protéase, bloquent le site actif de la protéase du VIH, ce qui empêche cette enzyme de former correctement les protéines virales : l'assemblage des particules virales est bloqué.

Des résultats récents ont convaincu les médecins de la nécessité impérieuse de bloquer la réplication virale le plus vite et le plus complètement possible. On a d'abord cru que le VIH n'infectait que quelques cellules et se répliquait lentement pendant une longue période. On en avait déduit que les lymphocytes T CD4 n'étaient pas détruits par la prolifération du VIH, de sorte

que les médicaments bloquant la multiplication du virus n'agiraient pas sur l'évolution de la maladie tant que le SIDA n'était pas déclaré. On sait aujourd'hui que le VIH se multiplie rapidement dès le début de l'infection ; si les concentrations en particules virales restent stables pendant plusieurs années, c'est que l'organisme fabrique des quantités considérables de lymphocytes *T* CD4.

De surcroît, chez les personnes non traitées, l'intensité de la réaction immunitaire initiale (au cours de la phase aiguë) détermine la vitesse d'évolution vers la phase SIDA. Les personnes dont les lymphocytes *T* cytotoxiques sont

très actifs et qui, par conséquent, inhibent mieux la multiplication du virus et maintiennent la concentration virale basse, évoluent moins vite vers la phase SIDA que les personnes dont le système immunitaire lutte moins efficacement.

Une activité immunitaire intense, au cours de la phase aiguë de l'infection, semble aussi aider l'organisme à conserver sa capacité de produire le sous-groupe des lymphocytes *T* CD4 spécifiques du VIH. Une fois détruites, ces cellules ne semblent pas remplacées, même quand un traitement ultérieur bloque la réplication virale et donne au système immunitaire la pos-

sibilité de reconstituer son stock de lymphocytes *T* CD4.

Enfin, à tous les stades, concentration virale et pronostic sont liés : les personnes chez qui l'on ne détecte plus de virus semblent ne pas évoluer vers la phase SIDA.

L'ensemble des études a ainsi montré que la quantité de virus présente dans l'organisme détermine le cours de l'infection. C'est pourquoi les traitements récents ou à l'étude visent essentiellement à bloquer la multiplication du virus. Pour la majorité des personnes séropositives, dont le système immunitaire ne peut lutter seul contre le VIH,

Nom	Posologie usuelle	Effets secondaires possibles
Inhibiteurs de la transcriptase inverse : analogues de nucléosides		
Didanosine (Videx, ddl)	2 comprimés deux fois par jour, à jeun	Nausées, diarrhées, inflammation du pancréas, neuropathie périphérique
Lamivudine (Epivir, 3TC)	1 comprimé deux fois par jour	Habituellement aucun
Stavudine (Zerit, d4T)	1 comprimé deux fois par jour	Neuropathie périphérique
Zalcitabine (HIVID, ddC)	1 comprimé trois fois par jour	Neuropathie périphérique, inflammation de la bouche et du pancréas
Zidovudine (Retrovir, AZT)	1 comprimé deux fois par jour	Nausées, céphalées, anémie, neutropénie (raréfaction des globules blancs), faiblesse, insomnie
Comprimés à base de lamivudine et de zidovudine (Combivir)	1 comprimé deux fois par jour	Identiques à ceux de la zidovudine
Inhibiteurs de la transcriptase inverse : analogues non nucléosidiques		
Delavirdine (Rescriptor)	4 comprimés trois fois par jour (mélangés dans de l'eau, à prendre une heure au moins après une prise d'antiacides ou de didanosine)	Éruption cutanée, céphalées, hépatite
Neviparine (Viramune)	1 comprimé deux fois par jour	Éruption cutanée, hépatite
Inhibiteurs de la protéase		
Indinavir (Crixivan)	2 comprimés trois fois par jour, à jeun ou avec une collation légère, deux heures après avoir pris de la didanosine	Calculs rénaux, nausées, céphalées, vision floue, vertiges, éruption cutanée, goût métallique dans la bouche, répartition anormale des graisses, augmentation des triglycérides et du cholestérol, intolérance au glucose
Nelfinavir (Viracept)	6 comprimés deux fois par jour (ou 4 comprimés deux fois par jour quand le médicament est associé au saquinavir) pendant les repas, à prendre plus de deux heures après la didanosine	Diarrhées, répartition anormale des graisses, augmentation des triglycérides et du cholestérol, intolérance au glucose
Ritonavir (Norvir)	3 comprimés trois fois par jour avec une collation légère	Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, céphalées, sensations de picotements cutanés, hépatite, faiblesse, répartition anormale des graisses, augmentation des triglycérides et du cholestérol, intolérance au glucose
Saquinavir (Invirase en gélules ; Fortovase en capsules)	6 gélules trois fois par jour (ou 2 gélules deux fois par jour quand le médicament est associé au ritonavir) à prendre avec un repas abondant	Nausées, diarrhées, céphalées, répartition anormale des graisses, augmentation des triglycérides et du cholestérol, intolérance au glucose

3. LE NOMBRE DES MÉDICAMENTS ANTI-VIH disponibles augmente. Toutefois, la plupart des traitements efficaces (en général, deux analogues de nucléosides associés à un ou deux inhibiteurs de la protéase) sont contraignants et trop complexes pour certaines personnes. Tous exigent plusieurs prises quotidiennes, les unes à jeun, les autres non. Certains médicaments ont des effets secondaires et ne peuvent être pris avec d'autres antiré-

troviraux ou avec d'autres médicaments, tels que des antalgiques, des antidépresseurs et des antinauséeux. Le traitement imposant le moins de comprimés (huit) combine l'indinavir et le combivir. D'autres traitements, plus contraignants mais souvent prescrits, associent le ritonavir, le saquinavir et le combivir (14 comprimés au total), ou le saquinavir, la didanosine et la stavudine (24 comprimés).

les médicaments les plus actifs sont l'unique chance de maintenir longtemps un bon état de santé. Même les patients qui réagissent bien aux traitements, c'est-à-dire chez qui le virus cesse de se multiplier, devront prendre leurs médicaments pendant des années, voire toute leur vie, car le virus semble se terrer dans des zones de l'organisme inaccessible aux composés antirétroviraux.

Le traitement idéal

La théorie virologique actuelle et les essais cliniques indiquent que le meilleur traitement actuel est une trithérapie, c'est-à-dire l'administration de deux analogues de nucléosides et d'un inhibiteur de la protéase (pour un coût d'environ 60 000 francs par an). Cette association de deux analogues de nucléosides et d'un inhibiteur de la protéase s'est, la première, révélée efficace. D'autres associations de médicaments comprenant des composés plus récents, parfois plus puissants ou plus simples d'utilisation, sont en cours d'évaluation : on teste ainsi deux inhibiteurs de la protéase ou un inhibiteur de la protéase associé à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ; les médicaments de ces deux catégories sont plus puissants que la zidovudine et que d'autres analogues de nucléosides. Les médecins étudient également l'efficacité des traitements combinant quatre substances actives, voire plus.

L'efficacité des multithérapies a plusieurs causes. Tout d'abord, quand des médicaments ne bloquent pas la réplication du virus, un autre prend la relève et, si les deux premiers composés sont inefficaces, un troisième est une garantie supplémentaire.

De plus, le VIH devient inévitablement résistant aux antirétroviraux qui ne bloquent pas totalement la réplication virale (voir l'encadré page 35). Comme aucun des médicaments disponibles n'y parvient, tout composé administré seul

finit par devenir inefficace, parfois en quelques semaines. En outre, un médicament antirétroviral administré seul inhibe la multiplication de plusieurs souches de VIH, mais épargne les souches qui lui résistent et qui se multiplient. Or les souches qui résistent à ce médicament résistent également à tous les composés de la même famille, par un

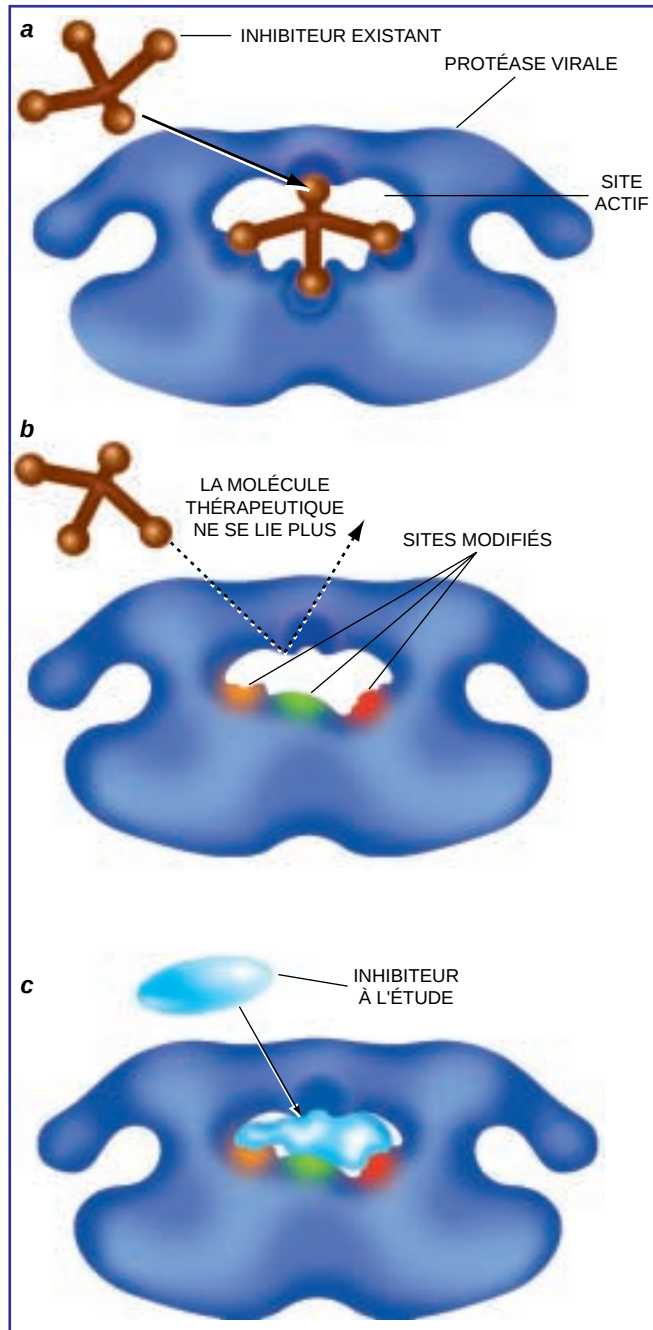
mécanisme dit de résistance croisée. Le virus est plus sensible au traitement s'il est assailli par plusieurs composés qui agissent sur des cibles moléculaires différentes et qui, ensemble, bloquent complètement sa multiplication.

Les concentrations en particules virales dans le sang (qui donnent une idée du nombre d'années de survie)

permettent aux médecins de surveiller l'efficacité du traitement administré. Ils identifient les traitements inefficaces avant que ne s'installe un déficit immunitaire grave, et ils adoptent d'autres mesures thérapeutiques.

On évalue les concentrations virales d'après le nombre de molécules d'ARN viral par millilitre de plasma ; le nombre de particules virales est égal à la moitié de celui des molécules d'ARN (voir l'encadré page 37). Les tests disponibles détectent toute concentration supérieure ou égale à 500 molécules d'ARN par millilitre. Les nouvelles méthodes en cours d'élaboration devraient être dix fois plus sensibles et détecter 50 molécules par millilitre. Au cours des huit semaines qui suivent le début d'un traitement, les concentrations virales doivent diminuer d'un facteur 10. Au bout de six mois, la concentration virale doit devenir inférieure au seuil de détection et le rester.

Les résultats des essais cliniques conduits pour l'évaluation de la trithérapie ont été impressionnants : chez des personnes dont le nombre de lymphocytes T CD4 était compris entre 200 et 500 cellules par millimètre cube et qui n'avaient pas encore été traitées (qui n'hébergeaient donc probablement pas de virus résistants), 75 à 85 pour cent avaient une concentration virale inférieure à 500 molécules d'ARN par millilitre après 24 à 100 semaines de traitement ;



4. UNE STRATÉGIE ACTUELLEMENT À L'ÉTUDE vise à vaincre la résistance du VIH aux inhibiteurs de la protéase existants. Ces médicaments se lient à un site actif de l'enzyme protéase, l'empêchant d'agir (a). Quand les sites d'action de l'inhibiteur (couleurs vives en b) sont modifiés, l'inhibiteur ne peut se fixer sur l'enzyme, qui reste active. Un nouveau composé en cours de mise au point (en clair en c) est suffisamment flexible pour se fixer sur les protéases du VIH, même quand elles sont déformées, et pour les inhiber quelle que soit leur forme.

Dana Burns-Pfeiffer

Comment le VIH devient résistant

Douglas RICHMAN

Lorsqu'un traitement ne parvient pas à empêcher le VIH de se multiplier, c'est souvent que le virus résiste à l'un – au moins – des médicaments administrés. Des mutations des gènes viraux sont à l'origine de ces résistances.

Le génome (l'ensemble des gènes) présent dans chacune des particules virales sert à la fabrication des enzymes et des protéines nécessaires à la production de nouvelles copies du virus. Les médicaments anti-VIH disponibles se lient à des enzymes spécifiques du VIH et en bloquent l'activité. Quand les gènes codant ces enzymes sont mutés, les enzymes sont anormales, de sorte que la fixation du médicament est imparfaite : le traitement est inefficace. Une seule mutation du gène codant la transcriptase inverse suffit parfois à inactiver les inhibiteurs non nucléosidiques de cette enzyme. En revanche, les inhibiteurs de la protéase ne deviennent inefficaces que si le gène de cette enzyme a accumulé plusieurs mutations.

Paradoxalement, un composé antirétroviral peut stimuler la prolifération de variants résistants. En effet, le VIH se multiplie rapidement et parfois peu précisément : chez une personne infectée, environ dix milliards de nouvelles particules sont produites chaque jour, sans grande précision. Ainsi, le génome de chaque particule virale diffère souvent du génome de la particule dont elle est issue (souvent en plusieurs sites). Chaque mutation risque de conduire à des variants qui résisteront aux substances thérapeutiques. La vitesse élevée de la réplication et son imprécision se combinent, de sorte que la probabilité qu'un variant résistant apparaisse est élevée. Autrement dit, même quand un malade n'a jamais été traité par un antirétroviral, tout médicament administré rencontre un jour un variant VIH déjà résistant ou en passe d'accumuler l'ensemble des mutations nécessaires à l'apparition d'une résistance.

Que se passe-t-il quand une personne prend un médicament antirétroviral ? Supposons que cinq mutations seulement dans un génome suffisent à inactiver le médicament. Le composé bloque la multiplication des variants encore sensibles, mais des sous-populations de VIH plus ou moins résistantes continuent à proliférer. Avant le début du traitement, la plupart des variants n'ont guère plus de deux mutations de résistance. Avec le temps, la mul-

tiplication des particules virales permet à certains variants semi-résistants d'acquérir une nouvelle mutation de résistance. Ces formes de VIH se multiplient au détriment des souches plus sensibles et accumulent encore d'autres modifications génétiques. Finalement, ces variants résistants échappent totalement au médicament.

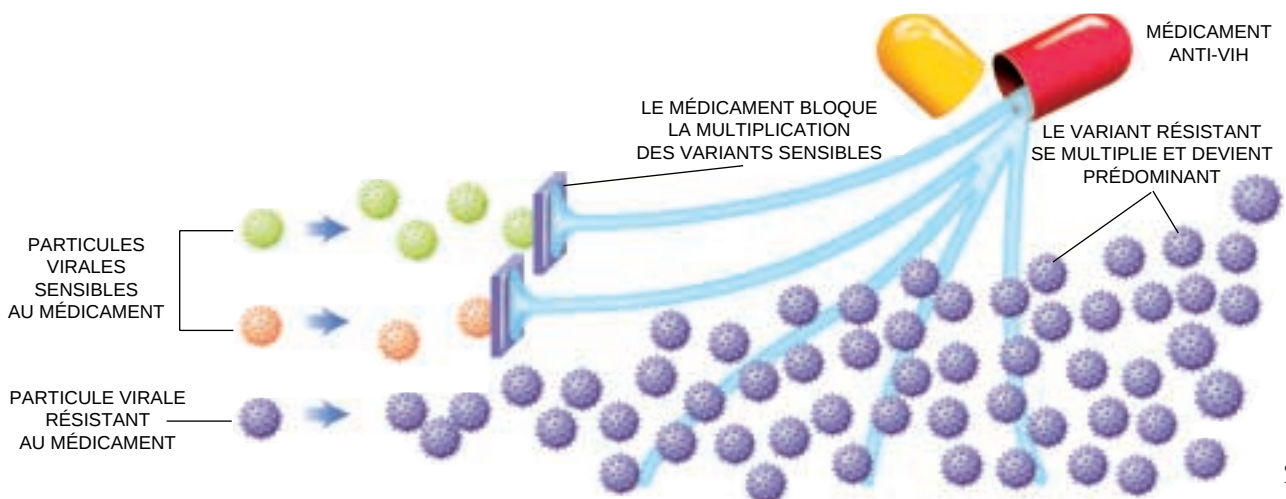
Ainsi, une substance antivirale qui ne bloque pas complètement toute prolifération virale « sélectionne » les souches résistantes. De même, quand un virus résistant est déjà présent au début d'un traitement, la substance n'empêche pas la population résistante de se développer, et le traitement échoue.

Comme aucun des médicaments disponibles n'est suffisamment puissant pour éliminer totalement le VIH, les médecins ne prescrivent plus des composés uniques (monothérapie), mais choisissent des associations, plus efficaces, qui diminuent la probabilité d'apparition d'une résistance. Ainsi, ils évitent de prescrire des médicaments que le patient a déjà pris, car ils supposent que l'utilisation antérieure a peut-être favorisé la sélection de variants insensibles.

Ayant choisi un traitement, les médecins doivent être à l'affût de tout signe de résistance : en général, quand le virus est encore détectable dans le sang après quatre à six mois de traitement (parce qu'il n'est pas assez puissant, parce que la posologie est trop faible ou parce que le traitement est mal suivi), c'est qu'il continue à se multiplier et qu'un variant résistant a été sélectionné.

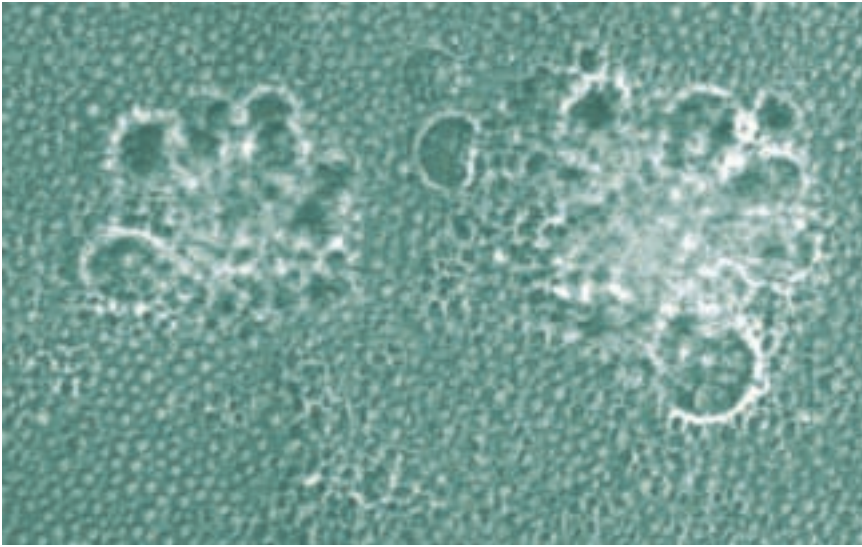
Divers tests en cours d'élaboration permettront aux médecins de mieux adapter les traitements à chacun de leurs patients : l'un analysera le génome des variants, révélant les mutations de résistance qu'ils portent ; d'autres évalueront l'intensité de la résistance à certains médicaments. Les médecins choisiront alors les antirétroviraux les plus actifs (qui agissent sur toutes les souches présentes chez la personne traitée). Enfin, si les concentrations virales commencent à augmenter, les tests révéleront si c'est le signe de l'apparition d'une résistance, ce qui aidera les médecins à adapter le traitement.

Douglas RICHMAN est le directeur adjoint de l'Institut de recherche sur le SIDA de San Diego.



LES MONOTHÉRAPIES SÉLECTIONNENT des variants résistants. En l'absence de traitement, de nombreux variants coexistent chez une personne infectée (à gauche). Quand on administre un médicament

bloquant la réplication, il empêche les variants sensibles (en haut) de se multiplier, mais n'a aucune action sur les formes résistantes (en bas), qui prolifèrent après l'élimination des virus sensibles.



5. DEUX AMAS de lymphocytes T ont fusionné et sont en cours de destruction, car un VIH qui était latent, caché dans un réservoir (un unique lymphocyte T au repos ou inactif), a été activé et s'est multiplié. Les particules virales libérées par ce lymphocyte activé ont infecté et détruit des lymphocytes sains. Pour guérir une infection par le VIH, on devra trouver comment détruire les réservoirs potentiellement mortels, que les médicaments existants n'éliminent pas.

chez 60 à 75 pour cent de ces personnes qui avaient bien réagi aux traitements, la charge virale était même inférieure à 50 molécules d'ARN.

Des résultats pratiquement similaires ont été obtenus au cours d'autres essais cliniques : près de 50 pour cent des personnes recevant une trithérapie ont une charge virale inférieure à 500 copies par millilitre après 6 à 52 semaines de traitement.

Bien que les résultats obtenus «sur le terrain» ne coïncident pas toujours avec ceux des essais cliniques, les améliorations sont bien au-delà de ce que l'on espérait il y a seulement quelques années, et la maladie ralentit dans de nombreux cas. Depuis l'introduction des multithérapies, les centres hospitaliers des pays industrialisés ont enregistré une diminution de plus de 50 pour cent des hospitalisations dues au SIDA.

Si les résultats obtenus dans la population générale sont moins bons que lors des essais cliniques, c'est que les personnes traitées sont plus hétérogènes que celles qui avaient été sélectionnées pour les essais cliniques. Beaucoup commencent un traitement lorsque l'infection par le VIH est déjà avancée, quand la quantité de particules virales est déjà considérable et que le système immunitaire est déjà trop endommagé. De plus, la plupart ont déjà reçu des substances antirétrovirales, de sorte qu'elles abritent probablement des souches résistantes à l'un des médicaments, voire à plusieurs.

Les inconvénients des trithérapies

Les multithérapies ont de nombreux inconvénients qui découragent parfois les personnes séropositives, sauf quand elles sont très motivées et organisées : les malades doivent prendre au moins 8 à 16 comprimés par jour, en plus d'antalgiques et d'autres médicaments qui préviennent les infections opportunistes. Certains médicaments doivent être pris lors des repas, d'autres à jeun, certains ne doivent pas être pris ensemble ou avec d'autres médicaments. Même les personnes les plus organisées risquent de se tromper ou d'en oublier ; les personnes sans domicile, démentes ou toxicomanes n'ont souvent pas le soutien indispensable à la stricte observance des prescriptions.

Les personnes qui ne bénéficient pas de l'encadrement offert lors des essais cliniques oublient parfois de prendre leurs médicaments ou abandonnent le traitement lorsque se manifestent des effets secondaires désagréables, tels qu'éruptions cutanées, nausées, diarrhées ou céphalées, voire anémie, troubles neurologiques (membres douloureux ou engourdis), hépatite et parfois diabète. Certaines de ces manifestations sont supportables, d'autres graves et handicapantes.

Quelle que soit la raison pour laquelle un traitement est mal suivi, les conséquences peuvent être désastreuses : le virus continue à se multi-

plier et des variants résistants risquent d'être sélectionnés par le traitement. Les multithérapies imposent une rigueur absolue, car si un variant résistant apparaît, l'ancien traitement devient inefficace. La moitié des échecs thérapeutiques résulte d'une mauvaise observance du traitement, mais on ignore encore à partir de combien de comprimés oubliés des résistances apparaissent.

Chez certains patients qui suivent consciencieusement le traitement, le virus continue à se multiplier et reste détectable : le cocktail de médicaments administrés n'est pas assez puissant pour bloquer la réplication virale. Leur organisme dégrade-t-il trop rapidement les substances actives ? La concentration de ces substances est-elle insuffisante dans certains sites, de sorte que des cellules infectées sont épargnées ? Ainsi, lorsque la charge virale est inférieure à 500 molécules d'ARN par millilitre, la multiplication virale est bloquée chez certaines personnes, tandis que, chez d'autres, le virus continue à se multiplier faiblement, mais assez pour qu'apparaissent des variants résistants.

Les trithérapies donnent de bons résultats, mais soulèvent diverses questions. Doit-on traiter toute personne diagnostiquée séropositive ? Les virologistes admettent que le traitement doit commencer dès la phase aiguë, lorsque les défenses immunitaires ont le plus de chances d'être épargnées. Toutefois, peu de diagnostics sont faits à ce stade. À l'autre extrême, les malades qui ont déjà des symptômes, ou ceux dont le nombre de lymphocytes T CD4 est inférieur à 200 par millimètre cube, doivent absolument être traités, parce qu'ils ne vivraient pas longtemps sans ce traitement.

Les virologistes préconisent également d'administrer les trithérapies à un troisième groupe : les personnes asymptomatiques dont les concentrations en lymphocytes T CD4 sont comprises entre 200 et 500 cellules par millimètre cube ou la charge virale entre 10 000 et 20 000 molécules d'ARN par millilitre. Sans traitement, 25 pour cent de ces personnes risquent d'évoluer vers la phase SIDA en six ans, et huit pour cent d'entre elles en trois ans.

Toutefois, les valeurs seuils de la concentration en lymphocytes T CD4 et de la charge virale sont assez arbitraires. Comme les personnes du troisième groupe se sentent bien, certaines

La détermination de la charge virale

John MELLORS

Les premiers tests précis de mesure de la quantité de VIH dans le sang sont apparus au début des années 1990. Depuis, les mesures de la charge virale ont précisé le comportement du VIH et mis sur la piste de nouveaux principes de traitement. Ces tests mesurent directement le nombre de molécules d'ARN viral par millilitre de plasma sanguin ; chaque particule virale contenant deux molécules d'ARN, la concentration en particules virales est égale à la moitié de la concentration en molécules d'ARN.

Avec ces tests, les biologistes ont montré que la vitesse de multiplication du VIH ne diminue jamais. Dès le début de l'infection, la population virale produit, chaque jour, des milliards de nouvelles particules qui détruisent des millions de lymphocytes T CD4, les cellules du système immunitaire les plus touchées par le VIH. L'organisme essaie de compenser cette perte en produisant de nouveaux lymphocytes T CD4, mais le système immunitaire, harcelé en permanence, finit par être vaincu.

En 1996, nous avons mesuré les concentrations virales dans des échantillons de plasma prélevés à 1 600 hommes infectés par le VIH et nous avons suivi le devenir de ces personnes non traitées. Leur survie dépendait directement de leur charge virale. Ainsi, 70 pour cent des personnes dont la charge virale était supérieure à 30 000 molécules d'ARN par millilitre sont décédées au cours des six années qui ont suivi le prélèvement (la survie moyenne étant de 4,4 ans). Au contraire, moins d'un pour cent des personnes ayant une charge virale inférieure à 500 molécules d'ARN par millilitre sont décédées au cours de ces six années, et leur durée moyenne de survie était supérieure à

dix ans. Ainsi, la charge virale influe notablement sur la vitesse d'évolution de la maladie. Ces résultats montrent également qu'en abaissant les concentrations virales le plus possible et le plus longtemps possible, à l'aide de médicaments, on a davantage de chances de prolonger la vie des personnes séropositives.

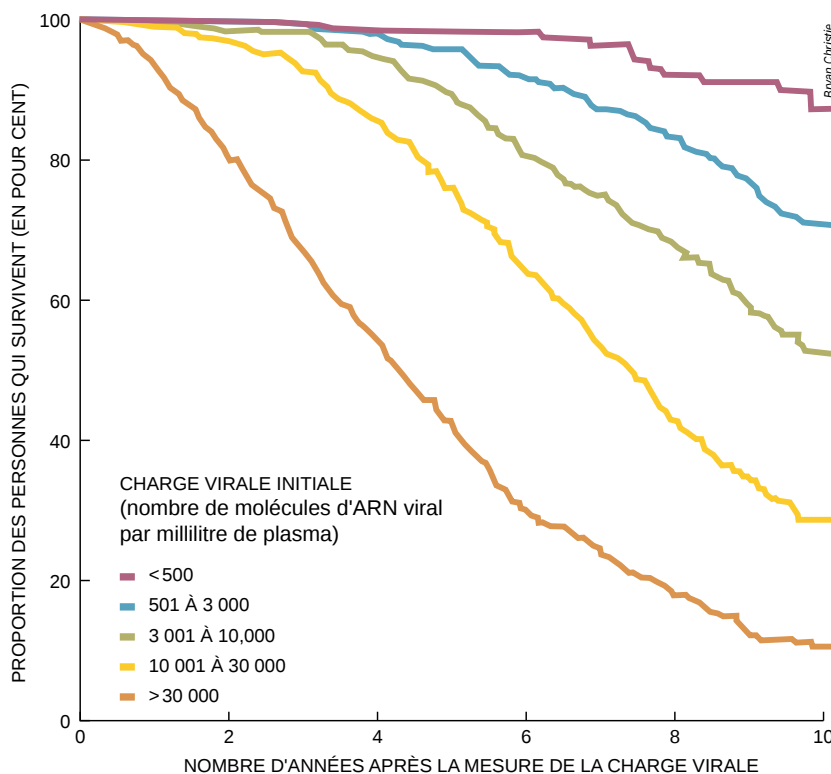
Des études ultérieures de la charge virale ont confirmé ces résultats et modifié l'évaluation des nouveaux traitements. Récemment encore, on évaluait l'efficacité d'un traitement en comparant l'incidence du SIDA ou la mortalité dans un groupe traité et dans un groupe témoin ; on attendait des années avant d'avoir des résultats fiables. Plusieurs études ont montré que la charge virale, mesurée quelques semaines seulement après le début du traitement, indique si le traitement ralentit ou non la progression de l'infection par le VIH. Ainsi, quand un traitement abaisse la charge virale de 75 à 90 pour cent en 8 à 24 semaines, les risques d'évolution vers le SIDA en un an diminuent de 50 à 65 pour cent. C'est pourquoi le suivi systématique de la charge virale est devenu une pratique médicale courante.

De récentes études ont confirmé la nécessité d'abaisser les concentrations virales. Aujourd'hui, on tente de maintenir la charge virale au-dessous de 500 molécules d'ARN par millilitre (ce qui correspond au seuil de détection des tests utilisés). Quand on n'y parvient pas, c'est généralement que des variants résistants aux médicaments sont apparus. Toutefois, avec des tests plus sensibles, on a montré qu'en maintenant la charge virale au-dessous

de 50 molécules d'ARN par millilitre, la garantie de ne pas sélectionner de variants résistants est encore meilleure ; de surcroît, on bloque alors toute répllication virale dans les ganglions lymphatiques (où la vitesse de répllication est supérieure à la vitesse dans le sang) ou dans d'autres parties de l'organisme. Je pense qu'une charge virale inférieure à 50 devrait être le nouvel objectif à atteindre dès que les tests les plus sensibles (qui ne sont pas encore commercialisés) seront disponibles. Tous les médecins ne sont pas d'accord, en partie parce que cet objectif sera plus difficile à atteindre, surtout chez les personnes où un premier traitement a échoué.

Comment éliminer le VIH dans les lymphocytes T CD4 infectés au repos, qui ne produisent pas de particules virales, mais qui hébergent toutes les informations génétiques nécessaires à leur production ? Les médicaments antirétroviraux actuels n'éliminent pas ces réservoirs de VIH. Pour mettre au point de tels traitements et pour en suivre les effets, les biologistes devront disposer de tests de détermination des charges virales encore plus sensibles, puisqu'il s'agira de mesurer la quantité d'ARN viral dissimulé dans des cellules au repos.

John MELLORS dirige le programme VIH/SIDA de la Faculté de médecine de Pittsburgh.



LA SURVIE des personnes infectées par le VIH dépend de leur charge virale. On a mesuré la charge virale chez plus de 1 600 personnes qui ont été suivies pendant dix ans. Cette étude a été faite avant que la trithérapie ne soit disponible ; la charge virale a été évaluée rétrospectivement, à partir de prélèvements sanguins qui avaient été conservés. Ces résultats ont été parmi les premiers à montrer que plus la charge virale est faible au début de l'infection, moins vite la maladie évolue.

ne veulent pas commencer un traitement très contraignant, qui a des effets secondaires et qui leur rappelle sans cesse leur maladie. En outre, l'apparition de résistance réduit le nombre des possibilités thérapeutiques. Certains choisissent de retarder le traitement jusqu'à ce que les tests révèlent que la maladie a progressé ou jusqu'à ce que de nouveaux médicaments moins contraignants ou ayant moins d'effets secondaires soient disponibles. La plupart des personnes dont la concentration en lymphocytes *T CD4* est supérieure à 500 et dont la charge virale est comprise entre 10 000 et 20 000 molécules d'ARN par millilitre de sang choisissent également d'attendre.

Comment traiter les personnes insensibles à la trithérapie? Aucun

autre traitement ne semble aussi efficace qu'une trithérapie administrée à une personne séropositive qui n'a jamais été traitée par des antirétroviraux. Les médecins tentent de comprendre les difficultés qui ont fait échouer le premier traitement et changent ensuite de traitement en prescrivant de nouveaux médicaments.

Lorsqu'un traitement n'empêche pas le virus de se multiplier, chaque cas devient un cas d'espèce : chez les malades dont les défenses immunitaires se sont effondrées, un traitement antirétroviral risque d'être sans effet, tandis que, chez d'autres, il vaut mieux continuer le traitement. L'échec virologique (une suppression incomplète du virus) n'équivaut pas à un échec clinique (apparition des complications liées aux VIH).

Quelques virologistes ont montré que, même si les concentrations en particules virales augmentent, la multithérapie freine parfois la multiplication du VIH ; les concentrations en lymphocytes *T CD4* se maintiennent, et la vie des malades est prolongée.

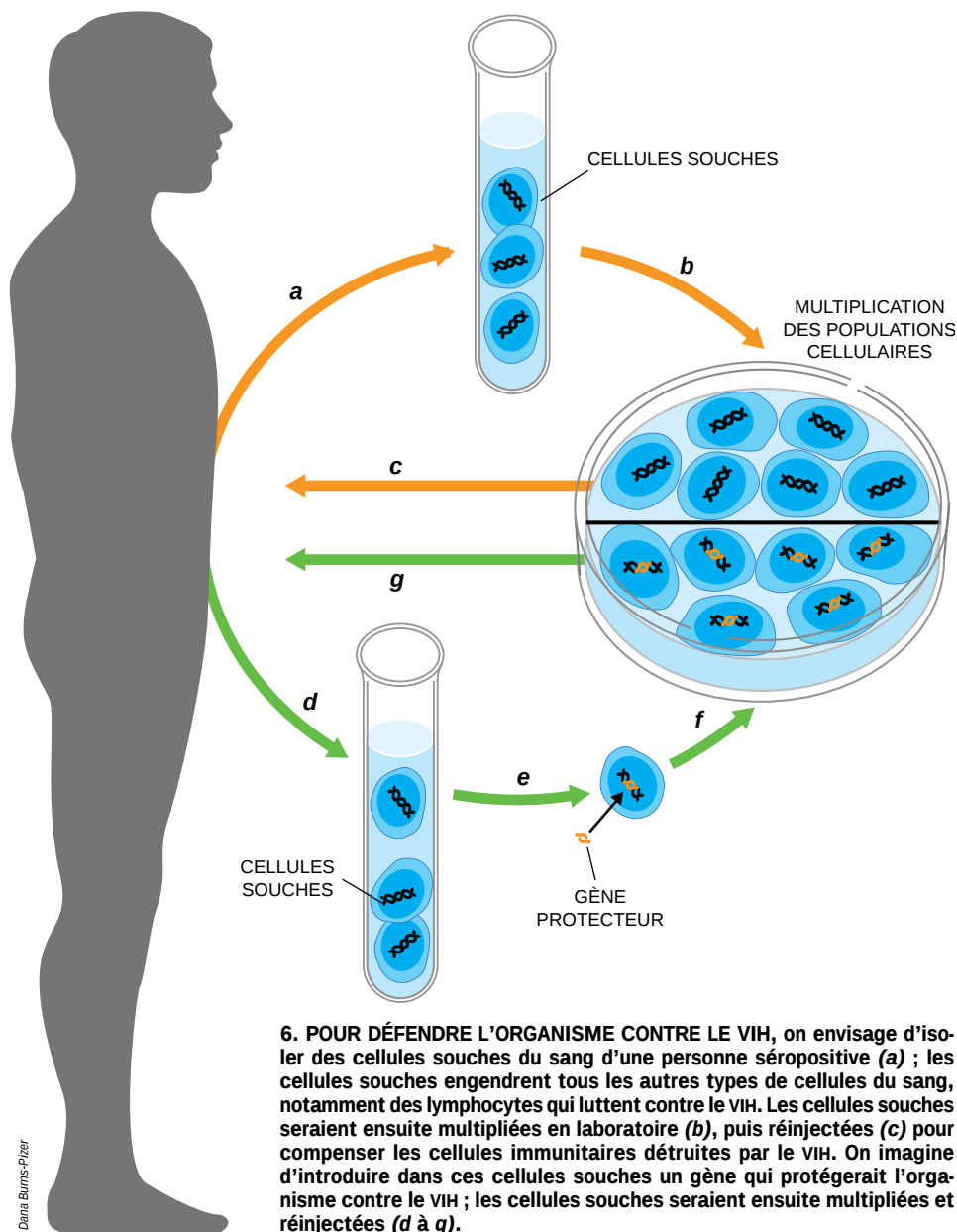
Même lorsqu'un traitement est scrupuleusement respecté, des questions restent ouvertes : en cas de succès apparent d'un traitement, le système immunitaire est-il intégralement restauré? Les nouveaux lymphocytes *T CD4* présentent-ils la diversité « normale »? Apparemment, la restauration semble seulement partielle : le traitement fait augmenter les concentrations en lymphocytes *T CD4* jusqu'à 100 à 200 cellules par millimètre cube. D'autre part, les lymphocytes reconstitués semblent être moins variés que les lymphocytes *T CD4* d'origine : ils reconnaîtront moins d'agents pathogènes et seront moins efficaces pour lutter contre les infections.

L'éradication du virus

Chacun espère que le succès initial des multithérapies se prolongera. Lorsqu'un tel traitement bloque complètement la réplication du VIH, il semble empêcher l'apparition de variants résistants et devrait être efficace indéfiniment. La réalité confirmera-t-elle la théorie?

Pourra-t-on guérir d'une infection par le VIH? Les espoirs restent faibles. Dans les lymphocytes *T CD4* au repos, c'est-à-dire qui ne se divisent pas, le VIH peut apparemment survivre à l'état latent, sous forme d'un provirus intégré qui ne produit quasiment pas de particules virales. Toutefois, ces cellules au repos risquent d'être réactivées et de produire de nouvelles particules virales. Certains immunologistes avaient d'abord espéré que les lymphocytes *T CD4* au repos mourraient rapidement, éliminant ainsi la menace perpétuelle d'une réapparition du VIH. Toutefois, certaines cellules infectées semblent rester vivantes et menaçantes pendant plusieurs années.

Comment pourrait-on stimuler le système immunitaire pour qu'il élimine ces réservoirs? Il doit d'abord les repérer. Normalement, lorsqu'une cellule est infectée par un virus, elle en expose des fragments, ou antigènes, à sa surface ; puis les lymphocytes *T* qui portent des récepteurs spécifiques de ces antigènes organisent l'attaque. Malheureusement, les cellules qui abri-



tent un provirus latent dans leur ADN n'exposent pas d'antigènes du VIH.

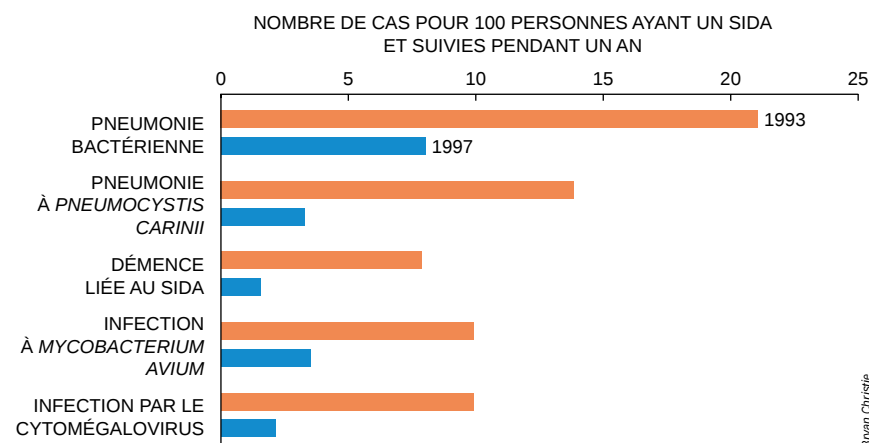
Doit-on alors administrer des substances qui activeraient volontairement les cellules au repos, les incitant à produire des particules de VIH, à exposer des antigènes viraux à leur surface et à déclencher ainsi une réaction immunitaire destructrice pendant qu'une multithérapie empêcherait le virus d'infecter d'autres cellules? Le risque est évidemment que la stratégie ne tourne à l'avantage du virus. Même si elle réussissait, d'autres sites où se terre le VIH resteraient inaccessibles: c'est le cas des neurones cérébraux, qui représenteraient des réservoirs indestructibles du provirus du VIH. Les globules blancs nommés macrophages sont aussi de réservoirs, mais leur durée de vie est relativement brève.

Les futurs médicaments

L'imperfection des traitements actuels pousse les pharmacologues à chercher de nouveaux médicaments. Les prochains appartiendront aux catégories déjà existantes, mais certains associeront plusieurs substances dans un même comprimé: ils devraient être moins complexes à administrer et moins toxiques. Deux nouveaux inhibiteurs de la protéase, en cours d'essais cliniques, semblent efficaces contre des variants de VIH qui résistent aux inhibiteurs de la protéase disponibles aujourd'hui.

D'autres substances en cours d'étude ralentiront la prolifération du virus en agissant sur d'autres cibles: certaines empêcheraient l'enzyme intégrase d'insérer l'ADN viral dans les chromosomes des cellules infectées; d'autres complexeraient le zinc d'une protéine qui, normalement, incorpore l'ARN du virus dans de nouvelles particules et qui est inactive en l'absence de zinc.

Quelques équipes cherchent également à empêcher les cellules infectées de produire certaines protéines virales. Ainsi, un ADN «antisens» inactive deux gènes (*tat* et *rev*) qui, normalement, codent des protéines indispensables à la synthèse efficace d'autres protéines virales. Un ADN antisens est un segment d'ADN qui s'introduit dans la double hélice constituant l'ADN viral intégré à l'ADN cellulaire; en formant ainsi une triple hélice sur des séquences spécifiques du VIH, l'ADN antisens interdit la transcription du génome viral, donc la réplication du virus. Chez le singe macaque rhésus exposé à l'équivalent



7. LES MULTITHÉRAPIES contre le VIH, largement utilisées depuis 1996, ont notablement réduit la fréquence des infections opportunistes graves chez les personnes en phase SIDA. Bien que le coût du traitement par patient n'ait pas beaucoup diminué, les dépenses en soins hospitaliers ont baissé, ce qui est une autre indication d'une amélioration de l'état de santé des malades.

simien du VIH, cette stratégie dite antigène limite la réplication virale et la destruction des lymphocytes T CD4.

De nombreux virologistes essaient d'empêcher le VIH d'entrer dans les cellules. Pour pénétrer dans une cellule cible, le virus doit s'ancrer à la fois sur le récepteur CD4 et sur un corécepteur, tous deux présents à la surface de la cellule. Les premiers essais de blocage du récepteur CD4, ont été décevants, mais on étudie des composés qui masqueraient le site d'ancrage du VIH sur ses corécepteurs et empêcheraient le VIH d'infecter les cellules.

Enfin, d'autres équipes s'intéressent plutôt au système immunitaire: elles tentent de stimuler les réactions de défense de l'organisme infecté ou de restaurer les ressources perdues. Ainsi, on teste l'administration de faibles doses d'interleukine 2, qui stimule la prolifération des lymphocytes T. L'interleukine 2 forcera peut-être les cellules souches immatures (des cellules sanguines qui sont à l'origine de toutes les cellules du sang) à engendrer un large spectre de nouvelles cellules immunitaires, notamment des lymphocytes T et des cellules produisant des anticorps contre le VIH.

On peut aussi reconstituer le système immunitaire en prélevant des cellules souches à une personne infectée, en les cultivant en laboratoire pour qu'elles se multiplient et en réinjectant ces éléments du système immunitaire multipliés *in vitro*. On imagine également d'introduire dans ces cellules un gène qui les protégerait contre les attaques ultérieures du VIH.

On envisage aussi de détruire les cellules infectées par le VIH sans faire intervenir le système immunitaire. On pourrait administrer un virus génétiquement modifié qui ne pénétrerait que dans les cellules produisant des particules de VIH, sans toucher aux cellules non infectées: il se fixerait sur les protéines virales exposées à la surface des cellules infectées, qu'il détruirait.

Les personnes infectées par le VIH auront de plus en plus de médicaments à leur disposition, mais les principes du traitement, désormais solidement établis, ne changeront pas: tant que l'on ne saura pas guérir la maladie ou que l'on ne disposera pas d'un vaccin, on prolongera la vie des personnes séropositives en empêchant le virus de se multiplier.

Les progrès thérapeutiques réalisés depuis la fin de 1995 ont peu de précédents dans l'histoire de la médecine, exception faite, peut-être, de la découverte de la pénicilline. Il y a tout juste trois ans, tous ceux qui soignaient des personnes séropositives consacraient l'essentiel de leur temps et de leur énergie à soulager les symptômes et à les préparer à mourir. Aujourd'hui, nous les aidons à vivre. La guerre contre le VIH est loin d'être gagnée, mais le succès des multithérapies est une première victoire.

John BARTLETT dirige le département des maladies infectieuses et le service dédié au SIDA de la Faculté de médecine Johns Hopkins, où Richard MOORE est professeur de médecine interne.