Le pacemaker de l'intestin

Les décharges électriques spontanées des cellules de Cajal assurent les contractions rythmiques de l'intestin.

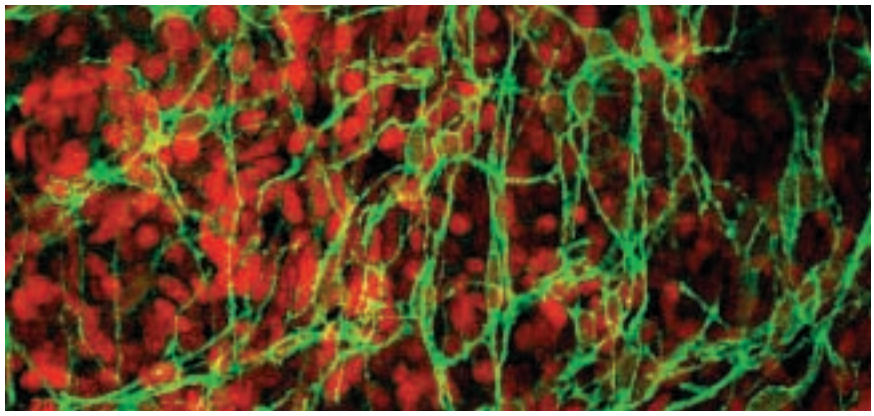
Près de 60 pour cent des personnes qui consultent un gastro-entérologue ont des douleurs abdominales d'origine inconnue. Or ces troubles résultent le plus souvent d'anomalies de la motilité gastro-intestinale, l'ensemble des contractions musculaires qui font avancer le contenu du tube digestif. Les médicaments disponibles sont souvent peu efficaces, et si une personne sur trois voit son état s'améliorer, les rechutes sont fréquentes. Pourquoi ces douleurs sont-elles si difficiles à soulager? Parce que l'on connaît mal la physiologie de la motilité intestinale et que, par conséquent, les pharmacologues ne savent pas quelles cibles viser. Une lueur d'espoir : une équipe canadienne vient de montrer que les cellules de Cajal de la paroi intestinale ont une activité électrique spontanée ; ce stimulateur – ou pacemaker – régule la motilité gastro-intestinale.

Découvertes en 1893 par le neuroanatomiste espagnol Ramon y Cajal, les cellules qui portent son nom étaient soupçonnées, par les biologistes, de jouer un rôle fondamental dans la motilité intestinale, mais la preuve manquait. Jan Huizinga et ses collègues de l'Université de Hamilton ont isolé des cellules de Cajal de la masse des cellules qui constitue la paroi intestinale de souris. Ces cellules, très ramifiées, ont été placées en culture. Des micro-électrodes appliquées sur membrane cellulaire ont enregistré un courant électrique rythmique spontané, engendré par l'activation périodique d'un canal cationique ; ce courant entraîne des variations périodiques du potentiel de repos, nommées ondes lentes de dépolarisation, qui se transmettent à l'ensemble de la musculature lisse du tube digestif et assurent la coordination indispensable à la vidange gastrique et au cheminement du bol alimentaire. Le système nerveux module ce rythme spontané par l'intermédiaire de divers neuromédiateurs excitateurs ou inhibiteurs.

On connaît mal la physiopathologie de divers troubles fréquents, telles la sténose pylorique du nourrisson (caractérisée par une incoordination des mouvements du pylore qui se contracte indépendamment du reste de l'estomac, par une hypertrophie du muscle pylorique et par des vomissements «en jet»), les gastroparésies (vidange gastrique anormale), les douleurs intestinales d'origine inconnue, la constipation chronique.

Selon Jean-Marie Vanderwinden et Jean-Jacques Vanderhaeghen, de la Faculté de médecine de Bruxelles, divers troubles du transit résulteraient d'anomalies morphologiques ou fonctionnelles des cellules de Cajal et du rythme du stimulateur qu'elles créent. Avec les cellules de Cajal, on semble enfin disposer d'une cible potentielle pour des traitements nouveaux et spécifiques des troubles de la motilité digestive. Reste à découvrir les sites d'action potentiels, c'est-à-dire les récepteurs spécifiques des cellules de Cajal ou les canaux ioniques membranaires produisant les ondes lentes.

Toutefois, les cellules de Cajal ne sont pas seulement des cellules pacemaker : certaines, qui n'engendrent pas d'ondes lentes, sont sensibles au monoxyde d'azote ou à d'autres neuromédiateurs ; d'autres joueraient un rôle dans les maladies inflammatoires de l'intestin, responsables de douleurs et de diarrhées chroniques. Neuromédiateurs et médiateurs de l'inflammation, telles les interleukines, sont peut-être d'autres substances thérapeutiques potentielles.



Jean-Marie Vanderwinden

Les cellules de Cajal (marquées en vert par un anticorps fluorescent) forment un réseau ramifié dans la paroi intestinale (le grossissement est égal à 800).

Coup de froid sur les dinosaures

L'absence de certains os dans la cavité nasale révèle que des espèces étaient à sang froid.

Les dinosaures font désormais partie de notre culture. Leurs mœurs nous sont devenues familières, du moins le croyons-nous, depuis que nous les avons vu évoluer sur grand écran : les animations artistiques des dinosaures donnent aux hypothèses sur leur biologie la force d'arguments définitifs. Toutefois, les seuls objets pertinents pour recueillir des informations sur la biologie des dinosaures restent les fossiles. Ainsi, une question toujours débattue concerne leur métabolisme : étaient-ils à «sang chaud» (endothermes) tels les mammifères et les oiseaux actuels, ou à «sang froid» (ectothermes) tels les reptiles ou les insectes? On a pour la première fois la preuve directe de l'ectothermie de certaines espèces : leur cavité nasale ne contenait pas des os indispensables au maintien d'une température interne élevée.

Ces os, les os turbinés respiratoires, présents dans la cavité nasale de tous les mammifères et de tous les oiseaux, sont des structures fines et complexes qui limitent la perte d'eau associée à un rythme respiratoire rapide. Lorsque l'air extérieur, froid, arrive dans la cavité nasale, il absorbe de l'eau et de la chaleur sur la muqueuse qui recouvre les os turbinés. Cette hydratation prévient le dessèchement des poumons. Durant l'expiration, le système fonctionne en sens inverse : l'air chaud et saturé en eau, exhalé des poumons, est refroidi et cède une partie de son humidité à la surface des os turbinés.

Des expériences confirment l'importance des os turbinés : lorsqu'ils sont supprimés chez les mammifères, la perte d'eau respiratoire est nettement plus importante que la normale, et le métabolisme de l'animal ralentit. On ne trouve pas de structure comparable chez les reptiles actuels, ni chez aucun autre ectotherme : la dépense énergétique journalière d'un reptile est 16 à 40 fois inférieure à celle d'un mammifère de même poids, ce qui entraîne une consommation d'oxygène moindre et un rythme respiratoire plus lent.

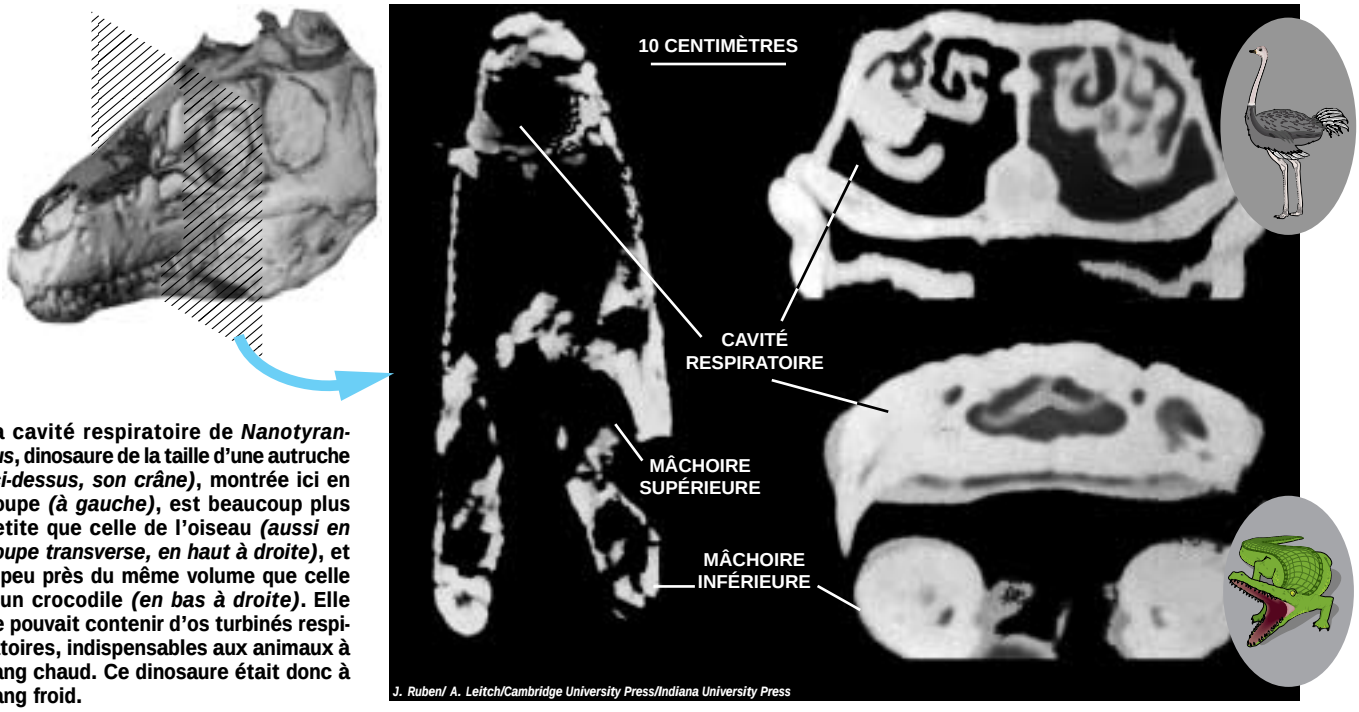
Ainsi, l'absence d'os turbinés chez un animal indiquerait qu'il est ectotherme. Ces os sont malheureusement très fragiles et se fossilisent mal. De plus, on risque de les confondre avec d'autres os turbinés que possèdent les reptiles (et les mammifères) et qui interviennent dans l'odorat. Ceux-ci sont toutefois moins développés que les os turbinés respiratoires. En outre, la cavité respiratoire nasale d'un endotherme est toujours beaucoup plus vaste que celle d'un ectotherme de même taille, car elle doit abriter les os turbinés respiratoires.

John Ruben, de l'Université de l'Oregon, a recherché des os turbinés dans les cavités nasales de plusieurs petits dinosaures, *Nanotyrannus*, un tyrannosauridé, *Ornithomimus*, un théropode, et *Hypacrosaurus*, un ornithopode. Il a trouvé de petits os turbinés olfactifs, mais pas d'os turbinés respiratoires. En outre, ces cavités nasales, de la taille de celle d'un crocodile actuel, sont trop petites pour avoir abrité des os turbinés respiratoires. Ces animaux étaient donc à sang froid.

Marc Augé, MNHN, Paris

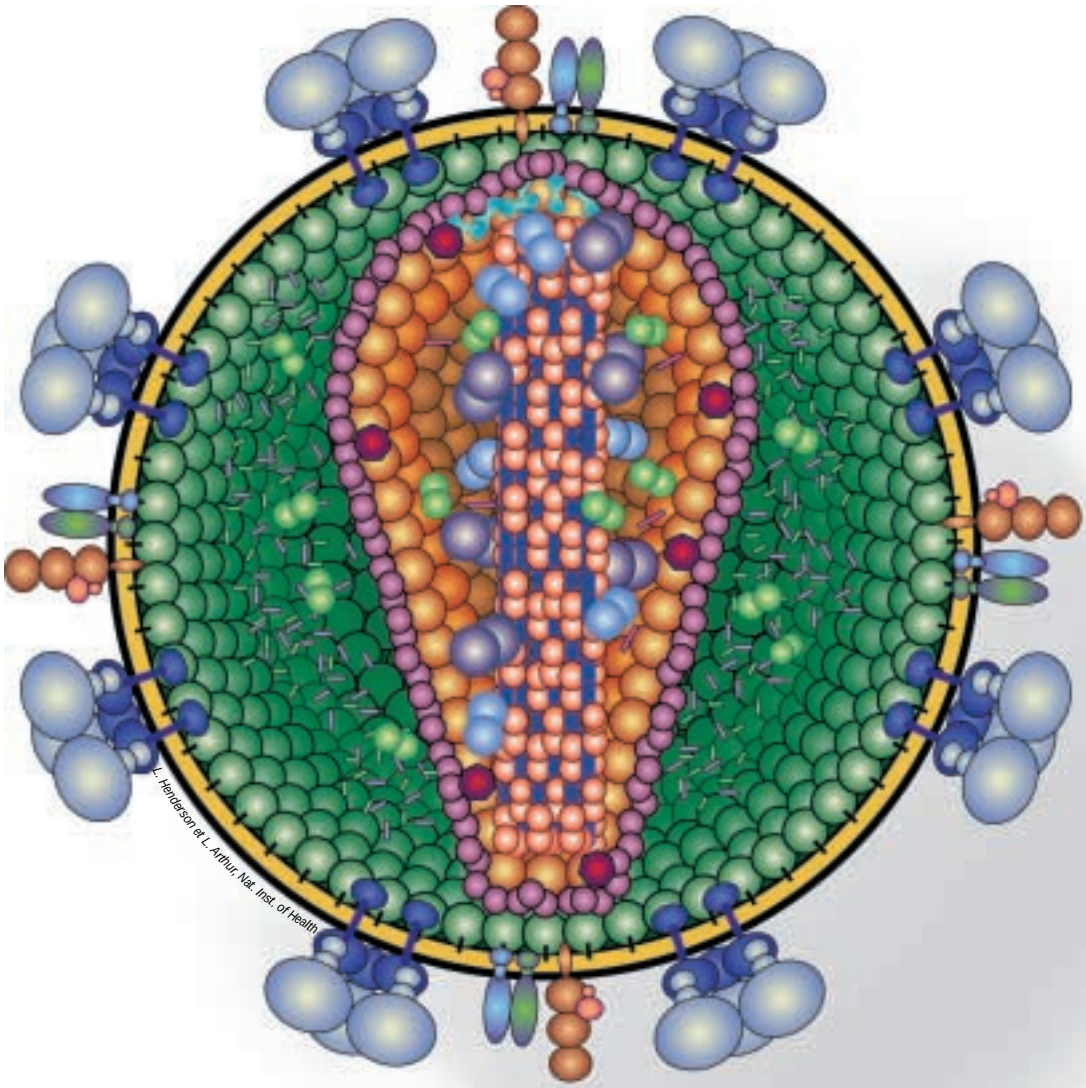
P. Trusler, détail d'un timbre intitulé L'ère des dinosaures australiens, par les Postes australiennes (octobre 1993)

***Ornithomim*us était un dinosaure à sang froid.**



La cavité respiratoire de *Nanotyrannus*, dinosaure de la taille d'une autruche *(ci-dessus, son crâne)*, montrée ici en coupe *(à gauche)*, est beaucoup plus petite que celle de l'oiseau *(aussi en coupe transverse, en haut à droite)*, et à peu près du même volume que celle d'un crocodile *(en bas à droite)*. Elle ne pouvait contenir d'os turbinés respiratoires, indispensables aux animaux à sang chaud. Ce dinosaure était donc à sang froid.

Le combat contre le SIDA



Il y a dix ans, les virologistes savaient que le syndrome d'immunodéficience acquise, le SIDA, identifié pour la première fois en 1981, était dû au virus de l'immunodéficience humaine, le VIH. Ce virus fut isolé en 1984, quand les médecins observaient qu'en l'absence de traitement efficace, il est presque toujours mortel et que le SIDA est la phase terminale de l'infection par le VIH.

Aujourd'hui, un traitement préserve la santé des personnes infectées par le VIH et prolonge leur durée de vie, à condition qu'elles soient correctement prises en charge. Toutefois, ce traitement est imparfait, coûteux, contraignant... et inaccessible à la majorité des personnes séropositives, qui vivent dans les pays en développement. Un vaccin bon marché serait la meilleure des armes contre le VIH, mais on ne disposera d'aucun vaccin efficace dans un futur proche. Seules des modifications du comportement sexuel limiteront la transmission du virus.

Dans ce dossier, les meilleurs spécialistes expliquent comment on pourra améliorer le traitement de la maladie et la prévenir plus efficacement, chez l'adulte comme chez l'enfant. Ils exposent également des idées nouvelles qui devraient les aider à vaincre définitivement le VIH.

Le SIDA dans le monde

JONATHAN MANN • DANIEL TARANTOLA

Les populations les plus exposées au VIH ont souvent peu de moyens pour lutter efficacement contre le virus du SIDA.

En 1996, après avoir inexorablement augmenté pendant dix ans, le nombre de décès par SIDA a enfin diminué en France, aux États-Unis et dans divers pays industrialisés. Ce déclin est vraisemblablement dû aux traitements qui inhibent l'activité du VIH, le virus responsable du SIDA, mais il n'est pas universel.

La pandémie internationale d'infection par le VIH, résultant de milliers d'épidémies indépendantes qui touchent des communautés réparties dans le monde entier, se propage rapidement, notamment dans les pays en développement. L'Organisation ONUSIDA estime que, depuis le début des années 1980, plus de 40 millions de personnes ont été contaminées par le VIH et près de 12 millions sont mortes, laissant plus de huit millions d'orphelins. Rien qu'en 1997, près de six millions de personnes (environ 16 000 par jour) ont été infectées par le VIH, et quelque 2,3 millions en sont mortes, dont 460 000 enfants.

Cette sinistre énumération reflète d'autres réalités dramatiques. Au fil des ans, les ressources consacrées à la lutte contre la pandémie n'ont pas été identiques partout : plus de 90 pour cent des personnes infectées par le VIH vivent dans des pays en développement, mais plus de 90 pour cent de l'argent destiné aux soins et à la prévention ont été dépensés dans les pays industrialisés. Les nouveaux traitements anti-VIH, dont le coût annuel s'élève à plus de 60 000 francs par personne, ne sont pas prescrits dans les pays en développement, qui n'ont ni les infrastructures, ni les fonds nécessaires. Dans quelques rares pays, notamment en Ouganda et en Thaïlande, le nombre de nouveaux cas semble diminuer grâce à des campagnes d'information, mais la situation s'aggrave dans la plupart des autres pays.

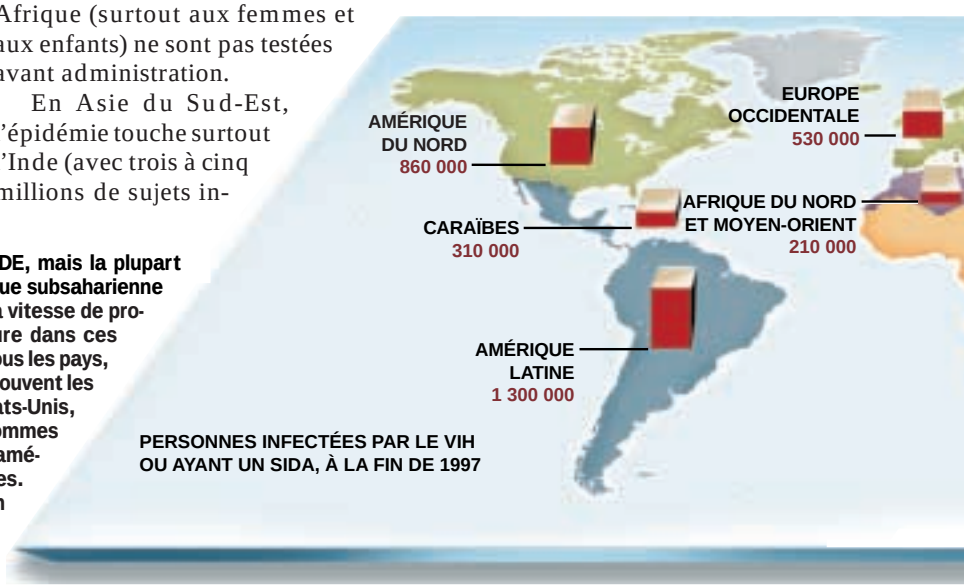
Le VIH se propage rapidement en Afrique subsaharienne et en Asie du Sud-Est. Les deux tiers de la population mondiale infectée par le VIH et environ 90 pour cent de tous les enfants infectés habitent en Afrique subsaharienne. Dans certaines zones du Botswana et du Swaziland, et dans plusieurs provinces d'Afrique du Sud, un adulte sur quatre est séropositif ; dans plusieurs pays d'Afrique, l'espérance de vie, qui n'avait cessé d'augmenter depuis les années 1950, diminue. En Afrique subsaharienne, le VIH se propage par les relations hétérosexuelles non protégées et par les transfusions de sang contaminé : plus du quart des 2,5 millions d'unités de sang transfusées en Afrique (surtout aux femmes et aux enfants) ne sont pas testées avant administration.

En Asie du Sud-Est, l'épidémie touche surtout l'Inde (avec trois à cinq millions de sujets infectés) et la Thaïlande. Elle fait également rage en Birmanie et s'étend au Viêt-nam et à la Chine.

Dans les pays en développement, les groupes les plus atteints sont ceux où les droits de l'homme sont le moins respectés. À mesure que l'épidémie se répand, on constate souvent qu'elle se déplace des populations où le virus est apparu vers des groupes déjà marginalisés ou victimes de discriminations, avant même que l'épidémie n'éclate.

Les victimes de discriminations raciales, économiques ou sociales, voire d'exploitation sexuelle, ne sont généralement pas informées des méthodes de prévention et n'ont pas accès aux services sanitaires et sociaux. Une fois infectées, ces personnes ne reçoivent pas les soins et le soutien dont elles ont besoin, ce qui favorise la propagation du VIH dans les collectivités les plus vulnérables.

Même dans les pays industrialisés, les disparités sociales s'accompagnent d'inégalités face à la maladie. Ainsi, il y a dix ans, aux États-Unis, 60 pour cent des victimes du SIDA étaient des

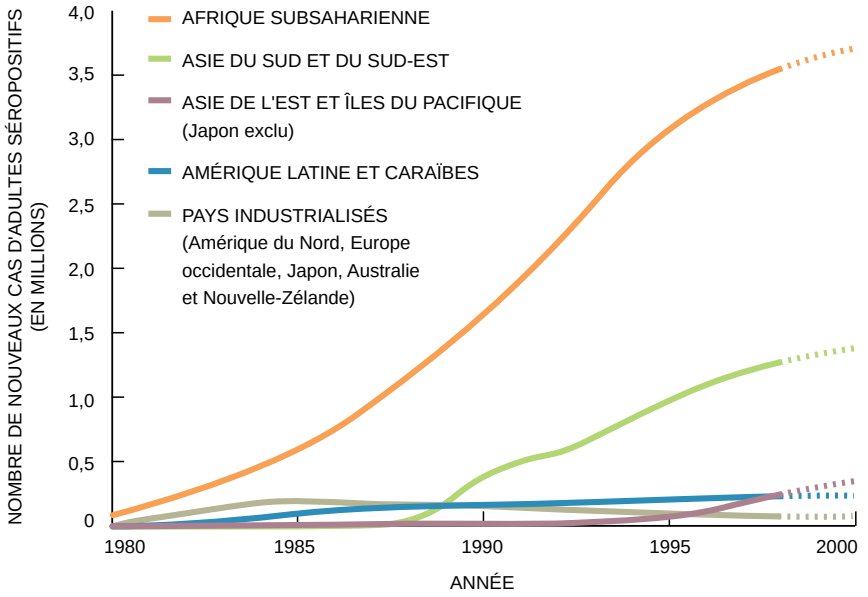


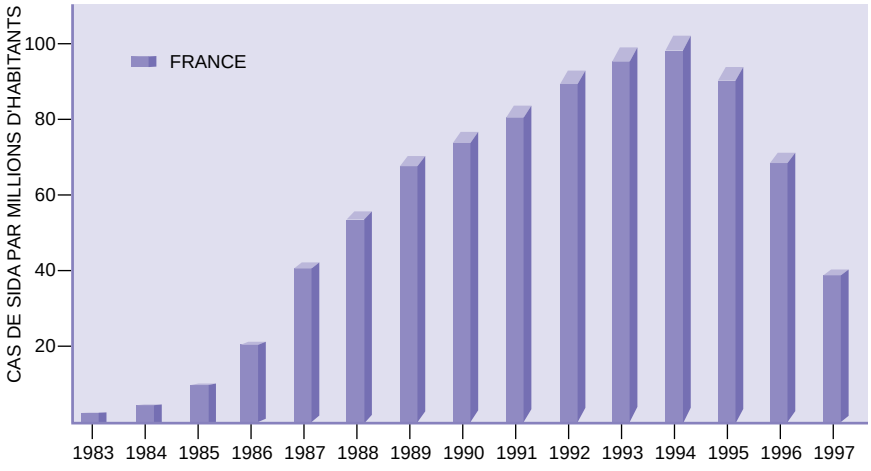
LE VIH RAVAGE TOUTES LES RÉGIONS DU MONDE, mais la plupart des personnes infectées par le VIH vivent en Afrique subsaharienne et en Asie du Sud et du Sud-Est *(voir la carte)*. La vitesse de propagation de la maladie est également supérieure dans ces régions *(voir les courbes en haut à droite)*. Dans tous les pays, les populations victimes de discriminations sont souvent les plus exposées au SIDA. Ainsi, en 1996, aux États-Unis, on diagnostiquait plus de cas de SIDA chez les hommes noirs (51 fois plus) et chez les hommes hispano-américains (25 fois plus) que chez les femmes blanches. Contrairement à ce qui se passe dans les pays en développement, le nombre de décès par SIDA diminue dans plusieurs pays industrialisés comme en France *(en bas à droite)*.

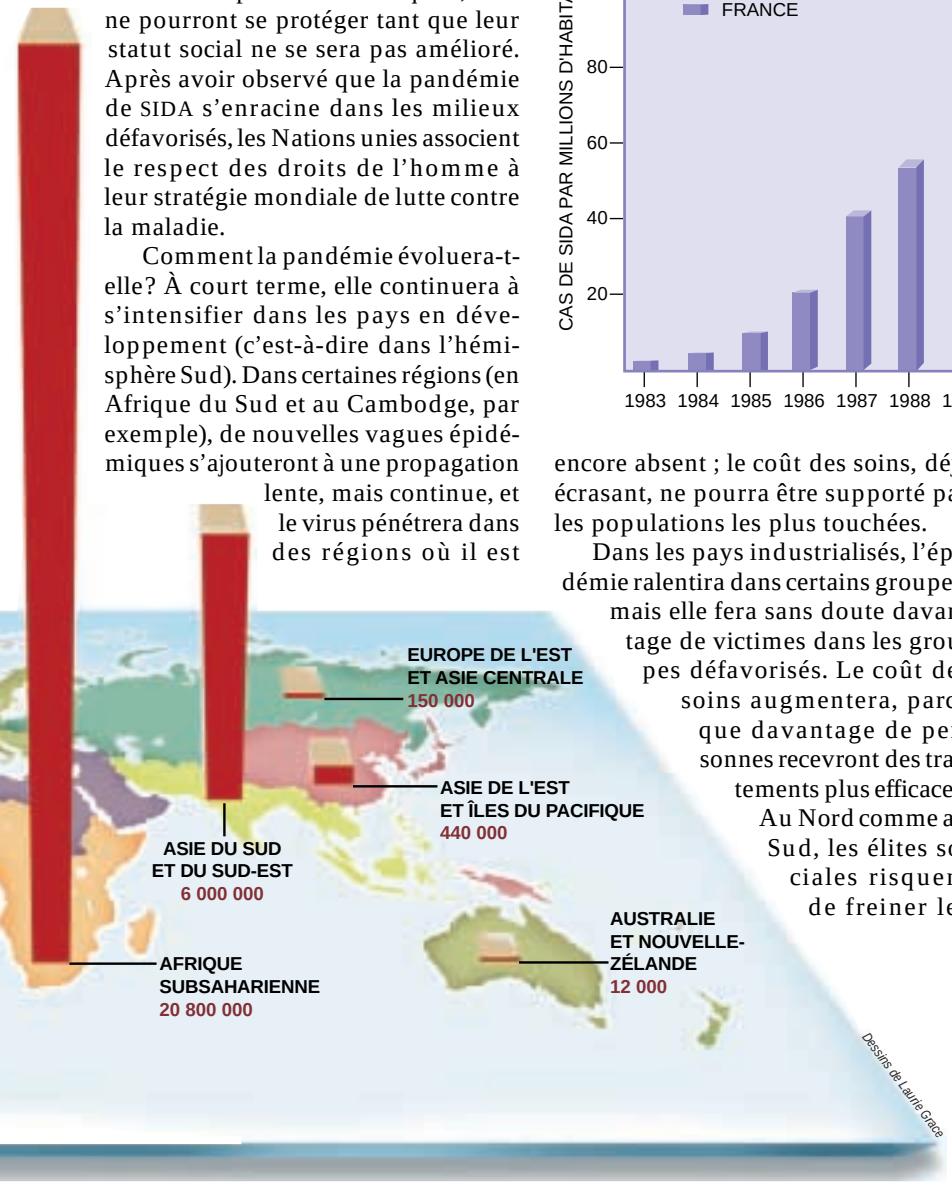
Blancs, et 39 pour cent des Noirs et des Hispano-américains. En 1996, 38 pour cent des nouveaux cas ont été diagnostiqués chez des Blancs, et 61 pour cent chez des Noirs et des Hispano-américains. De surcroît, entre 1995 et 1996, l'incidence du SIDA a diminué de 13 pour cent chez les Blancs, mais pas du tout chez les Noirs.

Le manque d'éducation et la pauvreté augmentent les risques : au Brésil, par exemple, au début de l'épidémie, la majorité des personnes séropositives avaient fait des études secondaires ; aujourd'hui, plus de la moitié des personnes contaminées n'ont suivi que des études primaires. En outre, dans de nombreux pays, les femmes (plus de 40 pour cent des personnes infectées par le VIH) sont au bas de l'échelle sociale et ne peuvent imposer l'usage du préservatif ou des pratiques sexuelles dépourvues de risques ; elles ne pourront se protéger tant que leur statut social ne se sera pas amélioré. Après avoir observé que la pandémie de SIDA s'enracine dans les milieux défavorisés, les Nations unies associent le respect des droits de l'homme à leur stratégie mondiale de lutte contre la maladie.

Comment la pandémie évoluera-t-elle? À court terme, elle continuera à s'intensifier dans les pays en développement (c'est-à-dire dans l'hémisphère Sud). Dans certaines régions (en Afrique du Sud et au Cambodge, par exemple), de nouvelles vagues épidémiques s'ajouteront à une propagation lente, mais continue, et le virus pénétrera dans des régions où il est encore absent ; le coût des soins, déjà écrasant, ne pourra être supporté par les populations les plus touchées.







Dans les pays industrialisés, l'épidémie ralentira dans certains groupes, mais elle fera sans doute davantage de victimes dans les groupes défavorisés. Le coût des soins augmentera, parce que davantage de personnes recevront des traitements plus efficaces. Au Nord comme au Sud, les élites sociales risquent de freiner les efforts destinés à lutter contre les facteurs de vulnérabilité au VIH.

Pour maîtriser la pandémie, on devra multiplier les programmes de prévention. Toutefois, les personnes qui risquent d'être contaminées sont si nombreuses et les comportements si difficiles à changer, que ces programmes de prévention ne suffiront sans doute pas. Priorité absolue doit être donnée, par les chercheurs, publics ou privés, de tous les pays, à la mise au point d'un vaccin qui sera administré à ceux qui en ont le plus besoin : les populations défavorisées qui payent le plus lourd tribut à la pandémie mondiale de SIDA.

Jonathan MANN est doyen de l'École de santé publique de l'Université de médecine de Philadelphie. Daniel TARANTOLA dirige le Programme international sur le SIDA, au Centre Xavier Bagnoud de la Faculté de médecine d'Harvard.

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.

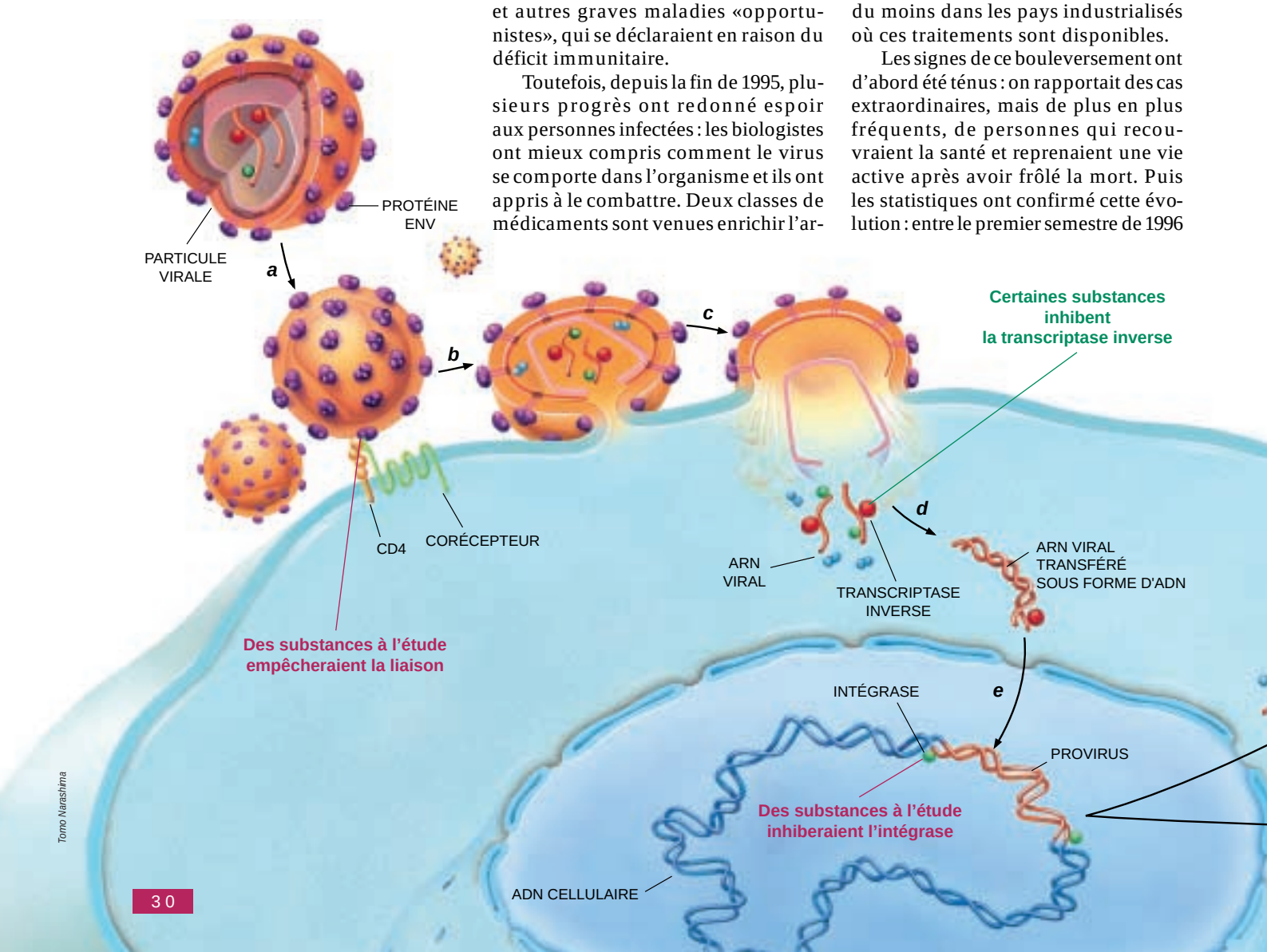
Les virologistes n'ont pas encore trouvé de vaccin qui préviendrait l'infection par le VIH et, par conséquent, éviterait le SIDA, la phase terminale de l'infection, caractérisée par de graves anomalies des défenses immunitaires. Dans l'attente d'un tel vaccin et pour soigner les personnes qui sont aujourd'hui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



Tomo Narashima

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.

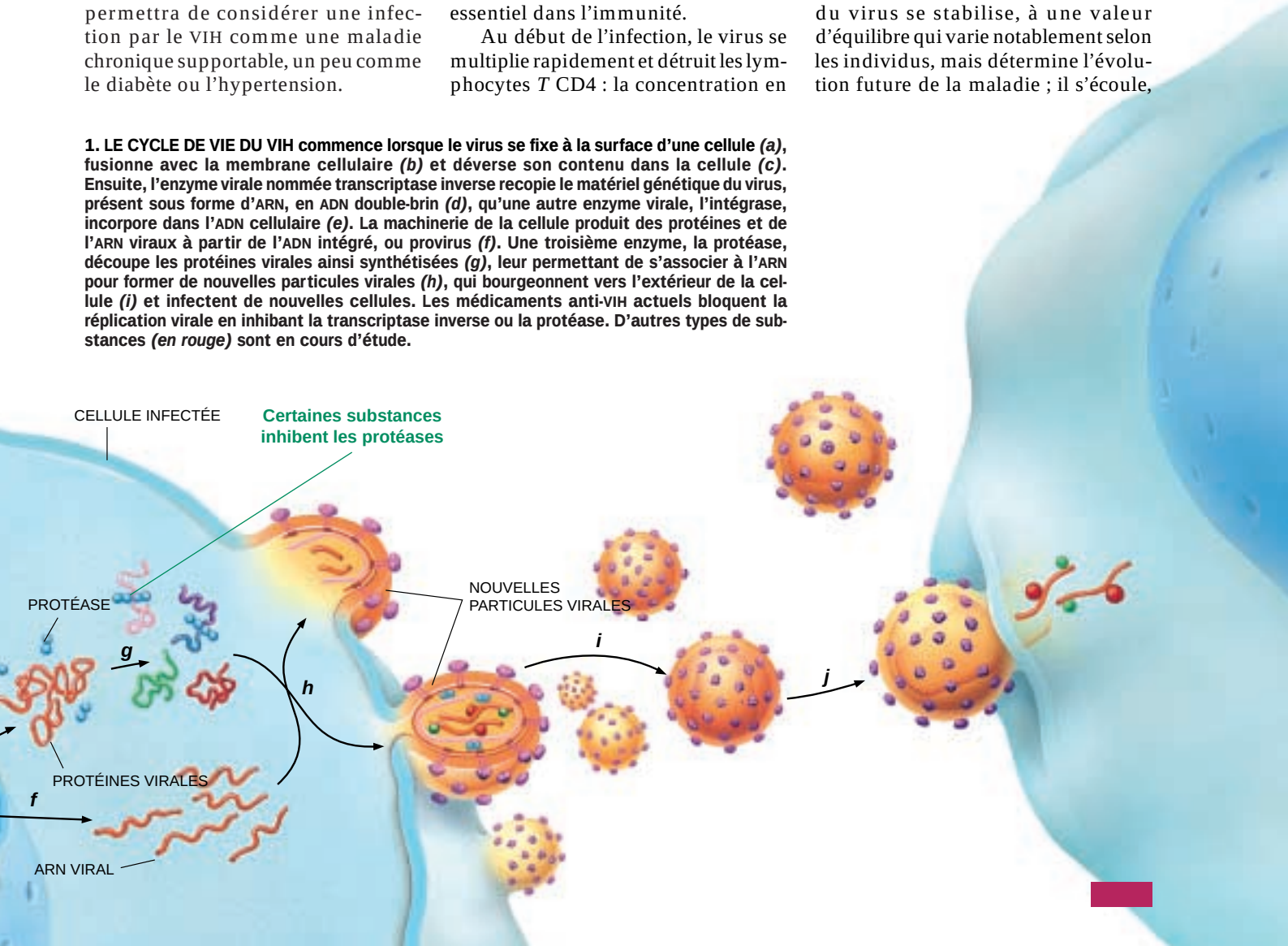
Le mode d'action du VIH

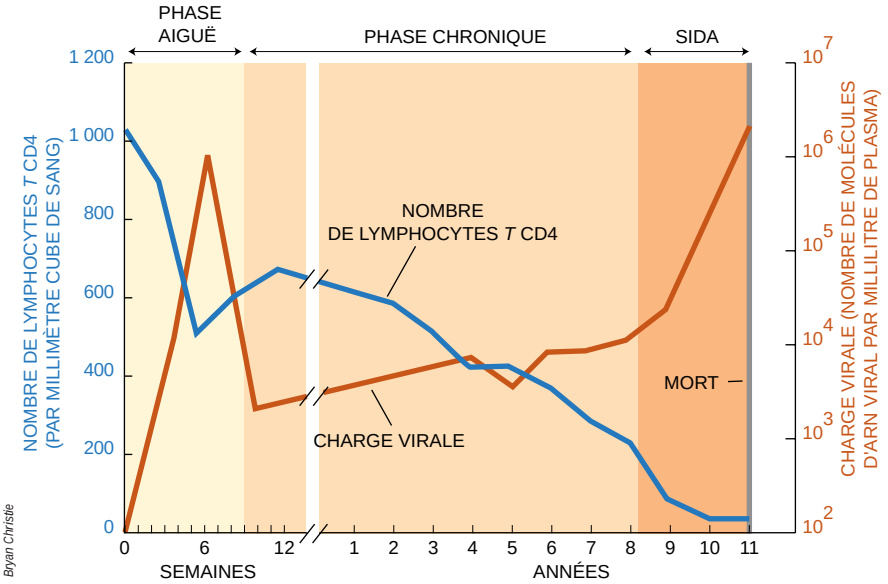
Le virus se propage d'une personne à une autre généralement lors des relations sexuelles, par exposition directe à du sang contaminé ou par transmission de la mère à l'enfant qu'elle porte ou qu'elle allaite. Une fois dans l'organisme, le VIH envahit certaines cellules immunitaires, notamment les lymphocytes *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.





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 opportunistes 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 cellulaire ; 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 impérative 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 possibilité 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, ddI)	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 associéau saquinavir) pendant les repas, à prendre plus de deux heures après la dinanosine	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 ritovavir) 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 antirétroviraux ou avec d'autres médicaments, tels que des antalgiques, des antidépresseurs et des antinauséeux. Le traitement imposant le moins de comprimés (huit) combine l'indanivir 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 staduvine (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 inaccessibles 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.

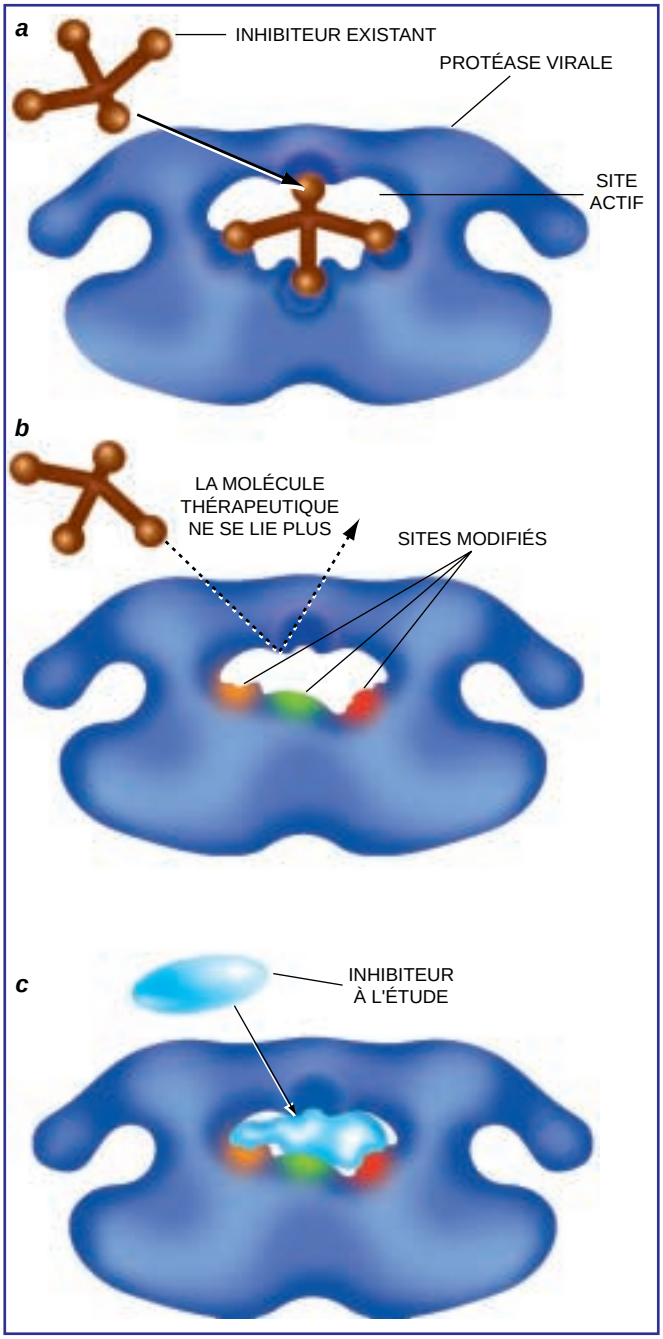
L'efficacité des multithérapies a plusieurs causes. Tout d'abord, quand des médicaments ne bloquent pas la réplication du virus, un autre prend la relève et, si les deux premiers composés sont inefficaces, un troisième est une garantie supplémentaire.

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 ;



Dana Burns-Pizer

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.

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 multiplication 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.

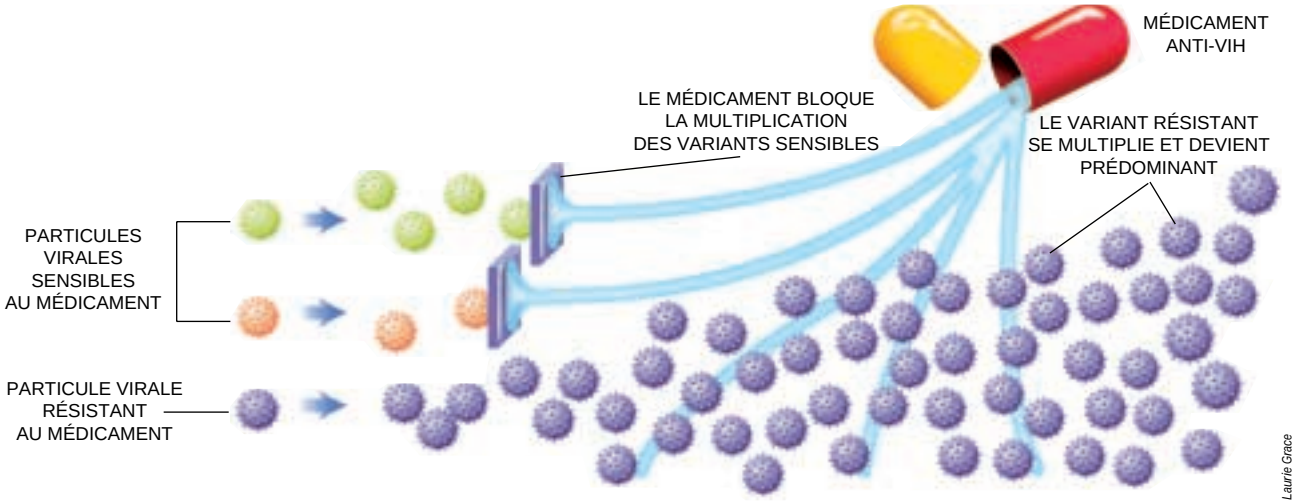
Ainsi, une substance antivirale qui ne bloque pas complètement toute prolifération virale «sélectionne» les souches résistantes. De même, quand un virus résistant est déjà présent au début d'un traitement, la substance n'empêche pas la population résistante de se développer, et le traitement échoue.

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.

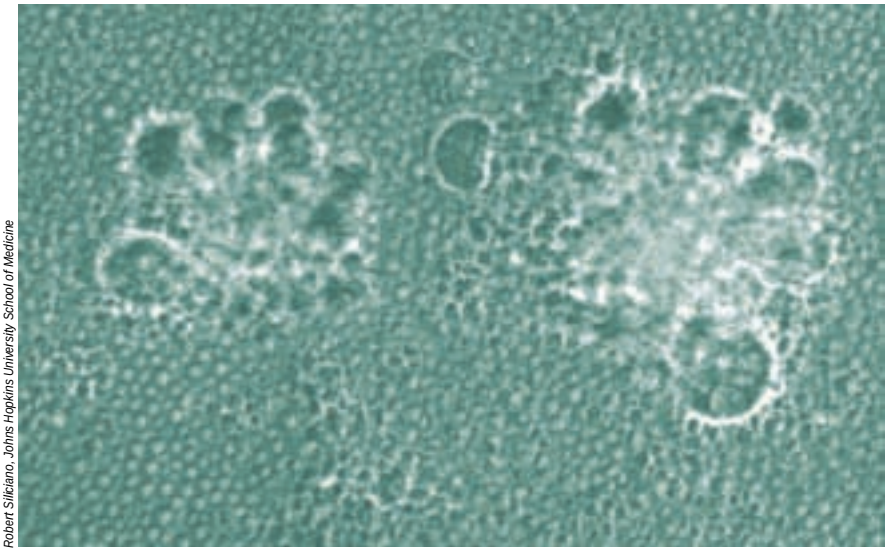
Ayant choisi un traitement, les médecins doivent être à l'affût de tout signe de résistance : en général, quand le virus est encore détectable dans le sang après quatre à six mois de traitement (parce qu'il n'est pas assez puissant, parce que la posologie est trop faible ou parce que le traitement est 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.



Robert Silliciano, Johns Hopkins University School of Medicine

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 multiplier 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.

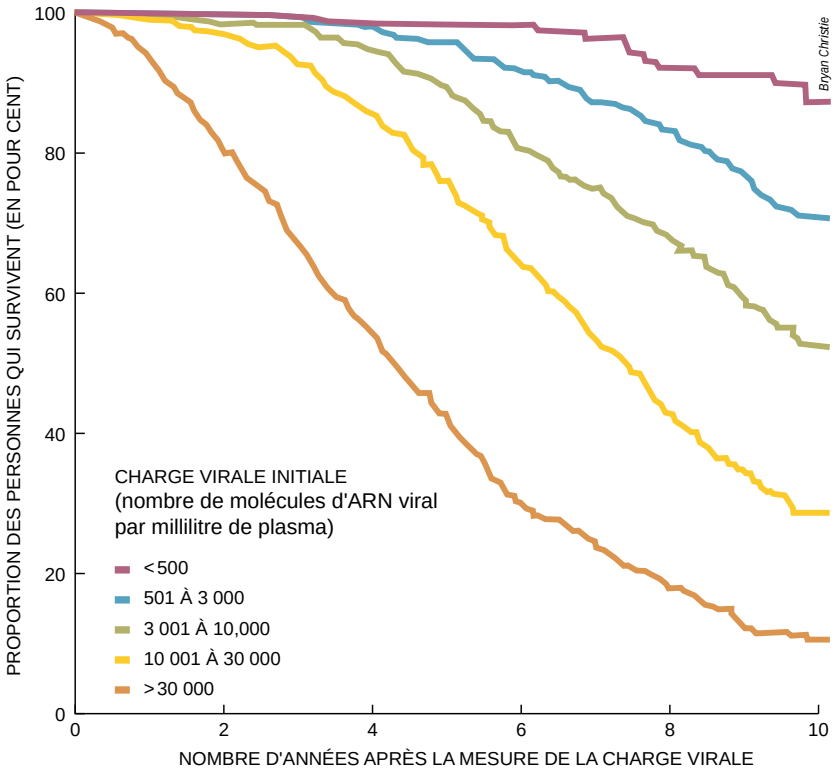
Avec ces tests, les biologistes ont montré que la vitesse de multiplication du VIH ne diminue jamais. Dès le début de l'infection, la population virale produit, chaque jour, des milliards de nouvelles particules qui détruisent des millions de lymphocytes *T* CD4, les cellules du système immunitaire les 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 de 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 résistant 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 réplication virale dans les ganglions lymphatiques (où la vitesse de réplication 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.



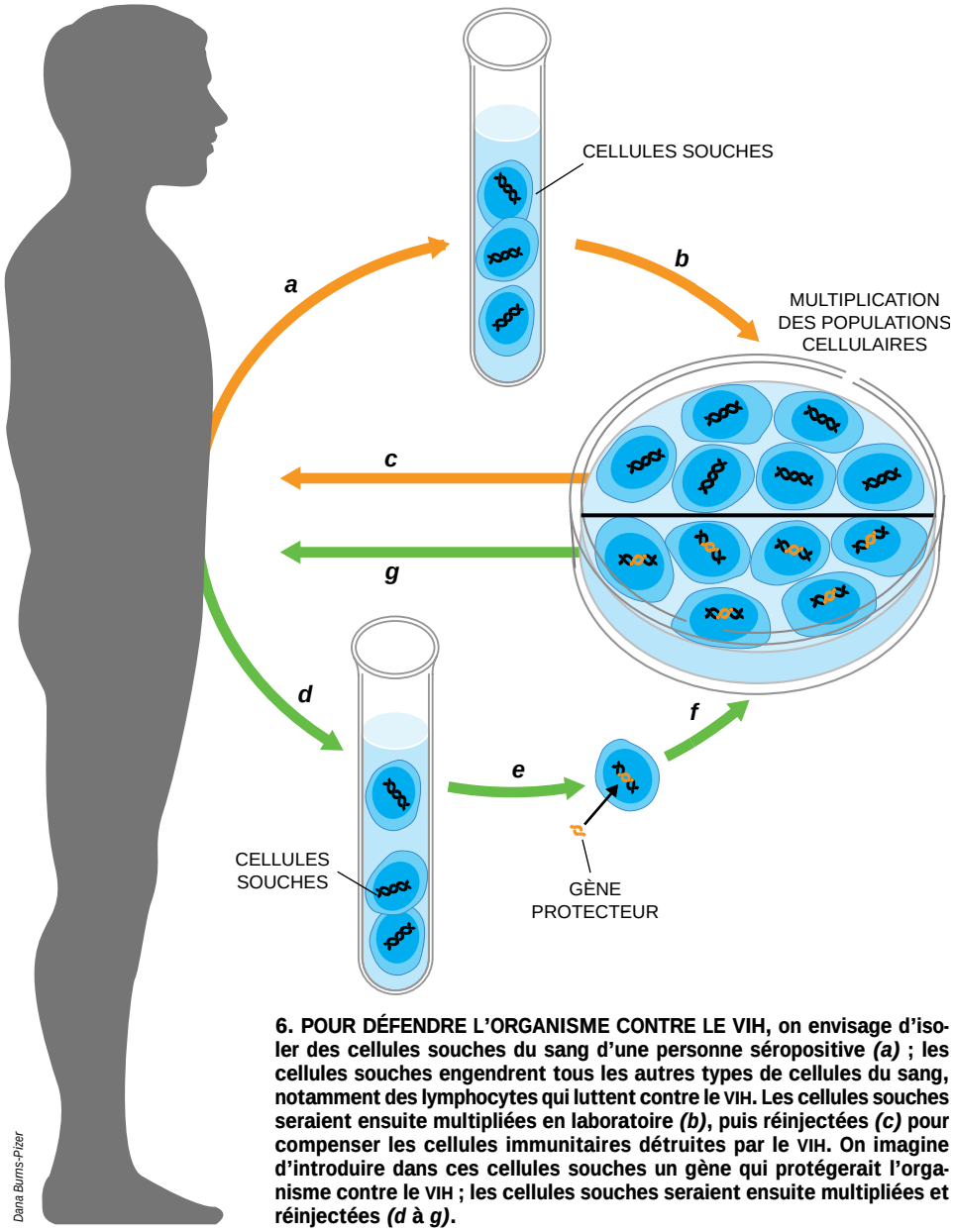
LA SURVIE des personnes infectées par le VIH dépend de leur charge virale. On a mesuré la charge virale chez plus de 1 600 personnes qui ont été suivies pendant dix ans. Cette étude a été faite avant que la trithérapie ne soit disponible ; la charge virale a été évaluée rétrospectivement, à partir de 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.

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

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).



Dana Burns-Pizer

6. POUR DÉFENDRE L'ORGANISME CONTRE LE VIH, on envisage d'isoler des cellules souches du sang d'une personne séropositive *(a)* ; les cellules souches engendrent tous les autres types de cellules du sang, notamment des lymphocytes qui luttent contre le VIH. Les cellules souches seraient ensuite multipliées en laboratoire *(b)*, puis réinjectées *(c)* pour compenser les cellules immunitaires détruites par le VIH. On imagine d'introduire dans ces cellules souches un gène qui protégerait l'organisme contre le VIH ; les cellules souches seraient ensuite multipliées et réinjectées *(d* à *g)*.

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

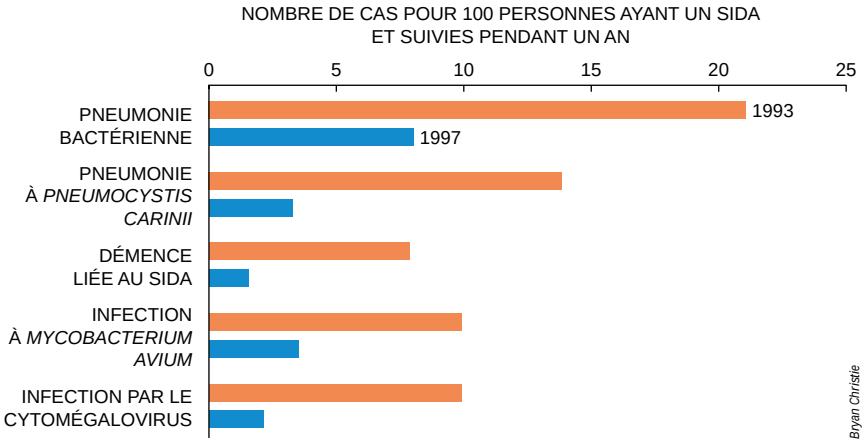
Chacun espère que le succès initial des multithérapies se prolongera. Lorsqu'un tel traitement bloque complètement la réplication du VIH, il semble empêcher l'apparition de variants résistants et devrait être efficace indéfiniment. La réalité confirmera-t-elle la théorie?

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.



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.

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 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.

Les enfants et le VIH

CATHERINE WILFERT • ROSS MCKINNEY

L'infection par le VIH est particulièrement difficile à combattre chez les enfants.

Les enfants infectés par le VIH sont plus menacés que les adultes. Le virus est bien plus agressif chez les enfants, de sorte que la phase SIDA et la mort surviennent plus rapidement. Il existe moins de médicaments anti-VIH pour les enfants (de moins de 13 ans) que pour les adultes, et les pédiatres ne disposent pas de données fiables pour adapter les traitements aux enfants. De surcroît, les familles ont souvent des difficultés à respecter les stratégies thérapeutiques les plus efficaces.

Les enfants infectés par le VIH ont presque tous été contaminés par leur mère, au cours de l'accouchement ou de l'allaitement : les deux tiers des enfants contaminés contractent le virus au moment de l'accouchement ou dans les jours qui précèdent la naissance. Dans le monde, plus d'un million d'enfants sont séropositifs et, chaque jour, environ 1 500 bébés naissent contaminés, surtout dans les pays en développement.

L'agressivité du virus se manifeste très rapidement : les symptômes de la maladie apparaissent au cours de leur première année, beaucoup plus tôt que chez les adultes, qui souvent se portent bien pendant plusieurs années. Beaucoup des enfants infectés (jusqu'à 16 pour cent) décèdent avant l'âge de quatre ans, à cause de la destruction rapide de leur système immunitaire et du développement de nombreuses infections opportunistes.

Non seulement les enfants sont plus rapidement malades que les adultes, mais ils ressentent également des effets du virus que l'on n'observe pas chez les personnes plus âgées. Le VIH envahit parfois leur cerveau à un stade précoce de la maladie. Or le cerveau est encore immature et en pleine évolution, de sorte que l'invasion perturbe le développement intellectuel et moteur, et aboutit à des anomalies de la coordination, parfois irréversibles. Chez l'adulte, les troubles cérébraux ne surviennent qu'à un stade très avancé de la maladie.

En outre, la croissance physique est parfois retardée (en taille et en poids), même en l'absence d'autres symptômes. Une traitement antiviral efficace normalise la croissance, de sorte que la taille et le poids de l'enfant sont utilisables comme des indicateurs de l'efficacité d'un traitement sur le virus.

Tous les enfants contractent plus d'infections bactériennes que les adultes, parce qu'ils n'ont pas encore construit leurs défenses immunitaires. Lorsque ces défenses sont affaiblies par le VIH, les enfants sont encore plus fragiles. Ainsi, près de 20 pour cent des enfants victimes du SIDA luttent contre de graves infections bactériennes à répétition, telles des méningites ou des pneumonies. Chez certains, les infections virales, telle la varicelle, se répètent, tandis que les enfants sains n'en souffrent généralement qu'une seule fois.

Les virologistes commencent à comprendre pourquoi le VIH est plus agressif chez les enfants : ces derniers ont souvent des concentrations de virus très élevées dans tout l'organisme. Juste après la contamination, la charge virale est également élevée chez les adultes, mais elle diminue en quelques mois ; chez les enfants, elle reste élevée pendant des années : la maladie progresse plus rapidement et la survie est plus courte.

Les dilemmes thérapeutiques

À la difficulté de traiter des personnes dont la charge virale est élevée s'ajoute celles du traitement lui-même. *A priori*, les traitements les plus efficaces chez les adultes devraient l'être aussi chez les enfants : les enfants, comme les adultes, devraient recevoir une combinaison de trois ou quatre médicaments différents, dont un ou plusieurs inhibiteurs de la protéase (lorsqu'ils sont employés seuls, les médicaments anti-VIH sont peu efficaces et favorisent la sélection de variants résistants).

Toutefois, ce type de traitement n'est pas réalisable, car, même dans les pays industrialisés, les médicaments pour les enfants sont plus rares que ceux destinés aux adultes : beaucoup d'enfants ne réussissant pas à avaler des comprimés, il leur faut des solutions ou des sirops ; or certains composés anti-VIH sont insolubles dans l'eau ou ont un goût exécrable.

En outre, les laboratoires pharmaceutiques attendaient généralement que l'efficacité d'un médicament soit prouvée chez les adultes avant de le tester sur les enfants, de sorte que les autorisations pour l'utilisation chez l'enfant étaient retardées. En l'absence d'études systématiques, les pédiatres doivent établir eux-mêmes les doses des médicaments qu'ils prescrivent, selon la corpulence de l'enfant. Heureusement, la situation évolue : les nouveaux médicaments anti-VIH sont testés plus rapidement chez les enfants, et des essais sont enfin en cours avec des traitements combinant trois ou quatre substances, comme chez les adultes.

Lorsque des médicaments seront disponibles et que les dosages auront été établis, les traitements intensifs n'en resteront pas moins contraignants : trois médicaments ou plus, deux ou trois fois par jour, 365 jours par an, car l'oubli d'une seule prise risque de favoriser l'apparition de variants résistant aux médicaments.

Quiconque a soigné un enfant pour une simple otite sait combien il est facile d'oublier une dose. Or les familles qui ont un enfant séropositif sont souvent les moins bien armées pour assumer les contraintes d'un traitement anti-VIH intensif : certaines familles, ne voulant pas révéler que l'enfant est séropositif, ne lui donnent pas son médicament lorsqu'il est à la crèche ou à l'école. Les médecins ont donc la tâche difficile de décider, avec la famille, si une trithérapie est envisageable ou si un traitement moins contraignant, mais moins efficace s'impose.

Diverses questions restent ouvertes, notamment quand doit-on commencer à traiter un enfant séropositif? Des données indiquent qu'en commençant le traitement dès la naissance, c'est-à-dire souvent au moment de la contamination, on empêcherait, dans certains cas, que l'enfant ne soit infecté ou, du moins, on retarderait l'apparition du SIDA chez les nourrissons infectés. Malheureusement, il faut souvent attendre environ deux semaines après l'accouchement pour confirmer l'infection, lorsque le virus atteint des concentrations détectables dans le sang. Pour mieux protéger les nourrissons, les médecins devraient prescrire un traitement intensif à tous les bébés de femmes séropositives, bien que la majorité d'entre eux échappent naturellement à l'infection. Étant donnés les inconvénients d'un tel traitement (complexité, toxicité et coût), de nombreux médecins hésitent à adopter cette solution.

Jeff Scheid, Gamma Liaison Network

UN ENFANT PREND UN MÉDICAMENT ANTI-VIH à l'aide d'une seringue sans aiguille. Les enfants, qui doivent souvent prendre leurs médicaments sous forme liquide, ont moins de médicaments anti-VIH à leur disposition que les adultes ; certains composés anti-VIH ont un goût exécrable, d'autres sont difficiles à préparer sous forme de sirops.

Une prévention quasi inaccessible

Comme toujours, la prévention est le meilleur remède. Pour étudier la transmission de la mère à l'enfant qu'elle porte, des médecins français et américains ont mené une vaste étude clinique, dont les résultats font aujourd'hui référence dans les pays industrialisés. Les femmes séropositives ayant participé à cette étude, en 1994, avaient reçu de la zidovudine (AZT) par voie orale dès la quatorzième semaine de grossesse. Au moment de l'accouchement, le médicament avait été administré par voie intraveineuse. Les nouveau-nés avaient été immédiatement mis sous zidovudine pendant six semaines. Alors que, sans traitement, 26 pour cent des enfants nés de mères séropositives étaient infectés, 8 pour cent des bébés nés dans le groupe traité l'étaient.

Depuis 1994, l'application de ce traitement a notablement réduit la transmission de la mère à l'enfant dans plusieurs pays industrialisés. Pour protéger les mères et leurs bébés, certains médecins préconisent d'ajouter d'autres substances anti-VIH à l'AZT, à condition de bien préciser aux femmes enceintes que l'on manque de données relatives à la sécurité, à la toxicité et aux résultats d'un tel traitement.

On ignore comment la zidovudine empêche la transmission de la mère à l'enfant. Le composé bloque peut-être l'infection au moment de l'accouchement, lorsque les sécrétions maternelles chargées de virus risquent de contaminer les muqueuses des yeux, de la bouche et du tube digestif du nouveau-né et de gagner ainsi la circulation sanguine.

Deux équipes suisses ont montré que la transmission materno-fœtale pouvait être encore réduite, à condition de faire accoucher les femmes séropositives traitées par la zidovudine sous césarienne. Bien que les résultats restent à confirmer, la combinaison césarienne-AZT semble réduire à moins de deux pour cent le risque de transmission. Après l'accouchement, les femmes ne doivent pas allaiter leur enfant.

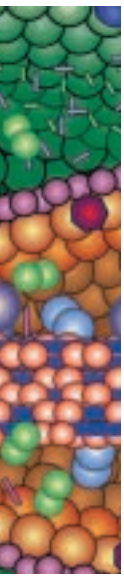
Malheureusement, cette combinaison ne sera pas applicable dans les pays en développement, où la situation est grave. Comme les femmes de ces pays sont peu (ou pas) suivies médicalement pendant leurs grossesses, le protocole de prévention des pays industrialisés n'est pas applicable. On pourrait simplifier ce protocole en administrant une dose unique du médicament à la mère juste avant l'accouchement et, si possible, une dose à son enfant. Si le traitement était suffisamment bon marché, on pourrait l'administrer systématiquement sans même rechercher si la mère est séropositive ; dans de nombreux pays, les tests de dépistage sont trop onéreux, et une femme séropositive risque d'être rejetée par son entourage ou abandonnée par son mari si l'on apprend qu'elle est séropositive, même si elle a été contaminée par son mari.

Dans les pays en développement, on étudie de nouvelles approches préventives, tels des traitements à la zidovudine (ou par d'autres médicaments) de courte durée.

L'une de ces études, menée en 1998 en Thaïlande, a montré que la zidovudine administrée par voie orale pendant 25 jours en fin de grossesse, pendant le travail et au moment de l'accouchement divise par deux les risques de transmission (les femmes n'allaitent pas). Malheureusement, les tests de dépistage du VIH et les traitements, même limités, par la zidovudine restent trop souvent inaccessibles.

Les médecins qui soignent les femmes enceintes ou les enfants séropositifs sont confrontés à de nombreuses contradictions : des méthodes efficaces existent contre la transmission de la mère à l'enfant, mais elles sont trop compliquées et trop coûteuses pour un usage généralisé dans les pays qui en auraient le plus besoin. Dans les pays industrialisés, des traitements intensifs semblables à ceux qui sont prescrits aux adultes prolongeraient la vie des plus jeunes, mais trop d'enfants n'ont pas le soutien nécessaire pour suivre ces traitements contraignants. Ainsi, dans les pays riches comme dans les pays en développement, de nouvelles méthodes préventives et des traitements plus simples sont nécessaires d'urgence.

Catherine WILFERT est professeur émérite de pédiatrie et de microbiologie au Centre médical universitaire de Duke, où Ross MCKINNEY dirige le département des maladies infectieuses infantiles.



La prévention de l'infection par le virus du SIDA

THOMAS COATES • CHRIS COLLINS

Les campagnes d'information qui visent à modifier les comportements restent la meilleure arme contre l'épidémie.

On ne disposera pas d'un vaccin efficace contre le VIH avant plusieurs années, de sorte que les États ne peuvent limiter l'épidémie que s'ils parviennent à changer les comportements responsables de la transmission du virus, notamment certains comportements sexuels et la contamination lors de l'injection de drogues.

Devant la progression du nombre de personnes séropositives, les responsables de la santé publique encouragent des pratiques sexuelles plus sûres, notamment l'usage du préservatif. L'exemple de la communauté homosexuelle de San Francisco dans les années 1980 montre que l'on peut persuader le public d'avoir des relations sexuelles protégées : 8 000 hommes environ avaient contracté le VIH en 1982 et en 1983. Dix ans plus tard, le nombre annuel de nouvelles infections était tombé à 1 000, et, aujourd'hui, on l'estime à moins de 400. Cette baisse résulte de la diminution des relations anales non protégées, après les campagnes d'information en faveur du préservatif.

Une éducation ciblée, à l'intention spécifique d'une communauté à risques, est un excellent moyen pour persuader les personnes visées d'adopter des pratiques préventives. À San Francisco, les informations sur la transmission du VIH et sur les pratiques sexuelles dépourvues de risques ont été diffusées par les médias, dans les églises et dans les divers centres fréquentés par la communauté homosexuelle.

Des programmes spécialement destinés aux prostituées ont diminué le risque de transmission du VIH à la fois pour elles et pour leurs clients. En Thaïlande, le ministère de la Santé a tenté d'instaurer l'usage systématique du préservatif dans les maisons de tolérance. Il fournit les préservatifs et recommande, par l'intermédiaire des médias, des pratiques sexuelles moins risquées. Entre 1991 et 1995, la proportion des hommes utilisant des préservatifs avec des prostituées a augmenté de 61 à 92,5 pour cent. Le taux de contamination par le VIH dans l'armée thaïlandaise est passé de 12,5 pour cent en 1993 à 6,7 pour cent en 1995, grâce à l'usage du préservatif et, aussi, parce que le nombre d'hommes fréquentant les prostituées a diminué.

Les conseils de dépistage réduisent les comportements à risques, tant chez les personnes contaminées que chez les personnes indemnes, comme le montre une étude de grande ampleur menée dans trois pays en développement : l'information dispensée aux couples hétérosexuels où un seul des deux partenaires est séropositif protège efficacement le partenaire non infecté. Au Rwanda, l'utilisation du préservatif par de tels couples a augmenté de 3 à 57 pour cent, et au Congo, de 5 à 77 pour cent.

Une éducation sexuelle complète, dans les écoles, favorise une sexualité plus sûre et diminue l'activité sexuelle des jeunes. Les résultats de 23 programmes d'éducation sexuelle conduits dans les écoles ont montré que les adolescents à qui l'on conseille d'utiliser le préservatif ont moins de rapports sexuels que les autres. Ceux qui ont une activité sexuelle se protègent et ont moins de rapports que les adolescents n'ayant pas reçu d'information sur le SIDA. Les adolescents qui reçoivent une information sur le sida avant d'être sexuellement actifs ont leurs premiers rapports plus tard et ont moins de partenaires que les jeunes qui n'ont été informés qu'après leurs premières relations sexuelles.

Les actions sociales ou communautaires complètent bien les programmes éducatifs. Au cours d'une étude, on a appris à quelques homosexuels à promouvoir des pratiques sexuelles plus sûres parmi leurs amis et leurs connaissances. Le nombre d'hommes ayant des relations anales non protégées a diminué de 25 pour cent en deux mois seulement ; l'usage du préservatif a augmenté de 16 pour cent, et la proportion d'hommes ayant plus d'un partenaire sexuel a diminué de 18 pour cent. Dans deux autres villes comparables, où aucune action n'avait été entreprise, on n'a constaté aucun changement. Dans une autre étude de ce type, le nombre de rapports sexuels non protégés chez les jeunes homosexuels a diminué de plus de la moitié. Une telle diminution des comportements à risques pourrait réduire suffisamment la transmission du VIH pour bloquer l'épidémie dans cette population.

Les campagnes d'information peuvent aussi modifier les habitudes d'une communauté et lui faire accepter le préservatif : une campagne dans la presse, au Congo, a fait augmenter la vente de préservatifs de 800 000 en 1988 à plus de 18 millions en 1991 ; la proportion des personnes se disant fidèles est passée de 29 à 46 pour cent en un an. En Suisse, après une campagne d'information visant les personnes âgées de 17 à 30 ans, l'usage du préservatif avec les partenaires occasionnels a augmenté de 8 à 50 pour cent entre 1987 et 1991. Parmi les 17-20 ans, la pro-

portion a progressé de 19 à 73 pour cent. Certains ont critiqué le caractère trop explicite de ces campagnes en faveur du préservatif et les ont accusées d'inciter aux relations sexuelles : l'étude suisse a montré que la fréquence restait inchangée et que seule la sécurité des pratiques avait augmenté.

Pour encourager l'utilisation des préservatifs, on cherche aussi à en faciliter l'accès, soit en les distribuant, soit en facilitant leur achat. Selon une étude américaine publiée en 1997, lorsque les préservatifs sont disponibles dans les lycées, leur utilisation augmente sans que le nombre de partenaires sexuels n'augmente ou que l'âge des premiers rapports ne diminue.

Marilyn Humphries, Impact Visuals

DES MANIFESTANTS tentent de sensibiliser la population par des pancartes : «Des aiguilles propres bloquent le SIDA.» Diverses études ont montré que l'échange des seringues usagées contre des seringues stériles limite la transmission du VIH sans augmenter la consommation de drogue.

D'autres pratiques réduisent aussi les comportements à risques, notamment le dialogue entre les médecins et leurs patients, mais de précieuses occasions sont perdues : selon une étude récente, seuls 39 pour cent des adolescents parlent avec leur médecin des moyens d'éviter la contamination par le VIH, et seulement 15 pour cent parlent de leur vie sexuelle. Pourtant, près de 75 pour cent des adolescents se déclarent prêts à croire les informations que leur médecin leur donnerait dans ce domaine, et 90 pour cent trouveraient utile de parler de sexualité avec un médecin. Plus de 90 pour cent des médecins demandent aux jeunes s'ils fument ; de franches discussions sur la sexualité seraient tout aussi nécessaires.

La lutte contre l'injection de drogues par voie intraveineuse devrait également être privilégiée. Les stratégies de substitution, tel le traitement par la méthadone pour les héroïnomanes, réduisent la transmission du VIH qui résulte de l'échange des seringues. On peut aussi fournir des seringues stériles à ceux qui continuent à s'injecter des drogues. Des programmes d'échange de seringues (qui soulèvent bien des controverses) se sont révélés efficaces contre la transmissions des infections virales : plusieurs études ont montré que l'échange des seringues usagées contre des seringues neuves diminue la transmission du VIH sans augmenter l'usage des drogues.

En France, plusieurs programmes, qui ont commencé en 1993, visent à faciliter l'accès des toxicomanes à des seringues neuves. Selon la Direction générale de la santé, les toxicomanes ont accès, chaque année, à 17 millions de seringues : une dizaine de millions sont vendues en pharmacie, quatre millions sont vendues dans des boîtes nommées Stéribox et trois millions sont distribuées par diverses associations, dans le cadre de programmes d'échange (éventuellement contre des seringues usagées). En facilitant l'accès à des seringues neuves, les autorités sanitaires s'attaquent au VIH, mais aussi au virus de l'hépatite B. Toutefois si, il y a dix ans, 40 pour cent des toxicomanes utilisant des seringues étaient séropositifs et si cette proportion ne dépasse pas 20 pour cent aujourd'hui, la proportion des toxicomanes infectés par le virus de l'hépatite B n'a pas diminué, et reste égale à 75 pour cent.

Enfin, les campagnes d'information spécifiquement destinées aux toxicomanes sont aussi efficaces : un programme financé par l'Institut américain contre la toxicomanie a suivi 641 personnes qui se droguaient par injection ; on les encourageait à suivre une cure de désintoxication et à utiliser, en attendant, des seringues stériles. Au bout de quatre ans, 90 de ces personnes avaient été infectées par le VIH, soit la moitié du chiffre prévu si aucune campagne n'avait été menée.

Les limites des mesures préventives

Une unique séance d'information est moins efficace qu'une série de cours : les jeunes, en particulier, ne modifient leur comportement que s'ils apprennent exactement comment utiliser le préservatif et comment en exiger l'usage. Un unique message ne suffit pas pour sensibiliser toutes les communautés confrontées à l'épidémie de SIDA. Les informations doivent être adaptées aux origines ethniques, aux préférences culturelles et sexuelles de chaque population.

On dispose aujourd'hui de traitements efficaces, mais ils doivent être commencés le plus tôt possible après la contamination ; des traitements précoces peuvent même réduire le risque de transmission du virus des femmes enceintes à leur bébé. Toutefois, le dépistage obligatoire n'est guère envisageable : d'après un sondage fait à Los Angeles en 1995, 86 pour cent des personnes interrogées n'auraient pas subi de test de dépistage si celui-ci n'avait pas été anonyme.

De nouvelles méthodes visant à protéger les personnes à risques, notamment les femmes ayant des partenaires séropositifs, sont nécessaires : depuis l'apparition du préservatif féminin, la proportion des femmes ayant une maladie sexuellement transmissible a diminué (par rapport à ce qu'elle était lorsque seul le préservatif masculin était disponible).

La prévention est peut-être moins exaltante que la mise au point de traitements efficaces ou d'un vaccin, mais, aujourd'hui, les actions préventives encourageant des changements de comportements restent la meilleure des armes contre une épidémie qui touche 16 000 personnes de plus, chaque jour, dans le monde. La recherche d'un vaccin contre le VIH doit être poursuivie, mais, même lorsqu'il existera, son efficacité ne sera sans doute pas absolue, et tous ceux qui en ont besoin n'y auront peut-être pas accès. Changer les comportements restera un moyen essentiel pour limiter l'épidémie mondiale ; c'est une question de vie ou de mort.

Thomas COATES dirige le Centre d'études sur la prévention contre le SIDA de l'Université de San Francisco et l'Institut de recherches sur le SIDA, à San Francisco également. Chris COLLINS, ancien collègue de T. Coates, est conseiller politique pour les actions de prévention contre le SIDA, à Washington.