

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

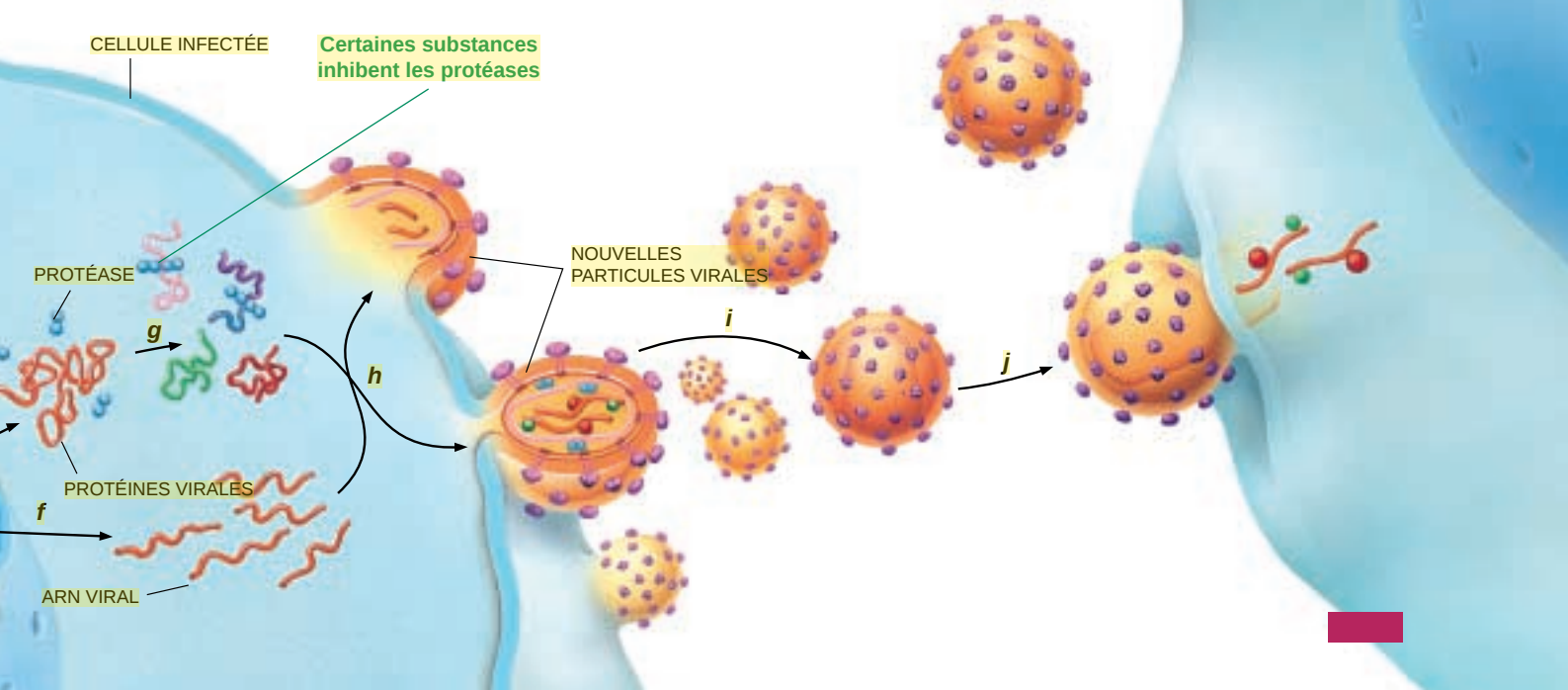
Le virus se propage d'une personne à une autre généralement lors des relations sexuelles, par exposition directe à du sang contaminé ou par transmission de la mère à l'enfant qu'elle porte ou qu'elle allaite. Une fois dans l'organisme, le VIH envahit certaines cellules immunitaires, notamment les lymphocytes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

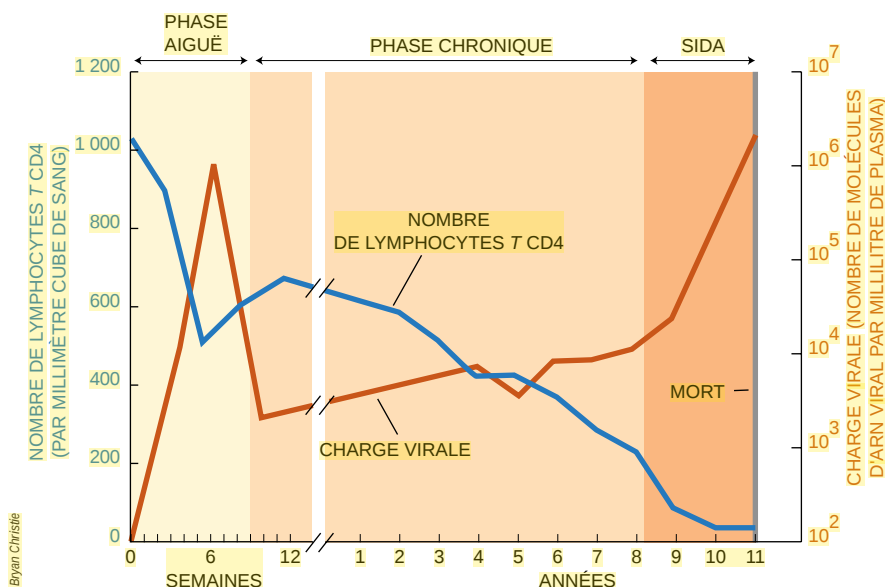
Au début de l'infection, le virus se multiplie rapidement et détruit les lymphocytes *T* CD4 : la concentration en

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 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