

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Le traitement idéal

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

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

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

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

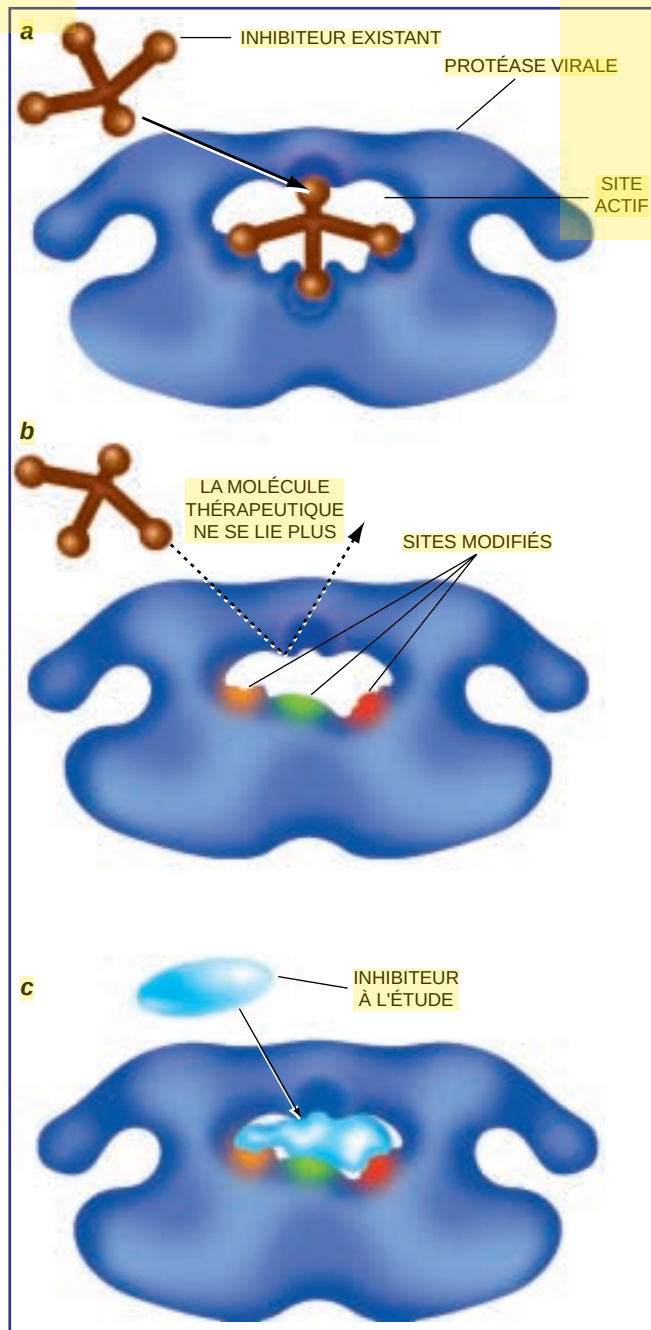
mécanisme dit de résistance croisée. Le virus est plus sensible au traitement s'il est assailli par plusieurs composés qui agissent sur des cibles moléculaires différentes et qui, ensemble, bloquent complètement sa multiplication.

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

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

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

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



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

Dana Burns-Pfeiffer