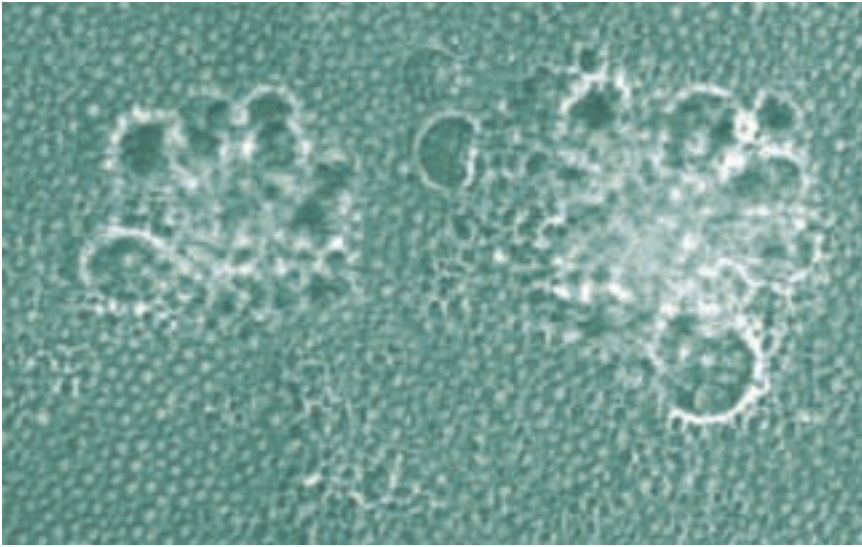




5. DEUX AMAS de lymphocytes T ont fusionné et sont en cours de destruction, car un VIH qui était latent, caché dans un réservoir (un unique lymphocyte T au repos ou inactif), a été activé et s'est multiplié. Les particules virales libérées par ce lymphocyte activé ont infecté et détruit des lymphocytes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

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

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

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

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

Les inconvénients des trithérapies

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

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

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

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

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

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

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

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

La détermination de la charge virale

John MELLORS

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

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

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

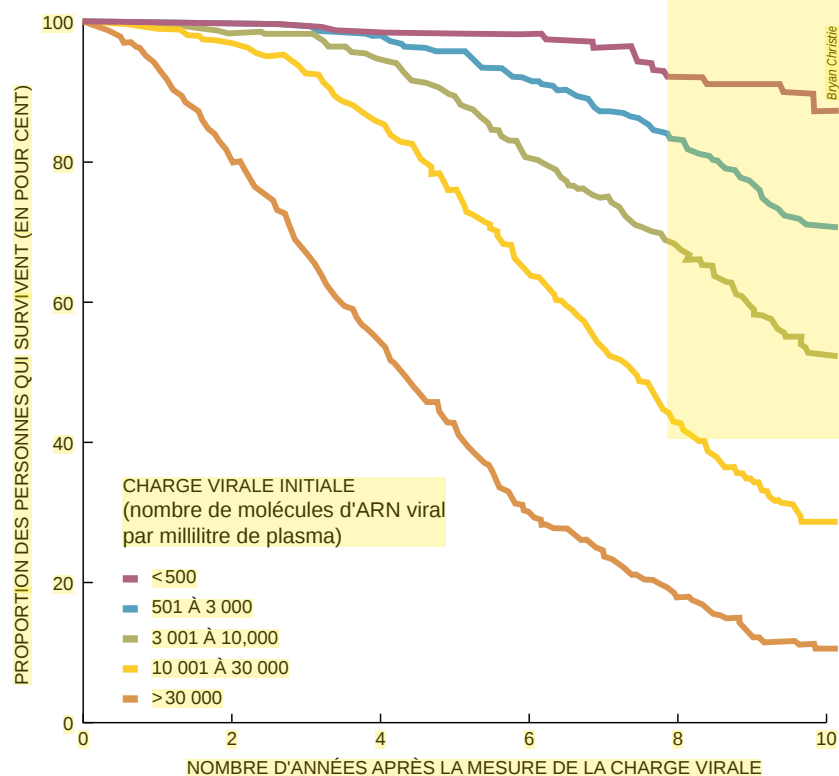
dix ans. Ainsi, la charge virale influe notablement sur la vitesse d'évolution de la maladie. Ces résultats montrent également qu'en abaissant les concentrations virales le plus possible et le plus longtemps possible, à l'aide de médicaments, on a davantage de chances de prolonger la vie des personnes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

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

De récentes études ont confirmé la nécessité d'abaisser les concentrations virales. Aujourd'hui, on tente de maintenir la charge virale au-dessous de 500 molécules d'ARN par millilitre (ce qui correspond au seuil de détection des tests utilisés). Quand on n'y parvient pas, c'est généralement que des variants 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 répllication virale dans les ganglions lymphatiques (où la vitesse de répllication est supérieure à la vitesse dans le sang) ou dans d'autres parties de l'organisme. Je pense qu'une charge virale inférieure à 50 devrait être le nouvel objectif à atteindre dès que les tests les plus sensibles (qui ne sont pas encore commercialisés) seront disponibles. Tous les médecins ne sont pas d'accord, en partie parce que cet objectif sera plus difficile à atteindre, surtout chez les personnes où un premier traitement a échoué.

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

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



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

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

Comment traiter les personnes insensibles à la trithérapie? Aucun

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

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

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

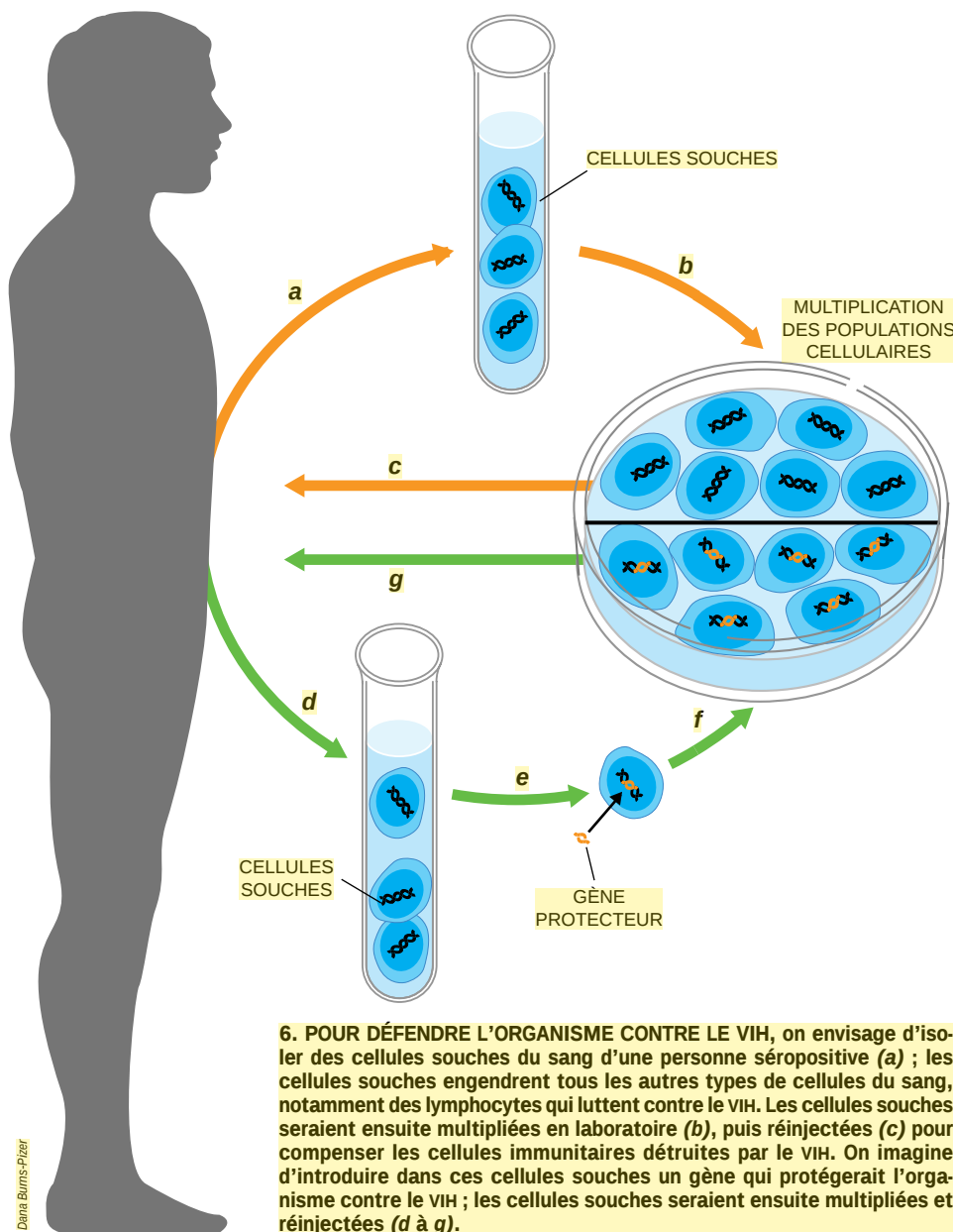
Même lorsqu'un traitement est scrupuleusement respecté, des questions restent ouvertes : en cas de succès apparent d'un traitement, le système immunitaire est-il intégralement restauré? Les nouveaux lymphocytes *T CD4* présentent-ils la diversité « normale »? Apparemment, la restauration semble seulement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

L'éradication du virus

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

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

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



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).