

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.

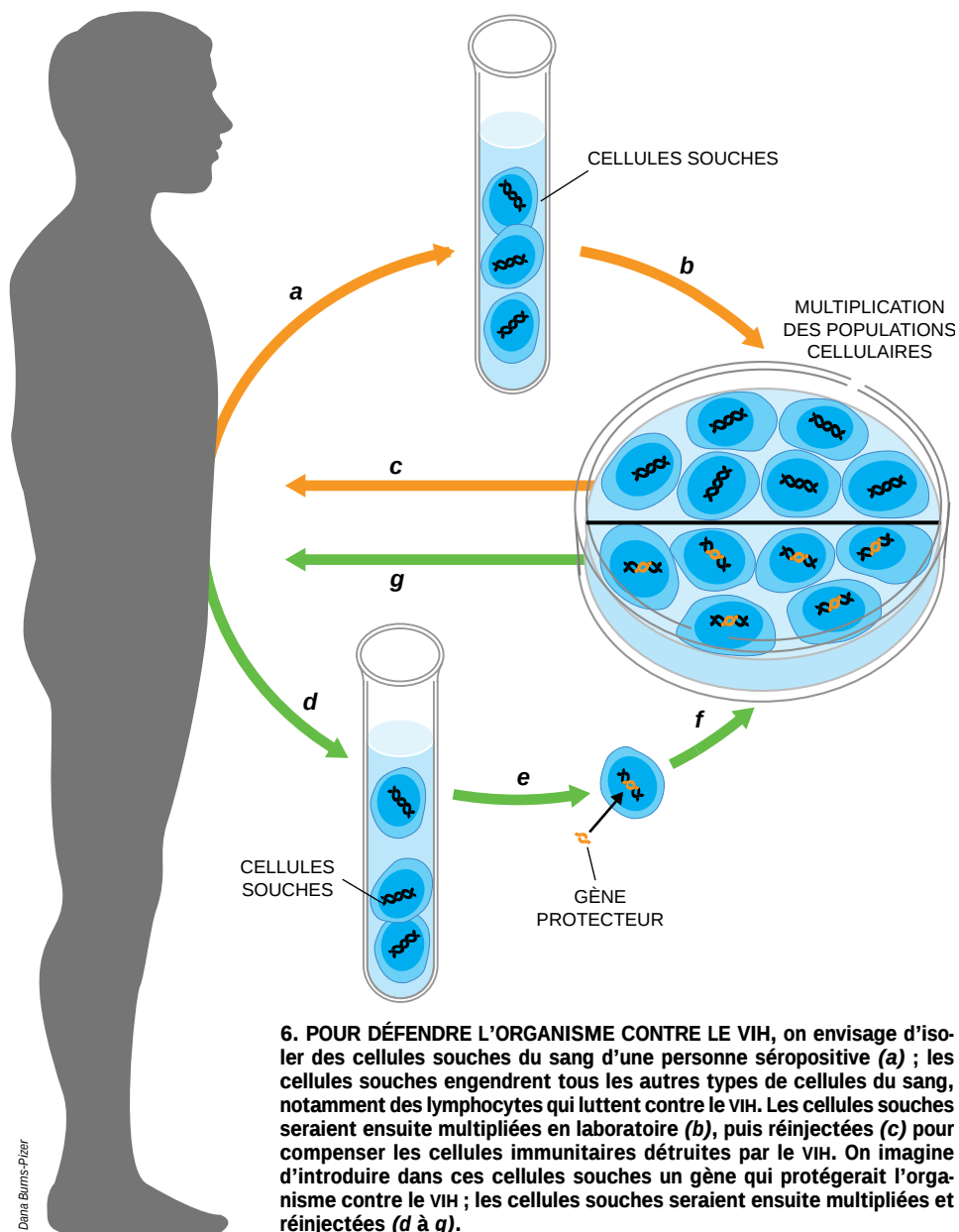
Même lorsqu'un traitement est scrupuleusement respecté, des questions restent ouvertes : en cas de succès apparent d'un traitement, le système immunitaire est-il intégralement restauré? Les nouveaux lymphocytes *T CD4* présentent-ils la diversité « normale »? Apparemment, la restauration semble seulement 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).

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

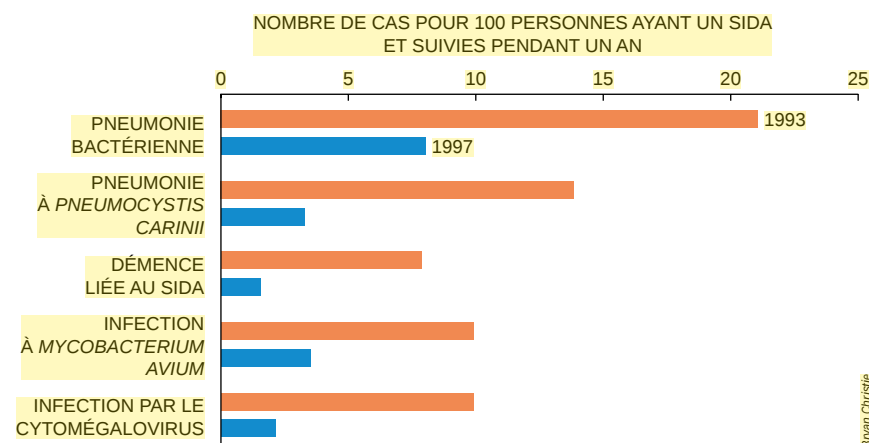
Doit-on alors administrer des substances qui activeraient volontairement les cellules au repos, les incitant à produire des particules de VIH, à exposer des antigènes viraux à leur surface et à déclencher ainsi une réaction immunitaire destructrice pendant qu'une multithérapie empêcherait le virus d'infecter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

Les futurs médicaments

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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