

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

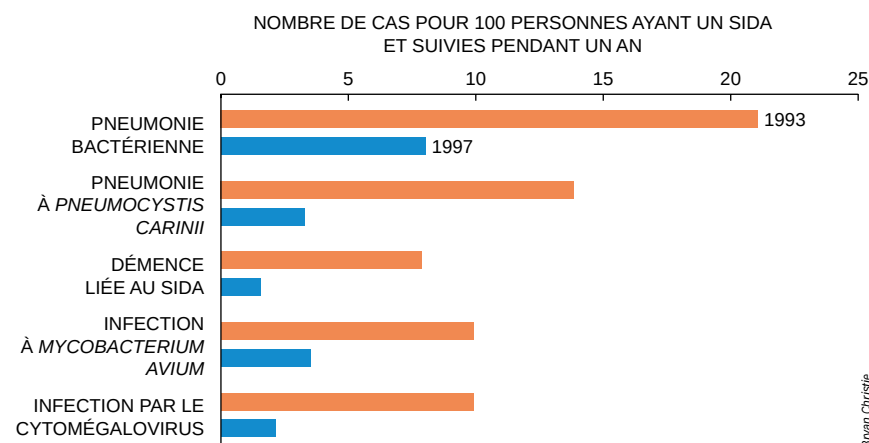
Doit-on alors administrer des substances qui activeraient volontairement les cellules au repos, les incitant à produire des particules de VIH, à exposer des antigènes viraux à leur surface et à déclencher ainsi une réaction immunitaire destructrice pendant qu'une multithérapie empêcherait le virus d'infecter 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.



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 résistants 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.