

## EDITO

## ► ECHAPPEMENT VIROLOGIQUE

# Le point, avant la douzième conférence de Genève...



Nous sommes en relation constante avec des personnes qui se sentent loin de l'information sur les traitements de l'infection par le VIH. Elles recherchent une information complémentaire à celle que leur donne leurs médecins, souvent pour pouvoir

mieux dialoguer avec eux. Elles veulent s'impliquer davantage dans le contrat tacite qui les lie pour vaincre ce virus. Notre vocation est de tenir à leur disposition les éléments qui leur permettent d'y parvenir, si possible à l'abri des effets secondaires et en les aidant à bien adhérer aux traitements. Actions Traitements a aussi pour rôle de pointer les dysfonctionnements qui ne permettent pas de réduire la réplication virale au maximum et durablement. Ces objectifs sont loins d'être atteints par tous aujourd'hui.

Ce mois-ci nous sommes allés à la rencontre d'un virologue français, spécialiste de l'infection par le VIH. Il nous livre ses remarques sur quelques thèmes de l'actualité thérapeutique. Au moment où va avoir lieu la XII<sup>e</sup> conférence internationale sur le sida à Genève, il nous a semblé intéressant d'aborder partiellement le sujet des infections opportunistes. Ces informations ont été présentées au cours d'une conférence importante qui s'est tenue en février dernier à Chicago. Dans un prochain numéro, nous ne manquerons pas de poursuivre ce thème au regard des résultats de nouvelles études. Un médecin de l'Hôpital Général de San Fransisco a présenté les résultats d'une étude sur l'échappement virologique. Le résumé de cette étude et d'un entretien accordé par l'auteur à une revue américaine nous permettent de faire le point.

Enfin, une professionnalisation de la maquette d'Info-Traitements nous offre l'occasion d'accroître notre exigence quant à la présentation des informations que vous avez l'habitude de trouver ici chaque mois. Loin de céder à la morosité qui règne dans le milieu associatif aujourd'hui, nous voulons nous donner les moyens de toujours mieux informer les personnes séropositives et au stade sida de l'infection.

Xavier Rey-Coquais

## ENTRETIEN

Le docteur François Clavel, virologue, répond à nos questions 2

## INFECTIONS OPPORTUNISTES

Une diminution effective depuis 1996 6

## THÉRAPEUTIQUE

Implications de l'échappement virologique 9

## 3614 HIV INFO

Vos questions sur le minitel

## INTERNET

Des infos du monde entier

**ActionsTraitements**  
190 bd de Charonne  
75020 Paris

TEL \*43676600 FAX \*43673700

E.MAIL acttreat@worldnet.fr

Directeur de la publication

Xavier ReyCoquais

Coordinateur scientifique

SergeLeCoz

Comité de rédaction

Yves Béhar, Jean-Marc

Bithoun, Jacques Doazan,

Jean-Louis Fraysse, Bruno

Jaeger, Pierre-Jean Lamy,

Frank Rodenbourg (Internet)

Direction artistique

Silvère Beltrando

Dépot légal à parution ISSN 1251-8433

Commission paritaire 75281

## ENTRETIEN

## les réponses mesurées du docteur Clavel

Nous avons interrogé sur différentes questions d'actualité le docteur François Clavel, virologue à l'hôpital Bichat-Claude Bernard de Paris. Spécialiste du VIH, muni d'une expérience de clinicien, il nous a paru capable d'offrir un point de vue particulièrement intéressant sur le suivi thérapeutique aujourd'hui.

Dans quel contexte exercez-vous votre activité?

**d**ans un laboratoire, dont l'objectif visé est de faire de la recherche sur les résistances. Quels sont les mécanismes et les aspects virologiques de la résistance? Quelle est l'action des antiviraux en général? Il y a aussi d'autres virus sur lesquels on a suffisamment d'enseignements pour pouvoir commencer à travailler sur leurs mécanismes de résistance. Nous avons aussi comme objectif de recherche la mise au



## hiv/info

La ligne d'informations thérapeutiques d'Actions Traitements du lundi au vendredi de 15h à 18h au **043 67 00 00**

Nos bénévoles et le coordinateur scientifique de l'association, séropositifs et engagés depuis longtemps dans l'information sur les traitements, répondent directement à vos questions. Cette permanence est accessible toute l'année excepté durant les congés annuels du 1er au 25 août.

### e-mail

Vous pouvez, si vous le souhaitez, communiquer avec nous par courrier électronique : [acttreat@worldnet.fr](mailto:acttreat@worldnet.fr)

**Les après-midis info-traitements : rejoignez-nous chaque premier samedi du mois entre 15h et 17h**

Nous invitons dans nos locaux un intervenant qui propose un débat autour d'un thème lié à l'infection par le VIH. Le prochain Après-Midi Info-Traitement aura lieu exceptionnellement le **samedi 12 septembre** avec un débat animé par Lionel Royon (d'Act Up-Paris) sur le thème *le retour à la vie ou comment se resocialiser...*

Pour y participer, merci de nous contacter au **043 67 66 00**.

### 3614 HIVINFO

Depuis quatre ans un service Minitel est à votre disposition. Un médecin spécialiste du VIH répond à vos questions concernant les traitements, les infections opportunistes, les nouveaux essais, les stratégies thérapeutiques...

## cotisation

La loi sur les publications de presse nous fait obligation de distinguer l'abonnement de l'adhésion.

**Abonnement annuel à InfoTraitements (11 n°)**  
abonnement traditionnel 200F  
demandeurs d'emploi RMIstes et étudiants 110F  
résidents à l'étranger 240F

**Cotisation annuelle d'adhésion 150F**

▲NOM

▲PRÉNOM

▲ADRESSE

▲CODE POSTAL

▲VILLE

▲TÉLÉPHONE

▲DATE

▲SIGNATURE

à renvoyer accompagné de votre règlement à l'ordre de **Actions Traitements**  
190 bd de Charonne 75020 PARIS

## INTERVIEW

► quelques sujets d'actualité de la thérapeutique anti-VIH

# les réponses mesurées du docteur Clavel, virologue

point de tests de résistance. C'est le cas du test RVA cycle unique. Il n'y a pas de problème de faisabilité majeur sinon que c'est un test virologique qui doit être fait dans un laboratoire de haute sécurité. On utilise des virus recombinants, c'est à dire des virus reconstitués qui utilisent l'enveloppe d'un autre virus. Avant de le standardiser, nous devons valider la valeur prédictive de ce test.

### Quelles sont les différentes situations d'échappements virologiques ?

**C'**est toute la difficulté à laquelle on est confronté. Il y a des situations d'échappement précoce, des situations d'échappement confirmé, et des situations d'échappement évolué voire d'épuisement thérapeutique.

L'échappement virologique correspond à un rebond de la charge virale. Quelqu'un qui est à moins de 200 copies/ml de charge virale et qui tout d'un coup a une charge virale détectable. J'utilise le terme d'échappement précoce, bien que cela n'a rien de précoce, disons que c'est un début d'échappement où l'on passe par exemple de moins de 200 copies/ml à 1000 copies/ml. Là, les tests virologiques sont assez démunis parce qu'on sait que dans cette situation la majorité des virus ne sont pas porteurs d'une mutation de résistance aux inhibiteurs de protéase. Si on analyse la protéase de ces virus à ce moment là, il y a peu ou pas de mutations. Pourquoi ? Parce que la résistance aux inhibiteurs de protéase n'est pas le moteur principal de la résistance dans ce type de situation, donc elle n'est pas visible. Les virus ne sont pas le moteur principal de l'échappement puisque la majorité de ceux qui sont observés

sont des virus sensibles aux inhibiteurs de protéase. Il faut bien faire la distinction entre résistance aux inhibiteurs de protéase et résistance à d'autres drogues pour lesquelles une seule mutation de résistance se traduit par une forte résistance

### Les tests ne sont-ils pas assez sensibles ?

Oui, parce que dans les tout débuts d'échappements on ne voit pas beaucoup de mutations de résistances. On ne sait pas très bien quel est le mécanisme de l'échappement.

**"On est à la limite de ce qui est acceptable en terme d'activité et d'efficacité antirétrovirale avec les molécules que nous avons à notre disposition"**

D'une manière générale, on est à la limite de ce qui est acceptable en terme d'activité et d'efficacité antirétrovirale avec les molécules que nous avons à notre disposition. Il suffit de faire un petit écart, il suffit qu'il ne se passe pas grand chose pour que l'échappement se déclenche. Le mécanisme des échappements doit être l'objet d'une réflexion importante. En d'autres termes, ce n'est pas la résistance aux inhibiteurs de protéase qui est le moteur principal de l'échappement au tout début de l'échappement, mais on rentre très vite dans un cercle vicieux où l'échappement alimente la résistance parce que c'est en se répliquant que le virus développe des mutations. Le virus en devenant résistant va pouvoir se répliquer un peu mieux, c'est là qu'il faut enrayer les choses.

### A partir de quel seuil peut-on parler d'échappement confirmé ?

Peut-être à partir de 10 000 copies/ml de charge virale. Là, on sait qu'on peut observer des virus

résistants. On sait que c'est à ce stade que les tests virologiques qui mesurent la résistance sont les plus intéressants car, d'une part le virus résistant est vraiment là, on va pouvoir le mesurer, et d'autre part ce virus qui n'a pas encore énormément évolué gardera toutes ses chances d'être sensible à un deuxième inhibiteur de protéase par exemple. Il gardera toutes ses chances de ne pas avoir trop de résistance de classe. Ce n'est pas une raison pour attendre que la charge vi-

rale atteigne 10 000 copies/ml sachant qu'à ce stade on peut utiliser les tests de résistances dans de bonnes conditions. Dans ces situations d'échappement confirmé est-ce qu'il n'y a pas déjà, minoritaires, invisibles, des virus eux très évolués qui prédiraient une résistance croisée ou qui auraient en réserve une résistance croisée et un échec inéluctable ? C'est une situation difficile parce que, trop tôt on sait qu'il y a des virus potentiellement résistants ou déjà engagés dans la résistance mais on les voit pas. Dans les échappements plus confirmés on voit du virus résistant, on peut le mesurer, on sait qu'à ce stade là, on a une seconde chance contre les virus résistants, mais est-ce qu'on a pas déjà trop attendu ? Est-ce qu'il n'y a pas déjà des virus très évolués qui portent le germe d'une résistance ? Enfin il y a les situations d'échappements évolués, voire d'épuisement thérapeutique et dont on ne sait pas trop ce que les tests peuvent vraiment apporter. Dans ce dernier cas, il y a beaucoup de situa-

1. **Nadir** Ce n'est rien d'autre que le niveau de charge virale le plus bas atteint sous traitement. L'idéal est évidemment que la valeur du nadir soit inférieure au seuil de détection de la méthode utilisée, habituellement 200 copies, mais elle peut avoir une valeur chiffrable de plus de 200 copies si le


traitement ne l'a pas rendu inférieure à ce seuil. En pratique le nadir sert à définir des critères de changement de traitement, surtout dans les essais thérapeutiques. On décide de changer si la charge virale remonte à un niveau supérieur d'un certain nombre de fois au nadir, ce nombre de fois étant déter-

miné avant même que le patient ait commencé le traitement.

2. **Cellule provirale latente, ARN intracellulaire.** Le VIH fait partie des virus dont les gènes ne sont pas sous forme d'ADN mais d'ARN. Une fois cet ARN injecté dans la cellule, la transcriptase inverse en fabrique

tions dans lesquelles les changements thérapeutiques n'ont que peu d'effets. Mais d'autres paramètres sont à envisager sur la perte de fitness du virus par exemple.

### Qu'est-ce qu'on entend par *fitness*?


 C'est le principe selon lequel le virus aurait payé d'un tel prix son évolution vers la résistance qu'il serait devenu non pathogène. Mais il faut se garder de généraliser. Il y a peut-être des patients qui sont dans cette situation. Le virus est effectivement tellement coincé qu'il n'évolue plus tellement. Mais je ne suis pas du tout convaincu que cette situation soit stable chez tous les patients. On a l'impression qu'au contraire, même si ce phénomène de perte de fitness existe, il a tendance à évoluer et plutôt dans le mauvais sens. Le virus arriverait toujours à corriger la perte de fitness avec le temps.

Dans les situations d'échappement prolongé, il y a des situations paradoxales où l'on voit des virus qui échappent réellement lorsqu'on mesure la charge virale, lorsqu'on observe les mutations, lorsqu'on mesure la résistance phénotypique, mais les patients vont bien. On a l'impression que cette situation n'est pas toujours très stable. Le virus a de la marge pour corriger le prix qu'il a payé pour résister dans une certaine mesure. Il est important de considérer que la perte de fitness est

résiduelle, appelons ça comme ça, et la perte de fitness relative. Il faut des études. C'est ce que nous avons entamé ici avec le Professeur Brun-Vézinet. Ils s'agit d'une étude corrélative et prospective sur des patients chez qui on suit dans le temps l'évolution de la résistance, des CD4, de la charge virale, et de la fitness. Il s'agit d'observer comment ces différents paramètres évoluent les uns par rapport aux autres.

## **"On a vu des charges virales restant entre 200 copies et 20 copies pendant six mois après l'instauration d'une thérapie et ensuite tomber vraiment en dessous de 20 copies et y rester**


**Dans le cas de patients en échappement complet, ne devrait-on pas maintenir une forte pression antirétrovirale même si elle s'avère inefficace, dans le seul but d'influer précisément sur la fitness du virus ?**

 Une stratégie de harcèlement non plus thérapeutique mais évolutionnelle du virus est tout à fait défendable. Ce sont les situations où le virus est résistant à tout, et où il s'agirait de garder une certaine pression pour que le virus continue à être coincé dans cette impasse évolutionnelle dans laquelle il se trouve. S'agit-il vraiment d'une impasse, je n'en sais rien. Est-ce que les patients vont vraiment bien tolérer les combi-

nicien bien que les deux peuvent se rejoindre. Le point de vue du clinicien face à son patient est une chose et c'est un point de vue qui ne sera pas forcément le même que celui que j'aurais si j'étais moi-même séropositif. Si j'étais moi-même séropositif, qu'est-ce que je ferais si je passais de moins de 20 copies/ml ou de moins de 200 copies/ml à 500 copies par exemple? Je dirais qu'il y a quelque chose qui se passe, je change tout. En

tant que clinicien face à un patient, je serais peut être plus prudent. Je tiendrais compte de l'attitude de la plupart des cliniciens face à leurs patients dans une telle situation.

**Est-on aujourd'hui en mesure de confirmer que les patients qui ont moins de 20 copies/ml de charge virale plasmatique sous une thérapie donnée ont une probabilité d'échappement à cette thérapie plus faible que ceux qui se situent entre 20 copies/ml et 200 copies/ml ? Si oui, quelles en sont les conséquences sur le suivi thérapeutique ?**


 On ne peut pas encore le dire. Des études de corrélation entre le nadir<sup>1</sup> et la durée de la réponse ont été faites principalement sur des études de monothérapies ou de bithérapies, pas très optimisées, ou elles témoignent d'une corrélation absolue entre la baisse en chiffre de la charge virale et la durée de la réponse. Maintenant est-ce qu'il y a une corrélation entre la valeur de la charge virale entre moins de 200 copies/ml et moins de 20 copies/ml? A mon avis oui, c'est le cas. Si l'on reste au dessus de 20 copies/ml, il y a du virus qui tourne, sauf peut être dans des situations proches de l'initiation du traitement. Mon sentiment est que la charge virale met souvent du temps à tomber en dessous de 20 copies/ml. Je me rappelle de présentations qui avaient été faites à Saint-Petersbourg (Floride) et un peu plus

## **"La perte de fitness est le principe selon lequel le virus aurait payé d'un tel prix son évolution vers la résistance qu'il serait devenu non pathogène**

indissociable de la résistance. La résistance n'est rien d'autre qu'une forme de fitness, sous la pression de sélection par les médicaments. C'est le fruit à la fois de la combinaison antivirale et de l'effet de fitness. Il ne faut jamais les dissocier. Il est important de voir, en particulier pour les inhibiteurs de protéases, mais également pour les autres drogues, que le virus n'est jamais résistant à 100%. Le virus garde une certaine sensibilité aux antiviraux. C'est une combinaison de deux choses. La sensibilité

naisons thérapeutiques? Est-ce que réellement on va se trouver dans des situations qui coïncident le virus dans son évolution et dans sa fitness?

**Revenons aux débuts d'échappements et aux échappements confirmés : seriez-vous favorable au fait de changer entièrement le traitement dès qu'il se confirme que la charge virale remonte, en l'absence de toute infection passagère ?**

 L'approche virologique qui est la mienne n'est pas celle du cli-

## internet 1

### Les inhibiteurs de protéase pourraient être efficaces contre l'encéphalite

Une étude conduite à la Yale University School of Medicine conclut qu'un inhibiteur de protéase combiné avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse peut stabiliser ou même inverser l'encéphalite à VIH. L'étude concernait 16 patients à un stade sida avancé. Des images à résonance magnétique (IRM) du cerveau indiquaient une atteinte multifocale ou grave de la matière blanche. Tous les patients prenaient de la zidovudine (AZT, Retrovir®) ou un autre analogue nucléosidique. Neuf des patients prenaient aussi une antiprotéase – qui ne traverse pas la barrière hémato-méningée en quantité thérapeutique – alors que les sept autres n'en prenaient pas pour des raisons médicales. Les IRM réalisées par intervalles de deux à douze mois indiquaient une stabilisation de l'encéphalite chez huit des neuf patients prenant une antiprotéase. Quatre étaient en rémission presque complète. Une stabilisation était fortement corrélée avec une amélioration clinique, une réduction de la charge virale et un accroissement du niveau des CD4. Par contre, six des participants de l'étude qui ne prenaient pas d'inhibiteur de protéase subissaient une progression continue des leurs anomalies de l'encéphale avec une perte significative des fonctions neuro-cognitives. Aucune évolution n'était constatée chez le septième patient. Les chercheurs précisent que les résultats de l'étude sont statistiquement significatifs malgré le faible effectif.

11/02/98 JAMA [Skolnick, Andrew, A.]

3

## internet2

### Les facteurs de la transmission materno-fœtale du VIH

Lors de la récente conférence sur les solutions globales de la transmission du VIH entre mère et enfant, des chercheurs ont fait le point sur les facteurs impliqués. Des études établissent un lien entre l'infection du fœtus et un déficit en vitamine A, un niveau d'hémoglobine trop bas, un déficit en folate, ainsi que d'autres complications natales telles une infection ou un faible poids du nouveau né. Le Dr Richard D. Semba, de la Johns Hopkins University School of Medicine à Baltimore (USA), a déclaré que la nutrition a été largement ignorée comme moyen pour combattre le VIH. Les programmes de micro-nutrition, dont plus spécifiquement la supplémentation en vitamine A, deviendront l'une des initiatives de santé publique majeures au cours des prochaines années. Semba a aussi suggéré qu'avec un coût moyen qui oscille entre \$0,30 et \$0,50 par personnes, la plupart des pays ont les moyens d'appliquer ces programmes.

### Pas de séropos en Corée du Nord, c'est officiel !

Au cours d'un discours lors de la journée nationale de l'immunisation en octobre dernier, le ministre de la santé de la Corée du Nord a déclaré que son pays est le seul au monde qui n'ait pas un seul cas de sida. Kim Su-hak, c'est lui dont il s'agit, a aussi rajouté que la Corée du Nord a depuis longtemps éradiqué la rougeole, la varicelle et la diphtérie. Nous sommes contents pour eux, si c'est vrai.

### Herpès résistant au Zovirax®, un sujet à soucier pour les personnes séropositives

Presque 4% des personnes séropositives sont porteuses d'une souche d'herpès résistante à l'acyclovir (Zovirax®), malgré sa grande rareté dans la population générale. Les Centers for Disease Control and Prevention (CDC, USA) ont mis en place un système pilote de surveillance auprès de 22 sites d'investigation au niveau national américain. Des prélèvements ont été effectués auprès de 1044 patients présentant des lésions à HSV (le virus de l'herpès). 504 de ces prélèvements étaient positifs pour le HSV et trois correspondaient à des souches résistantes à l'acyclovir. Les CDC continuent le programme de surveillance et suivront plus particulièrement l'évolution de la fréquence d'apparition de souches de HSV résistantes à l'acyclovir.

une copie sous forme d'ADN viral lequel va être intégré dans l'ADN cellulaire et donc dans le noyau de la cellule. Cet ADN ne bouge plus et la cellule vit sa vie munie de cet ADN dit proviral, ou provirus ou encore ADN cellulaire proviral, qui est parfaitement inerte et insensible aux médicaments. Ensuite deux

solutions : soit la cellule devient une cellule provirale latente avec un provirus inactif, ce qui peut durer des années, soit la cellule est activée plus ou moins rapidement ce qui réveille l'ADN viral qui dirige la synthèse de nombreux ARN viraux. Le cycle de réplication est reparti et la cellule va se mettre à produire du virus.

Ces ARN intracellulaires sont ceux qui sont dosés par la technique expérimentale évoquée dans l'interview.

3. **ADN, acides nucléiques** L'information nécessaire au fonctionnement des êtres vivants, du virus à la bactérie en passant par les géraniums, est codée par les gènes. Les

tard aussi. On a vu des charges virales restant entre 200 copies/ml et 20 copies/ml pendant six mois après l'instauration d'une trithérapie et ensuite tomber vraiment en dessous de 20 copies/ml et y rester. Ce qui veut dire qu'il y a là effectivement une population de cellules infectées qui continuent à produire du virus détectable dans le plasma et comme ça continue à baisser ensuite, le traitement est quand même efficace.

## **“L'attitude du médecin vis à vis de la maladie, du médecin vis à vis du malade, du malade vis à vis de sa propre maladie, sont autant d'aspects à prendre en compte**

Dans les cas où la charge virale resterait de façon prolongée entre moins de 200 copies/ml et moins de 20 copies/ml, je crains beaucoup que ce soit effectivement là que l'on trouve la majorité des patients chez qui on observe qu'ils sont passés en dessous de 200 copies/ml et qui rebondissent ensuite. Je ne suis pas encore certain de cette corrélation si toutefois il est possible de la démontrer de façon précise, mais intuitivement, tant qu'on est pas en dessous de 20 copies/ml, cela signifie qu'il y a du virus qui se reproduit. Si au-delà de trois à six mois après l'instauration d'un traitement il y a toujours du virus détectable entre 200 copies/ml et 20 copies/ml, cela implique qu'il y a des sites où des réinfections se produisent.

### Quelle leçon pourrait-on en tirer pour le suivi des séropositifs ?

En tant que virologue, j'ai le sentiment que le vrai contrôle de l'infection par un traitement c'est quand on est à moins de 20 copies/ml. Même quand on est à moins de 1 copie/ml. C'est une vision simpliste mais virologique. Cela risque de poser un problème à des patients qui ont été jusqu'à présent à moins de 200 copies/ml et à qui le médecin disait tout va bien, on ne change rien, et à qui on fait tout à coup un test à moins de 20 copies/ml et on s'aperçoit qu'il y en a 150. Qu'est ce que l'on dit ? Je n'ai pas la réponse. Est-

ce qu'il faut imposer le test à moins de 20 copies/ml chez tout le monde avec le risque de déstabiliser un nombre important de patients qui n'auront pas moins de 20 copies ? Les médecins qui sont confrontés aux malades diront-ils que la situation n'est plus du tout la même, alors que fondamentalement ce n'est simplement que le test qui a changé ? L'attitude du médecin vis à vis de la maladie, l'attitude du médecin vis à vis du ma-

lade, l'attitude du malade vis à vis de sa propre maladie, sont autant d'aspects à prendre en compte.

**Pour conclure de manière prospective sur ce sujet, il est de plus en plus question de tests de mesure de l'ARN intracellulaire<sup>2</sup>, non disponibles parce qu'encore à l'étude. Est ce que vous pensez, sous réserve qu'ils soient vraiment mis au point et validés, que ces tests pourraient amener un plus dans le suivi thérapeutique ?**

## **“Le plasma est un déversoir naturel de tous les organes du corps. La lymphe, enfin toutes les cellules, tout est rincé par le sang et le plasma, donc le virus est là**

Non, je ne le crois pas. La charge virale plasmatique est un reflet de l'ensemble de la réplication virale dans l'organisme. Pourquoi ? Parce que le plasma est un déversoir naturel de tous les organes du corps. La lymphe, enfin toutes les cellules, tout est rincé par le sang et le plasma, donc le virus est là. Le virus plasmatique n'est simplement que le reflet de l'activité de la réplication virale dans les compartiments tissulaires. Mais, c'est un milieu relativement homogène. C'est là où va être homogénéisé tout le déversement de particules virales en provenance de tous les tissus de l'organisme. Il est

le reflet de l'ensemble. Les particules virales dans le plasma ont une durée de vie de quelques heures, elles ne signifient rien en elles mêmes. Ce sont des particules mortes, bouffées par les anticorps. Maintenant quand on veut aller regarder ce qui se passe dans les cellules, on va aller regarder le niveau de multiplication virale dans des cellules du sang dont on est pas certain qu'elles représentent, de façon fidèle, la réplication du virus dans les différents compartiments.

La charge virale plasmatique a encore de beaux jours devant elle, si elle s'améliore en sensibilité et si on arrive vraiment à définir cette question de seuil d'échappement. Ce dernier point va demander du temps. Lorsqu'on regarde dans les tissus, lorsqu'on regarde dans les ganglions, on voit toujours de l'ADN viral<sup>2</sup>, mais l'ADN viral c'est des dépôts d'ADN<sup>3</sup> qui ont eu lieu au cours de la réplication virale ancienne. Des copies d'archives, c'est à dire des vieilles copies d'ADN viral qui se sont entassées dans des cellules qui ont été infectées, de façon plus ou moins primitives, plus ou moins latentes. Bien que je puisse me tromper, je ne crois pas que l'ARN intracellulaire puisse apporter grand chose.

**A la conférence de Chicago ont été présentés le cas de deux patients qui prenaient hydroxyurée (Hydrea®) + didanosine (ddI, Videx®) + indinavir (Crixivan®) en première intention. Il n'ont pas eu de rebond de la charge virale plusieurs mois après l'interruption du traitement...**

Je n'ai pas ces informations. Pour moi l'hydroxyurée est simplement un potentialisateur de la ddI. Pourquoi ? Parce que ça a une action sur le métabolisme intracellulaire de cette drogue. Ça renforce l'action de la ddI en tant qu'inhibiteur. C'est également un cytostatique<sup>4</sup>.

gènes s'organisent en molécules géantes appelées ADN. L'information des gènes est traduite en protéines mais du gène aux protéines des intermédiaires sont nécessaires et notamment les ARN. ARN et ADN forment la famille des acides nucléiques.

4. **Cytostatique** Le préfixe cyto fait toujours al-


lusion à la cellule. Statique signifie ici que l'on s'oppose à la division cellulaire. Les cytostatiques sont issus de la cancérologie. Ils ont la propriété d'inhiber plus ou moins complètement la multiplication cellulaire qui est anarchique dans le tissu cancérisé. L'hydroxyurée est un cytostatique utilisé

dans certains cancers. Cet effet cytostatique s'exerce aussi un peu au niveau des CD4 qui sont moins activés. Cette activation est nécessaire au virus pour se répliquer.


C'est à dire que parce qu'il va affecter le métabolisme normal des acides nucléiques<sup>3</sup> dans les cellules, ça va faire que les cellules se multiplient moins bien en général. C'est comme ça que l'hydroxyurée a été inventé, c'est un antitumoral. Donc un effet cytostatique va faire que peut être l'activation des cellules sera un peu ralentie, et par conséquent le redémarrage de la réplication virale, qui est dépendante pour une bonne part de l'activation cellulaire, sera retardé. Est ce que c'est l'effet sur lequel il faut compter? Pourquoi pas. Mais je crois qu'on est là plus dans le domaine de la thérapie cellulaire associée à de la thérapie antivirale.

C'est un domaine considérable pour lequel je n'ai pas de compétences particulières mais pour lequel j'ai envie de dire évidemment. Le virus ce n'est pas que le virus, c'est aussi la cellule. Dans le contexte d'une stratégie d'éradication ce n'est pas seulement une thérapeutique antivirale qu'il nous faudrait mais plutôt une combinaison de thérapie antivirale et de thérapie cellulaire. Alors est-ce qu'il faut aller booster, stimuler les cellules en disant, allons chasser le lapin de son terrier? C'est la stratégie du furet, qui est effectivement la recette de l'interleukine 2 (IL2).


**C'est justement une question que nous allons vous poser...**

 Elle a du sens, elle est logique cette stratégie du furet. J'utilise cette image qui ne me semble pas mauvaise. Pourquoi ne pas débarrasser le virus là où il est? Le problème de l'IL2 c'est la tolérance.

**Certains disent que l'IL2 peut faire passer les cellules provirales<sup>2</sup> latentes au stade de cellules actives. Elles deviendront donc accessibles aux antirétroviraux?**

 Non, ce n'est pas ça exactement. Elle fait rentrer le virus dans le cycle.


**Oui. Mais est ce qu'on en a des preuves? Est ce que l'IL2 active les cellules provirales et les rend productives?**

 En sciences on a des preuves de rien tant qu'on a pas testé, méfiez vous de nos théories! C'est

vrai qu'on peut avoir des intuitions. Les intuitions orientent l'expérimentation mais on a pas de certitudes avant que l'expérimentation n'ait été faite. Il faut tester l'IL2. Ce n'est pas anodin. Cela provoque des fièvres et est-ce que ça aura vraiment un effet, pour combien de temps? Combien d'injections d'IL2 faut-il faire? Faudra-t-il supporter une fois par semaine deux jours de fièvre importante pendant deux ans par exemple? L'effet cytostatique de l'hydroxyurée à peut être également un rôle à jouer. Le problème de l'hydroxyurée c'est qu'on confond deux effets potentiels bénéfiques de cette drogue qui sont premièrement son effet potentialisateur de la ddi et deuxièmement son effet cytostatique. Y a-t-il de la place pour un cytostatique comme l'hydroxyurée dans le contrôle de la réplication virale après l'arrêt des traitements? Ça n'a pas été exploré.

***"Ce n'est pas seulement une thérapie antivirale qu'il nous faudrait mais plutôt une combinaison de thérapie antivirale et de thérapie cellulaire.***

**L'IL2 est susceptible de déclencher des flashes de production virale : ne risque-t-on pas d'induire ainsi une multiplication virale résiduelle?**

 Intuitivement, non. Si un patient est contrôlé à moins de 20 copies/ml par un traitement avec une antiprotéase et deux inhibiteurs de transcriptase, tout le virus qu'on observe dans le plasma des patients qui prennent de l'IL2 devrait logiquement ne pouvoir venir que de cellules latentes. Ces cellules réactivées par l'IL2 produisent des particules virales qui seront automatiquement non infectieuses. Pourquoi? Parce que le virus latent qui a été réactivé par l'IL2 est théoriquement sensible aux antiviraux et donc aux antiprotéases, qui ont pour effet de rendre les particules virales anormales et incapables de réinitier le cycle. Elles ne peuvent donc pas rentrer dans le cercle vicieux de l'entretien de la résistance avec l'échappement. Si on est à des

doses efficaces des trois drogues de la trithérapie, il n'y a aucune raison. On pourrait dire que contre la production virale des cellules latentes, aucun des inhibiteurs de transcriptase inverse et de protéase ne pourra rien. Ils ne sont pas censés bloquer la production de particules virales, ils ne savent pas faire ça. Tout ce qu'ils savent faire c'est empêcher ces virus d'aller réinfecter d'autres cellules. Et c'est dans ce processus que la sélection des mutants se fait. Elle ne se fait pas au niveau de la production. J'aurais envie de dire qu'avec l'IL2 on épuise petit à petit le pool de cellules potentiellement latentes qui pourrait ressusciter du virus après l'arrêt des traitements. C'est une hypothèse intéressante. Mais là encore je n'ai pas d'expérience concernant les questions de tolérance. La question des effets à long terme doit être posée.

**Propos recueillis par Bruno Jaeger et Serge Le Coz.**

## internet3

**La pilule contraceptive pourrait être un facteur de transmission du VIH.**

D'après des informations publiées dans le journal médical *The Lancet* en septembre 1997, la propagation du VIH pourrait être favorisée par la pilule contraceptive et des déficiences vitaminiques. Sara Mosted et son équipe de l'université de Washington (Seattle, USA), ont étudié le cas de 318 femmes séropositives dans une clinique du Kenya. Ils ont trouvé que la pilule contraceptive et des déficiences en vitamine A ont un impact sur la diffusion de cellules infectées par le VIH dans les sécrétions du corps humain, notamment les sécrétions vaginales et cervicales (du col de l'utérus). Les chercheurs concluent leur étude en disant que ces facteurs pourraient être des déterminants importants de la transmission sexuelle ou materno-fœtale du VIH. Ils rajoutent qu'il s'agit d'un sujet important de santé publique et qu'il peut être influencé par des interventions simples.

**Des lymphocytes stockés augmentent l'immunité spécifique de patients séropositifs.**

Dans le numéro de février 1998 du *Journal of AIDS and Human Retrovirology*, des scientifiques australiens rendent compte de leur expérience d'injection de lymphocytes cryoconservés. Sous la houlette du Dr John Dwyer du Prince of Wales Hospital (New South Wales, Australie), les chercheurs ont prélevé des lymphocytes de 12 hommes séropositifs asymptomatiques. Ensuite, ces prélèvements ont été stockés par cryoconservation. Après sept à quarante et un mois, les lymphocytes étaient réinjectés chez les patients. Sept des patients ont eu un accroissement de l'activité cytotoxique spécifique au VIH des lymphocytes T, une baisse de la charge virale et un nombre de cellule CD4 accrue, sans effets secondaires. Les chercheurs concluent l'étude en disant que l'injection de lymphocytes autologues, c'est à dire ses propres lymphocytes, pourrait améliorer l'immunité de personnes séropositives ou au stade sida de l'infection. Ils précisent que des recherches complémentaires sont nécessaires.