

l'infection à VIH

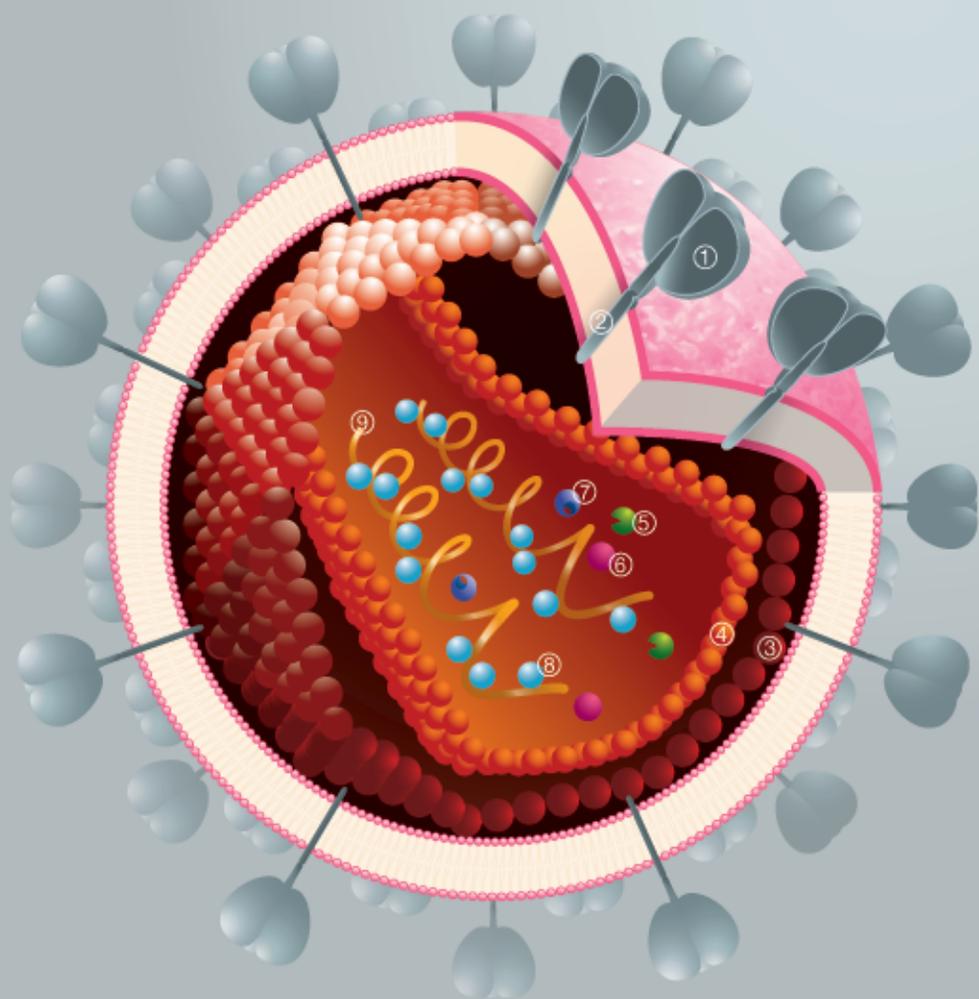
Le virus de l'immunodéficience humaine

3

Lorsqu'il est question des virus, la question se pose toujours de savoir s'il y a lieu ou non de les classer parmi les êtres vivants. En effet, rien n'est plus inerte qu'un virus. Principalement, il leur manque une des caractéristiques essentielles des êtres vivants : celle de se reproduire par eux-mêmes. En effet, les virus doivent parasiter une cellule vivante pour en détourner les mécanismes de reproduction afin de produire de nouveaux virus.

Le Virus de l'Immunodéficience Humaine, le VIH, (en anglais HIV pour Human Immunodeficiency Virus) comme la plupart des virus, est une mécanique d'apparence plutôt simple : il possède tout ce qu'il faut pour pénétrer dans une cellule et la parasiter, la forçant ainsi à produire de nouveaux virus. En plus de cela, il possède de quoi éviter suffisamment les mécanismes de défense de son hôte pour assurer sa transmission, mais pas plus. Il est constitué de l'essentiel, pas du superflu, sa structure révèle une économie de moyens maximale. L'essentiel de cette structure se résume en trois choses : un génome constitué par un brin d'ARN capable de coder toutes les protéines spécifiques nécessaires au virus, un ensemble d'enveloppes de protection du génome appelées capsides et une série de protéines couvrant sa surface dont le rôle est de détecter les cellules qui serviront d'hôtes pour permettre au virus d'y pénétrer. En plus de l'ARN viral, la capsidite contient aussi les protéines du virus codées par son ARN. Rien d'autre. Tout est donc affaire de fonctionnement.

Le VIH est un rétrovirus. Son cycle de reproduction fait appel à une enzyme particulière, la transcriptase inverse, capable de « copier », de rétro-transcrire de l'ARN en ADN, juste le contraire de la transcriptase cellulaire. D'où son nom.



- 1 gp120
- 2 protéine transmembranaire gp41
- 3 matrice p17
- 4 capside p24
- 5 protéases
- 6 intégrases
- 7 transcriptases inverse
- 8 protéines p9 de la nucléocapside
- 9 génome viral (ARN)

Le VIH appartient à la famille des lentivirus. En effet, son développement chez son hôte est lent, rien à voir avec d'autres bestioles comme le virus Ebola capable de tuer leur hôte en une poignée de jours, le VIH se développe généralement sur des années.

Le VIH est fragile. Hors de son hôte, à l'air libre, il ne subsiste pas longtemps. Rien à voir avec des virus comme la grippe capables de se transmettre dans l'air. Le VIH a besoin de protection pour subsister et donc pour se transmettre.

Fig. 25 Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

1 pénétrer dans une cellule

Ce n'est pas simple de pénétrer dans une cellule. Chaque cellule possède des mécanismes qui gèrent ses échanges avec l'extérieur en fonction des tâches qu'elle doit accomplir et rien de plus. Pour un virus, pénétrer dans une cellule, c'est posséder un mécanisme d'entrée original en détournant et en exploitant des mécanismes cellulaires dont ce n'est pas la fonction première.

Pour cela, la surface du VIH est recouverte d'espèces de champignons constitués par ses **protéines d'enveloppe**. Chacune est un assemblage de six protéines : trois **gp41** (GlycoProtéine, poids moléculaire 41 kiloDalton) formant le pied du champignon et trois **gp120** constituant le chapeau. Il faut imaginer le milieu extérieur comme extrêmement hostile pour un virus tel que le VIH. Dans le sang, comparable à une barque à la dérive dans un océan déchaîné par la tempête, le virus ne doit son salut que s'il est capable de s'agripper à un cordage qui pend d'un gigantesque navire passant par là. Pour le VIH, ce cordage, c'est un récepteur de surface d'une cellule auquel la protéine gp120 est capable de se fixer. Ce récepteur n'est autre que le CD4. Dès lors, les cellules qui serviront au VIH d'hôtes sont celles qui possèdent des CD4 à leur surface, au premier rang desquelles on trouve les lymphocytes T CD4+.

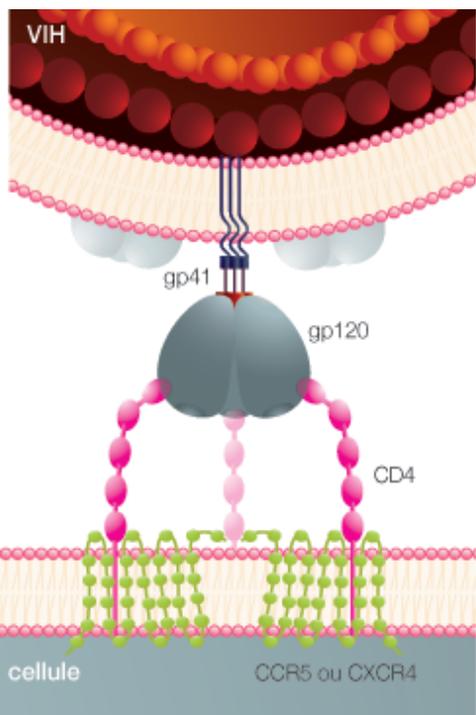
Une fois agrippé, il faut entrer. La clé d'entrée est une autre protéine de surface des cellules qui va servir de co-récepteur au VIH : un récepteur de chimiokine. Ce peut être **CCR5** ou bien **CXCR4** selon les virus. On découvre là une particularité importante du VIH : la variabilité de son mécanisme d'entrée. On parle ici de **tropisme** : la plupart des VIH utilisent CCR5, on les dit à tropisme R5, d'autres utilisent CXCR4, ou à tropisme X4, d'autres encore sont capables de se lier à l'un comme à l'autre, ils ont donc un double tropisme. Cette liaison avec gp120 va déclencher un mécanisme de harponnage par gp41. Puis, une fois fermement liée à la membrane, gp41 va se replier et rapprocher les membranes jusqu'à se toucher. Là tout se passe avec les membranes comme lorsque deux gouttes d'huile à la surface de l'eau se touchent : elles fusionnent et le contenu du virus pénètre dans la cellule. Fin du premier acte. Il y avait ici en jeu deux protéines virales : les protéines d'enveloppe gp120 et gp41.

Fig. 26 Liaison du VIH à sa cellule cible

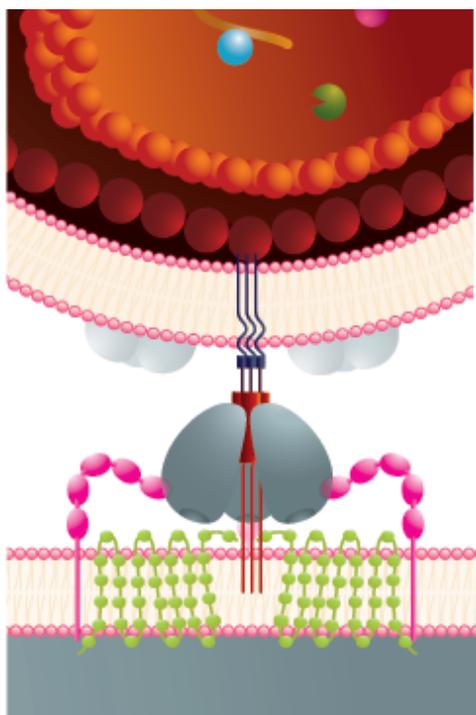
Cibles virales

Dans les moyens que le VIH emploie pour s'accrocher à une cellule et y pénétrer, tout s'accorde pour désigner sa cible privilégiée : les cellules exprimant à leur surface à la fois les récepteurs CD4 et les récepteurs aux chimiokines CCR5 ou CXCR4. Cela désigne évidemment les lymphocytes T auxiliaires puisque ces protéines sont une de leurs caractéristiques. Est-ce pour autant la seule population de cellules que le VIH est susceptible d'infecter ? Non. Le virus est aussi capable de pénétrer dans diverses autres cellules, en particulier les macrophages et les cellules dendritiques. Si l'entrée du VIH dans ces cellules n'est pas aussi facile, elles l'aident dans sa tâche puisque leur rôle est précisément de capter les éléments étrangers. De plus, la protéine du virus qui lui sert à s'accrocher, la gp120, est aussi capable de se fixer à un récepteur présent dans la membrane des cellules dendritiques appelé DC-SIGN. C'est même un récepteur caractéristique de ces cellules. Après capture, le VIH est capable d'infecter ces cellules en y installant son génome converti en ADN. Si cette manœuvre est grandement facilitée dans les lymphocytes lorsqu'ils sont activés, elle est néanmoins rendue possible dans ces autres cellules par une des protéines accessoires du virus, VPR. Mais il arrive, notamment dans le cas des cellules dendritiques, que le virus ne colonise pas la cellule mais se contente d'y être transporté. Le virus en tire aussi son avantage puisque la circulation des cellules dendritiques résultant de leur activation lui permet de se propager efficacement et très rapidement au cœur même du système immunitaire : les ganglions.

Enfin, il est apparu que d'autres cellules pourraient être infectées par le VIH, même s'il ne s'y reproduit pas. Cette invasion permet d'expliquer certaines complications de l'infection à VIH. Ainsi, a été étudiée l'infection possible de cellules du système nerveux (cellules microgliales), des reins (cellules épithéliales glomérulaires et tubulaires) et du tissu adipeux.

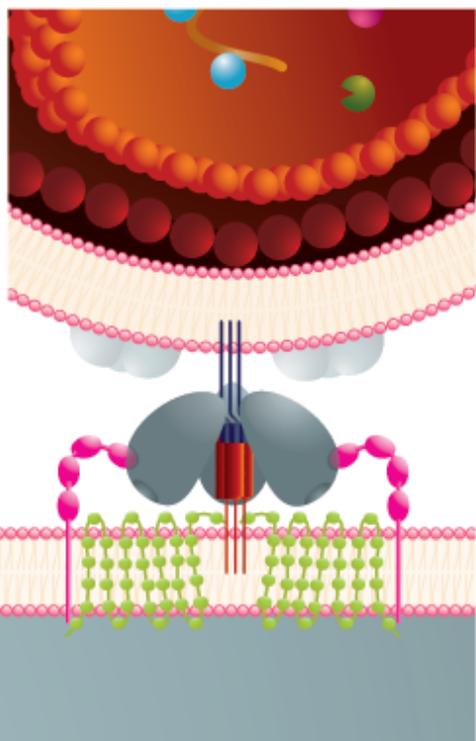


1

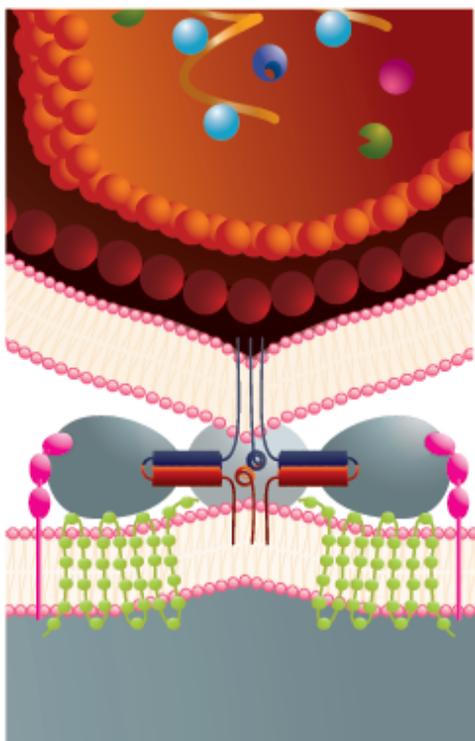


2

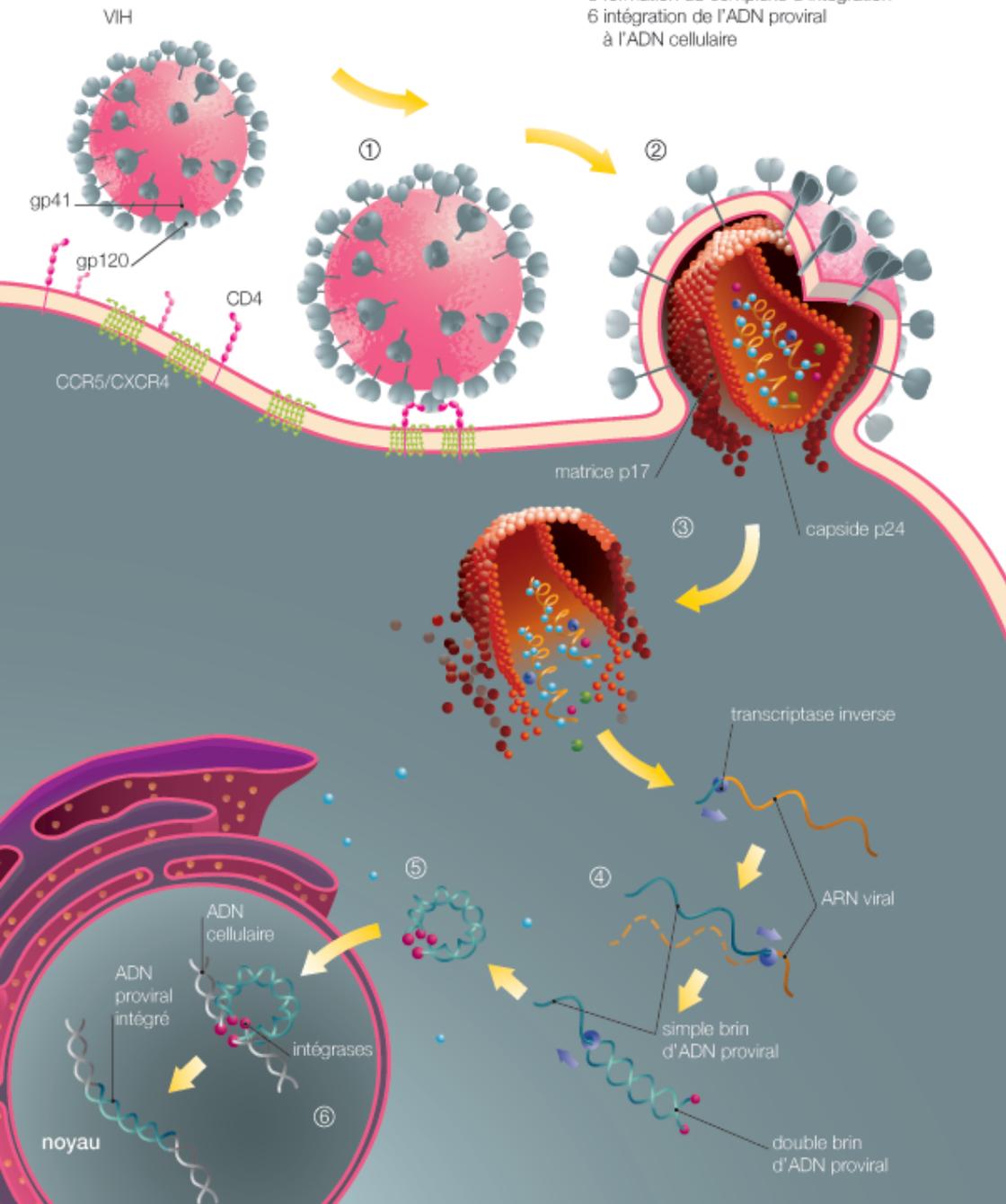
3



4



- 1 liaison du VIH à sa cellule cible
- 2 fusion des membranes
- 3 pénétration de la capside
- 4 transcription inverse
copie de l'ARN viral en ADN
- 5 formation du complexe d'intégration
- 6 intégration de l'ADN proviral
à l'ADN cellulaire



2 parasiter la cellule hôte

La deuxième tâche que le VIH doit accomplir, c'est de s'installer dans la cellule hôte en parasitant ses mécanismes afin de les contraindre à produire de nouveaux virus. Pour cela, la manière de s'y prendre du VIH est particulière dans le monde des virus. Son mécanisme lui a valu d'être classé par les virologues parmi les **Rétrovirus**. En effet, il possède une protéine particulière qui lui vaut cette classification : **la transcriptase inverse**. La fonction de cette protéine est de réaliser exactement le travail inverse de la transcriptase des cellules : copier le génome du virus constitué d'ARN en ADN, opération qui s'effectue dans le cytoplasme de la cellule, non pas dans le noyau. C'est ce qu'elle va faire, alimentée en énergie et en nucléotides par la cellule hôte. Le résultat : le génome du virus existe maintenant sous forme d'ADN double brin que l'on appelle **ADN proviral**.

C'est là qu'intervient une autre protéine du VIH : **l'intégrase**. Sa tâche consiste à intégrer l'ADN proviral dans celui de la cellule hôte, c'est-à-dire dans un des chromosomes situé à l'intérieur du noyau de la cellule. Une fois cette tâche effectuée, rien ne distingue plus l'ADN proviral du reste de l'ADN de la cellule hormis le message qu'il code.

Fin du deuxième acte. Pour le virus qui a infecté la cellule, l'histoire se termine là, le virus n'existe plus. Il ne subsiste que son code génétique intégré dans celui de la cellule infectée. Il aura fallu ici deux autres protéines du virus : la transcriptase inverse et l'intégrase.

Fig. 27 Infection d'un lymphocyte par le VIH

3 produire de nouveaux virus

Pour la cellule hôte, une chose importante s'est passé : elle n'est plus identique aux autres cellules du même type qu'elle. Son génome possède un bout en plus et cela va être lourd de conséquences pour elle. À un moment ou à un autre, en effectuant une tâche de routine, ses mécanismes vont faire intervenir le gène nouveau qu'elle possède : l'ADN proviral. Autrement dit, comme pour tout autre gène, une transcriptase cellulaire va copier ce message en ARN puis les ribosomes vont traduire ces ARN messagers en protéines comme ils l'auraient fait pour n'importe quel gène. Mais là, la machinerie cellulaire fabrique des choses nouvelles :

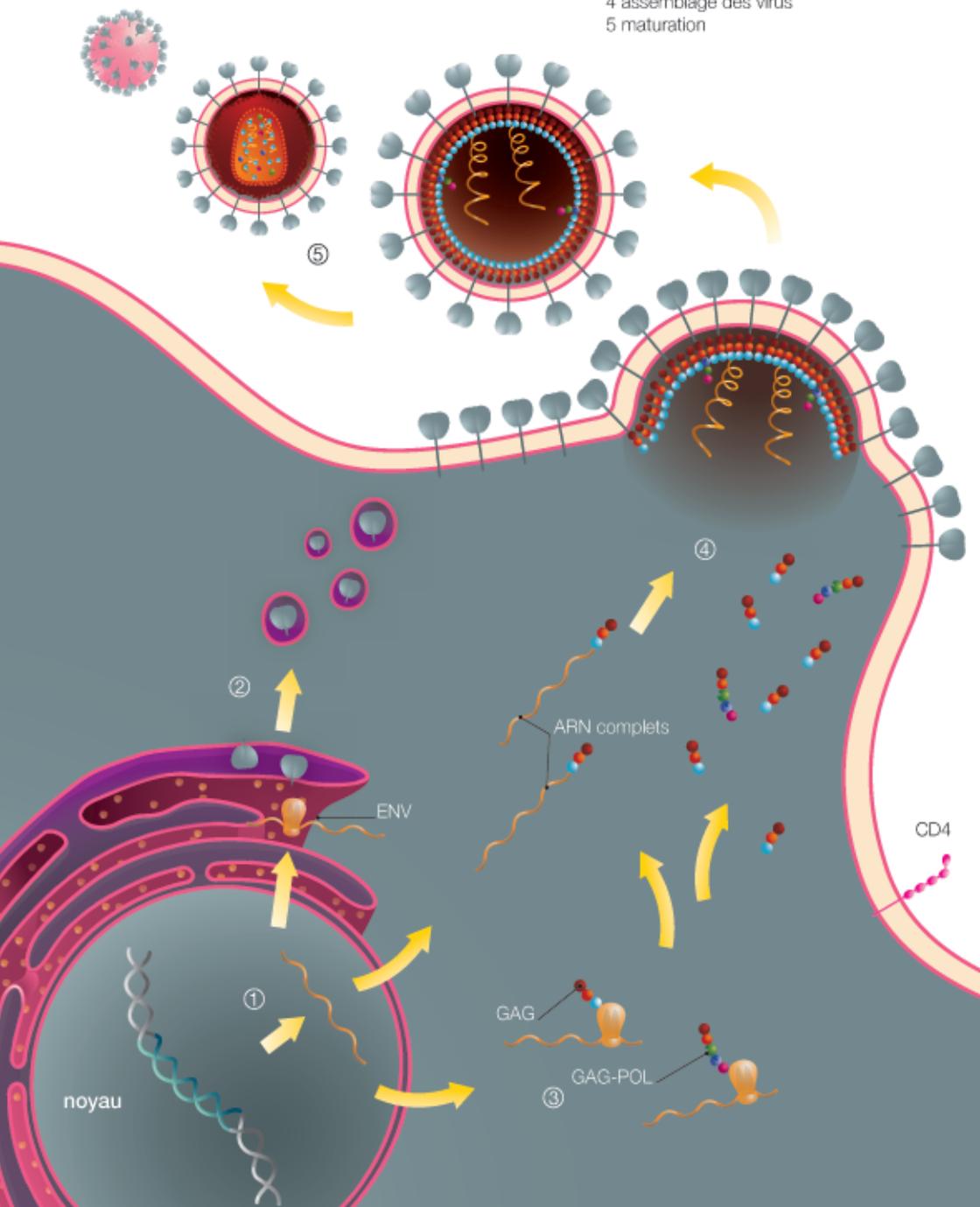
- < Diverses protéines de régulation et protéines accessoires du virus dont la tâche est surtout d'asservir les mécanismes cellulaires aux besoins du virus mais aussi de contrecarrer les mécanismes de défense internes à la cellule.
- < De longues chaînes de protéines virales destinées à former la capsid ainsi que les enzymes viraux encore immatures : transcriptase inverse, intégrase et protéase.
- < Des ensembles constitués par gp41 et gp120, assemblés comme des protéines membranaires.

Puis, comme pour les fonctions cellulaires habituelles, la machinerie va assembler tout ça et donner ainsi naissance à un virus encore un peu mal formé qu'on appelle un virion. C'est là que la protéase va entrer en jeu. Son rôle est simple : découper les longues chaînes produites par les ribosomes en protéines indépendantes qui forment alors les enveloppes internes du virus et les enzymes virales fonctionnelles. C'est un processus de maturation indispensable sans lequel le nouveau virus ne pourrait pas fonctionner.

Fin du troisième acte et fin de la pièce ? Pas exactement. Cette troisième étape peut se produire un grand nombre de fois, sous la contrainte créée par les protéines de régulation, une cellule infectée peut produire des millions de virus sans relâche avant de s'épuiser à la tâche.

Fig. 28 Production de nouveaux virus par une cellule infectée

- 1 transcription ADN > ARN
- 2 traduction des gènes ENV, protéines d'enveloppe
- 3 traduction des gènes GAG-POL, structure interne
- 4 assemblage des virus
- 5 maturation



4 le génome du VIH-1

Comparé à celui de nos cellules, le génome viral n'est pas gros. Il est aisé d'analyser les différents gènes et zones non codantes qu'il contient. Les virologues ont pris l'habitude de nommer ces différentes parties par des appellations génériques qui leur permettent d'identifier les fonctions caractéristiques habituellement retrouvées des virus.

C'est un peu comme pour un dossier de fabrication de voiture. Quel que soit le modèle et malgré les disparités, on distingue facilement les pièces de la carrosserie, celles du moteur, du circuit de freinage, etc.

Si l'on met le génome du VIH à plat et qu'on essaie de représenter son message en identifiant les différents gènes qui le composent, on y découvre :

1 les zones d'amorce aux extrémités : LTR

Lorsque l'ADN proviral est intégré dans un chromosome du noyau cellulaire, ce sont ces parties, les LTR (long terminal repeat) qui permettent à la transcriptase cellulaire d'initier le travail de copie de cet ADN en ARN messager destiné à la fabrication des protéines virales. Un certain nombre de protéines de contrôle de la transcription vont se fixer sur le segment LTR de début ainsi que la protéine TAT du virus afin d'initier le travail de la transcriptase cellulaire.

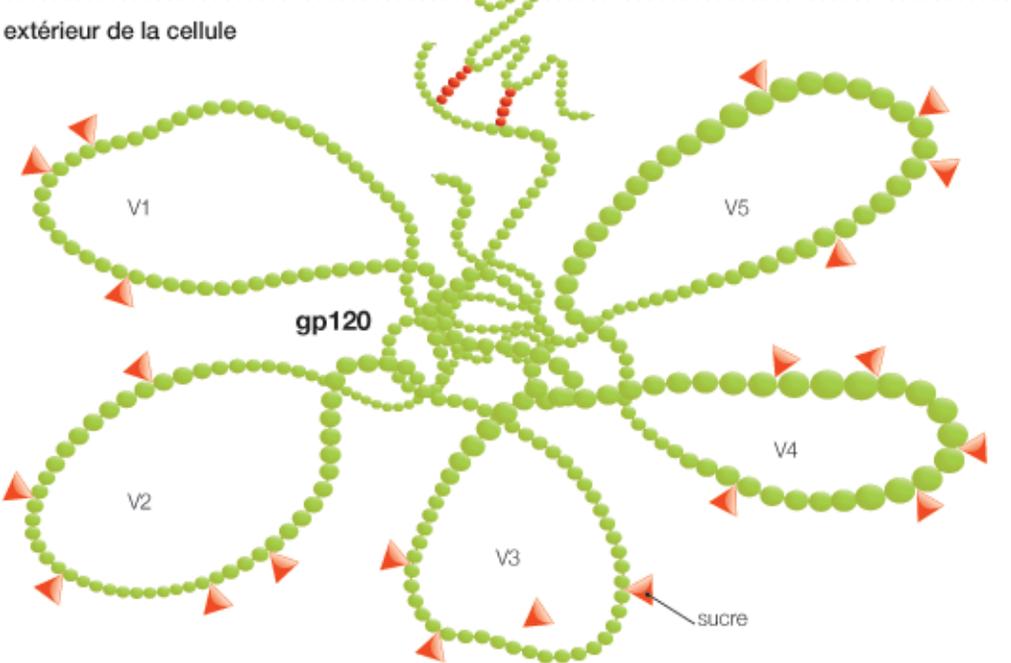
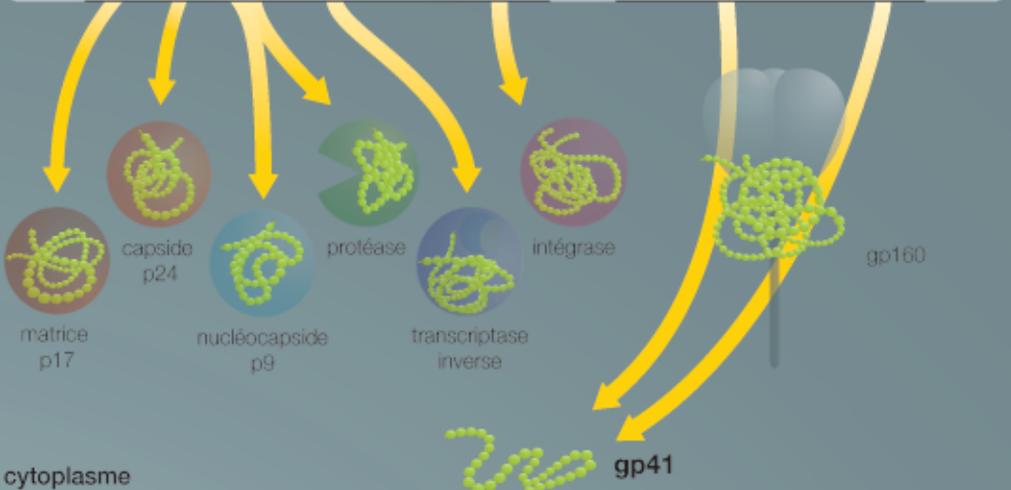
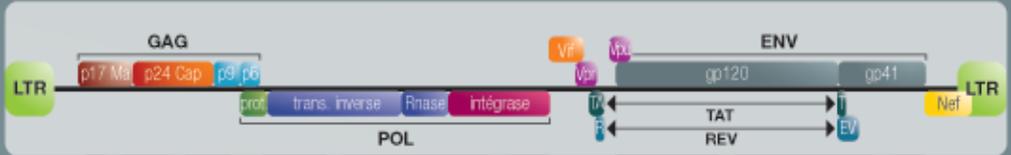
2 les gènes structurels du virus : GAG, POL et ENV

Ce sont les gènes principaux du virus, ceux qui gouvernent la fabrication des fonctions de base du virus.

Fig. 29 Description du génome du VIH

Le gène **GAG** (Group AntiGen) comprend :

- < Un segment MA (matrix) qui code pour les protéines p17 de la matrice dont les propriétés vont faciliter le transport du génome jusqu'au noyau cellulaire lors de la pénétration du virus ;
- < Un segment CO (core) qui code pour les protéines p24 de la capsid (core en anglais) qui contiendra l'ARN viral et ses protéines ;
- < Deux autres segments codent pour les protéines p9 (Nucleocapsid) qui va entraîner l'ARN viral avec les protéines de GAG lors de l'assemblage du virus et p6, un prolongement capable de recruter la protéine VPR lors de ce même assemblage et joue un rôle dans le processus de bourgeonnement des nouveaux virus.



Les gènes **POL** (polymerase) comprennent :

- < Le gène de la protéase
- < Les gènes de la transcriptase inverse ainsi que de son associée, la Rnase-H. Cette dernière est une enzyme associée à la transcriptase inverse dont la fonction est de séparer le brin d'ARN de l'ADN nouvellement construit et de le détruire à la fin de la transcription.
- < Le gène de l'intégrase

Les gènes **ENV** (enveloppe) sont ceux des deux protéines gp120 et gp41.

3 les gènes de régulation : TAT et REV

TAT (Transcriptional Activator) est la protéine virale qui active la transcription en ARN du génome proviral (l'ADN). L'action de TAT, combinée à diverses protéines cellulaires, va provoquer la transcription en ARN au moins mille fois de toute la partie comprise entre les segments LTR. Dans le fonctionnement normal de la cellule, les brins d'ARN ainsi copiés sont ensuite manipulés par des protéines cellulaires pour en obtenir les différents segments destinés à produire les futures protéines (*voir encadré Intron, exons p.18*). Ce n'est qu'après cette opération que ces segments quitteront le noyau pour rejoindre les ribosomes.

REV (Regulateur de l'Expression des gènes Viraux) : C'est pour éviter ces manipulations de l'ARN que le VIH possède une autre protéine, REV, capable de forcer la sortie du noyau de brins entiers d'ARN, ce qui ne se produit normalement jamais, destinés à être embarqués dans les futurs virus.

4 les gènes accessoires : NEF, VIF, VPR et VPU

Il reste quelques petites protéines codées par des gènes appelés antérieurement « accessoires ». Si elles ont un temps été qualifiées ainsi, l'histoire de l'infection par le VIH a montré qu'elles sont bien loin d'avoir un rôle secondaire.

NEF (Negative Effector) est une protéine essentielle de ce qu'on nomme la physiopathologie du virus, sa capacité à rendre malade, en quelque sorte. Son rôle est de perturber les mécanismes cellulaires de sorte à favoriser le cycle de réplication du virus. Elle contribue de manière significative à la progression de la maladie. Parmi ses effets les plus clairement identifiés, elle réduit l'expression des récepteurs CD4 et des CMH de classe I à la surface de la cellule et elle bloque les mécanismes d'apoptose de la cellule. NEF est également responsable de perturbations dans les mécanismes cellulaires qui régulent la production de cytokines en temps normal. Bien que toutes les perturbations engendrées par la présence de NEF ne soient pas encore totalement comprises, sa présence, en facilitant le cycle de reproduction viral au détriment des autres mécanismes cellulaires, est largement responsable du mauvais fonctionnement immunitaire des cellules infectées. Certains travaux de recherche concluent même à l'idée que la protéine NEF pourrait agir sur d'autres cellules en dehors de celles qui sont infectées.

VIF (Viral Infectivity Factor) est une protéine de défense du virus.

Les cellules possèdent des mécanismes pour lutter contre les infections virales. Un de ces mécanismes est représenté par une famille des protéines appelées APOBEC. Un des membres de cette famille, la protéine APOBEC-3G, est capable d'agir dans le cycle de reproduction du VIH. Lors de la fabrication de nouveaux virus par une cellule infectée, APOBEC-3G se glisse parmi les composants dans leur capsid en se liant aux protéines de nucléocapsid de GAG. Cette protéine va donc agir au sein de la cellule que ce virus nouvellement créé ira infecter. Sa fonction consiste alors à transformer un nucléotide de l'ADN produit par la transcriptase inverse : elle convertit la Cytosine en Uracil. Cette fonction est bien une défense antivirale puisque seul de l'ADN de source virale peut se trouver là, dans le cytoplasme et non dans le noyau. L'ADN ainsi modifié est incapable de produire des virus fonctionnels.

La protéine **VIF** déjoue ce mécanisme de défense car elle provoque la destruction des protéines APOBEC-3G par un mécanisme de destruction utilisé par la cellule pour dégrader les protéines usagées qu'elle veut recycler. Ce mécanisme, appelé ubiquitination, consiste à marquer les protéines à dégrader afin qu'elles soient captées par le protéasome, la machine à recycler des cellules (*voir le CMH de classe I p.50*). Ainsi, VIF provoque l'ubiquitination des protéines APOBEC-3G.

VPR (Viral protein R) est une protéine participant au contrôle de la machinerie de la cellule hôte. Elle a été identifiée comme responsable du blocage du cycle de reproduction de la cellule. Mais on lui attribue aussi d'autres fonctions très utiles aux premières étapes de l'infection : elle réduit le risque d'erreurs de copies de la transcriptase inverse. C'est aussi elle qui facilite le transport du complexe de préintégration, l'ensemble ADN pro-viral et intégrases, vers le noyau cellulaire et son entrée dans ce noyau. C'est cette fonction qui permet au VIH d'infecter efficacement des cellules qui ne sont pas dans un cycle d'activité comme les lymphocytes T mémoire ou même les macrophages. La protéine VPR, jouant un rôle essentiel au début du cycle de reproduction viral, est embarquée prête à l'emploi dans les nouveaux virus en formation grâce à un des composants de GAG, la protéine P6.

VPU (Viral protein U) est une protéine que l'on retrouve principalement en périphérie de la cellule infectée, proche de la membrane. C'est là qu'elle joue son rôle de deux manières différentes. D'une part elle participe à réduire l'expression des récepteurs CD4 en provoquant la dégradation de ces récepteurs. Mais elle a aussi un rôle essentiel dans la libération de nouvelles particules virales. Des travaux de recherche récents ont montré que sans VPU, les nouveaux virus produits restent prisonniers de la membrane cellulaire. Il pourrait s'agir d'un mécanisme de défense que VPU est capable de bloquer.

Les fonctions de toutes ces protéines telles que décrites ici ont été identifiées par les chercheurs au fil de nombreuses années de recherche. Pour autant, cette description n'est pas exhaustive. Certains mécanismes sont actuellement clairement élucidés, d'autres ne le sont que partiellement. D'autres restent peut-être encore à découvrir. Un des moyens de recherche pour comprendre ces mécanismes se situe dans l'étude des différences entre les virus humains et ceux des singes. Par ailleurs, si les mécanismes découverts se révèlent le plus souvent être des moyens pour le virus de faciliter sa reproduction, la recherche en physiopathologie découvre régulièrement que la présence de ces protéines dans l'organisme est capable de perturber d'autres mécanismes sans que cela ait forcément un lien direct avec le VIH.

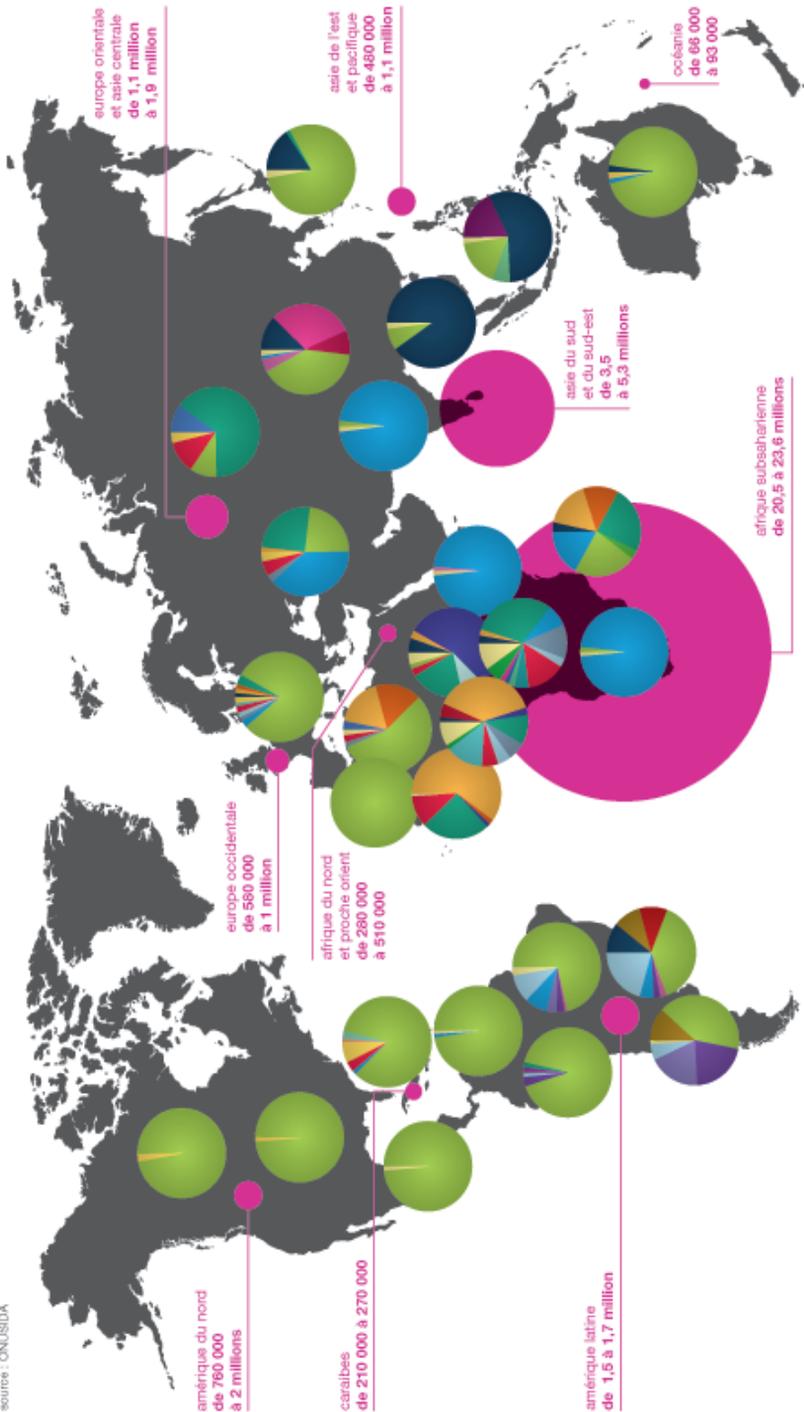
5 le VIH-2

Il n'y a pas de différences majeures entre le génome de VIH-1 et VIH-2. On y trouve les mêmes gènes et les mêmes fonctions à une différence près : le VIH-2 n'a pas de gène *vpu* et possède au contraire un gène appelé *vpx*. Hormis cette différence et malgré des fonctions similaires, les protéines de VIH-2 sont un peu différentes. Ainsi, leur poids moléculaire diffère : le gène *GAG* code pour p16, p26 et p12 ; les glycoprotéines d'ENV sont gp36 et gp105. La position des gènes de régulation et accessoires est un peu différent.

Le rôle précis de *vpx* est actuellement encore à l'étude. Il présente certaines similitudes avec *vpr*. Mais il reste aussi aux chercheurs à comprendre comment VIH-2 se passe de *vpu*.

Si c'est le sous-type B qui a servi de modèle pour la recherche clinique, c'est bien parce qu'il domine largement les autres dans les pays occidentaux, Etats-Unis et Europe où on a découvert le virus. Cependant, les sous-types non B sont largement plus répandus dans le monde, le sous-type C étant celui qui infecte probablement près de la moitié des personnes vivant avec le VIH.

Fig. 30 Carte de répartition des sous-types de VIH-1 M dans le monde



● Nombre de personnes vivant avec le VIH en 2008

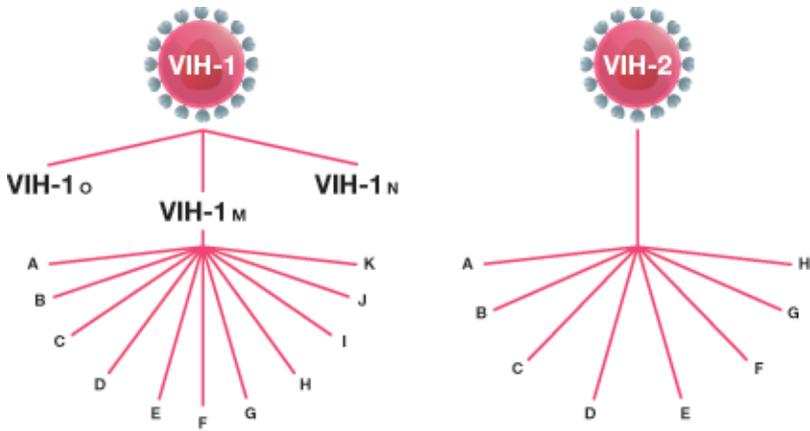
Répartition des sous-types de VIH-1 type M dans le monde en 2008

01-AE
02-AG
A
B
C
D
E
F
G
autres

J
K
M
O
U
autres

01B
07-BC
08-BC
BC
autres

Fig. 31 Diversité des virus humains VIH 1 et 2



Diversité virale

Dans toute cette présentation, il n'est question que du VIH alors qu'en fait, ce virus connaît un grand nombre de variants. Dès 1986, trois ans après la découverte du VIH, un deuxième virus très semblable est isolé, le VIH-2. Progressivement après sa découverte, plusieurs variants du VIH-1 sont isolés. En 1992, on connaît cinq sous-types du VIH-1. Il semble bien que leur origine soit géographique, autrement dit, que chaque variant domine une région du monde. Leur classification en 1994 fait apparaître deux groupes, M et O et six sous-types pour le groupe M. En 1998, un nouveau groupe du VIH-1 est isolé. Le groupe M compte alors dix sous-types dénommés A à J.

Mais entre temps, cette diversité va encore être renforcée par la possibilité de les combiner entre eux. Progressivement, on découvre qu'une personne peut être contaminée plusieurs fois et que, lorsque les virus de ces contaminations sont différents, ils peuvent se recombiner. On voit ainsi apparaître, dans les zones géographiques où des types différents se rencontrent, de nouveaux variants dits recombinants prendre parfois le dessus sur la présence des souches traditionnelles. Lorsque les virologues isolent pour la première fois un de ces virus recombinants, ils l'appellent URF pour « unique recombinant form » ou forme recombinante unique. Lorsque le même virus recombinant se retrouve chez plusieurs personnes, il est appelé CRF pour « circulating recombinant form », forme recombinante circulante. Deux de ces formes recombinantes ont acquis une étendue au moins aussi importante que les sous-types initiaux : CRF01_AE principalement en Asie et CRF02_AG majoritairement en Afrique.

mécanismes de la maladie

Le décor est planté, tous les acteurs sont là. Mais quelle pièce va se jouer ? Comment un petit virus de rien du tout va être capable de faire tomber le maître de la nature que prétend être l'homme ? Qu'est ce qui fait la supériorité de ce petit assemblage de molécules si simple sur le système immunitaire si sophistiqué sensé protéger le corps humain contre toutes les agressions, même celles qu'on n'avait pas prévu ? Il aura fallu de nombreuses années pour comprendre la plus grande partie de ce mystère. Et encore, à l'heure qu'il est, l'infection à VIH renferme encore beaucoup de secrets, contribuant à faire du VIH l'une des premières menaces pour la vie humaine.

L'élément déterminant de cette histoire est certainement le fait que la cible privilégiée du VIH soit constituée par les cellules porteuses de la protéine de surface CD4, principalement les lymphocytes T CD4+, chefs d'orchestre de l'immunité. Mais cela ne suffit pas. Le VIH est construit de manière extrêmement opportuniste et il représente sans doute le fruit d'une évolution très longue chez les autres mammifères puis à travers les espèces de singes avant d'aboutir à l'homme. Sa survie au long de cette évolution l'a doté de mécanismes particulièrement bien adaptés à coloniser les humains.

1 infection par le VIH

Le VIH n'est pas un virus très robuste, il ne résiste pas bien longtemps à l'extérieur. C'est pourquoi il ne se transmet pas par le contact avec des objets pas plus que par l'air ou l'eau comme le font d'autres agents infectieux. Le VIH a besoin d'une certaine protection pour survivre et donc pour se transmettre d'un individu à l'autre. Comme on le retrouve dans le sang des personnes infectées, il est capable de se transmettre par le sang. Au début de l'épidémie, alors que les précautions nécessaires n'étaient pas encore en usage, les **transfusions sanguines** ont constitué un vecteur de transmission. Puis, dès que le test de dépistage du VIH a été mis au point, il a été possible d'éliminer ce risque. En revanche, le partage de seringues entre **usagers de drogues injectables** a constitué un vecteur important de contamination par le sang. De même, des objets tranchants comme des rasoirs souillés par le sang d'une personne séropositive qui s'est blessée, par exemple, sont capables d'en infecter une autre pour peu que celle-ci se blesse à son tour.

Mais la voie massive de contamination par le VIH reste les **relations sexuelles**. En effet, les sécrétions corporelles constituent un bon vecteur pour le virus. Il y est suffisamment protégé pour subsister le temps de trouver une nouvelle cible. De plus, le contact sexuel permet un transfert de ces fluides très intime, à courte distance, directement d'un corps à l'autre. Pour la fragilité du VIH, c'est le meilleur passage. Mais si la sécrétion du virus dans les fluides corporels est assez simple, il lui faut ensuite passer la barrière des muqueuses de la personne cible (*voir transmission sexuelle du VIH p.154*).

Si les **sécrétions vaginales**, le **sperme** et le **liquide préséminal** sont ici particulièrement concernés comme pouvant contenir et donc transmettre du virus, c'est beaucoup moins le cas de la salive, de la sueur ou des larmes qui ne transportent pas de virus ou de protéines virales en quantité suffisante pour le transmettre.

Enfin, la troisième voie de contamination par le VIH constitue un peu la synthèse des deux premières. Le passage du virus d'une **femme enceinte** séropositive à son enfant ne va pas de soi. Le fœtus est en effet « séparé » des échanges avec sa mère par une barrière filtrante qui ne laisse pas tout passer. Et cela se traduit par le fait que, sans intervention particulière, seulement le quart (25 %) des nouveaux-nés de mères séropositives sont infectés par le VIH. Le risque n'est pas constant tout au long de l'histoire. Ainsi, 5 % des contaminations ont lieu pendant la grossesse et 20 % pendant l'accouchement. Après la naissance, la transmission du VIH peut aussi se faire par le lait maternel puisque le virus passe aussi dans les glandes mammaires. Ainsi, on constate 5 % de risque de transmission supplémentaire pendant les premiers temps de l'allaitement naturel et les 10 % restants au cours d'un allaitement naturel prolongé. Ce dernier temps concerne avant tout les pays en développement où l'allaitement au sein dure généralement plus longtemps que dans les pays occidentaux, parfois deux ans.

2 histoire naturelle

L'histoire naturelle d'une maladie consiste à décrire tous les éléments connus du développement de cette maladie en l'absence de quelque intervention que ce soit. Il s'agit bien souvent de la reconstitution d'un modèle théorique synthétisant les connaissances acquises dans la mesure où la médecine ne reste pas inactive face à une personne malade. Ce **modèle** constitue en fait une référence de comparaison pour comprendre ce que l'on peut être amené à observer chez une personne malade.

Dans le domaine de l'infection à VIH, les premières observations datent des années 1980. À cette époque, on ne découvrait la maladie qu'à un stade avancé, lorsque les signes cliniques devenaient alarmants. Les observations des premiers médecins confrontés aux premiers malades du sida, ont été celles des derniers stades de cette histoire naturelle. Progressivement, en accumulant les connaissances, il a été possible de mieux comprendre les causes et d'élaborer les premières réponses thérapeutiques.

Au cours des semaines qui suivent la transmission du virus, la majorité des personnes infectées présentent une première phase, dite aiguë, qui constitue ce que l'on nomme la **primo-infection**. Elle est vécue de façon très variable par les individus, pouvant pour

certains passer presque inaperçue ou bien constituer pour d'autres une période d'intenses symptômes. Ils se présentent généralement comme un état grippal comprenant des fièvres, maux de tête, de gorge et l'inflammation de ganglions lymphatiques. Pendant cette phase, la réplication virale est explosive. Cela s'observe par une augmentation vertigineuse du nombre de virus dans le sang, ce qu'on appelle la **virémie** ou la mesure de **charge virale**.

Beaucoup moins observable, pendant cette phase ce sont surtout les lymphocytes T_{CD4+} du tissu **lymphoïde intestinal**, et le tissu intestinal lui-même, qui sont infectés. Les lymphocytes atteints produisent alors des virus et sont massivement détruits. Il apparaît de plus en plus clair que cette localisation est due au co-récepteur d'entrée du virus dans les lymphocytes, le récepteur de chimiokines **CCR5**. En effet, l'expression de ce récepteur aux chimiokines, proportionnelle à l'activation des lymphocytes T_{CD4+} , détermine le déplacement puis la localisation des cellules à un stade donné. C'est précisément dans le tissu lymphoïde intestinal que la concentration de cellules T_{CD4+} activées exprimant **CCR5** semble la plus élevée, ce qui permet de comprendre la localisation des ravages aux premiers temps de l'infection.

Pour l'anecdote, à une époque où on ne le savait pas encore, cette localisation massive de l'infection dans le tissu lymphoïde a permis à l'équipe de l'institut Pasteur d'isoler le virus plus rapidement, puisqu'ils le recherchaient dans les ganglions, que leurs collègues du laboratoire de Robert Gallo qui étudiaient le sang.

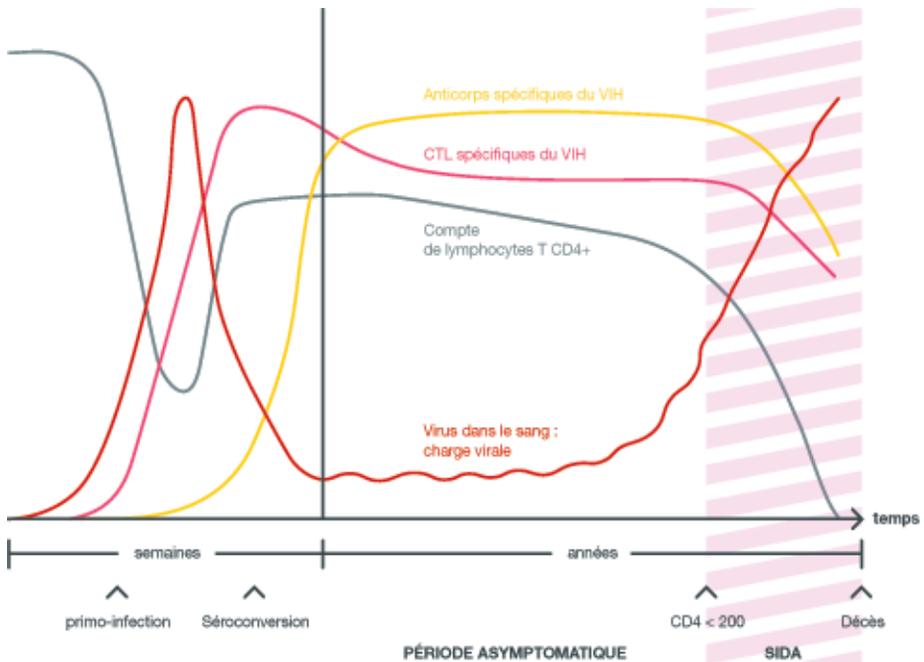
Bien qu'il soit touché dans une de ses fonctions essentielles, le système immunitaire réagit sévèrement contre cette attaque au cours de cette phase de primo-infection. La première défense adaptée qui se met en place est celle des **lymphocytes T_{CD4+} et $CD8+$** cytotoxiques ayant détecté l'invasion. Ces derniers vont se mettre à éliminer les lymphocytes infectés, ce qui ne fait que renforcer leur destruction mais a aussi pour conséquence observable la baisse de la charge virale dans le sang. La deuxième réponse observable est l'apparition d'anticorps dirigés contre les protéines virales. C'est la détection de ces **anticorps** par des tests appropriés qui permet de poser le diagnostic d'infection par le VIH.

Le rôle des lymphocytes T_{CD8+} dans le contrôle de l'infection semble être la meilleure défense que l'immunité oppose à l'invasion par le virus. La baisse de charge virale qui suit cette action est aussi accompagnée d'une remontée du nombre de lymphocytes T_{CD4+} . Néanmoins, cette remontée n'atteint pas le niveau initial. La destruction massive des lymphocytes T_{CD4+} qui précède la réaction immunitaire semble irréversible et obère sensiblement la suite de l'histoire. Mais, parmi les indicateurs que l'on possède à ce moment, le niveau maximum de charge virale atteint donne la tendance à l'évolution pour la suite.

Après cette phase aiguë, suit une période variant largement entre deux et quinze ans, appelée asymptomatique. C'est une période durant laquelle les personnes ne ressentent pas forcément les effets de la maladie autrement que par de la fatigue, effet assez peu mesurable. Dans le même temps, le compte de lymphocytes T_{CD4+} baisse lentement mais inexorablement. C'est la vitesse de cette baisse qui rend cette phase plus ou moins longue. Mais cela dépend aussi d'où l'on part, autrement dit, dans quel état on se trouve après la primo-infection.

A partir d'un certain seuil, la baisse du compte de lymphocytes T_{CD4+} entraîne la diminution d'efficacité de l'immunité. En dessous de certains seuils, le système immunitaire n'est plus capable de faire face efficacement à certaines infections que l'on dit alors opportunistes puisqu'elles profitent de cette faiblesse pour s'installer.

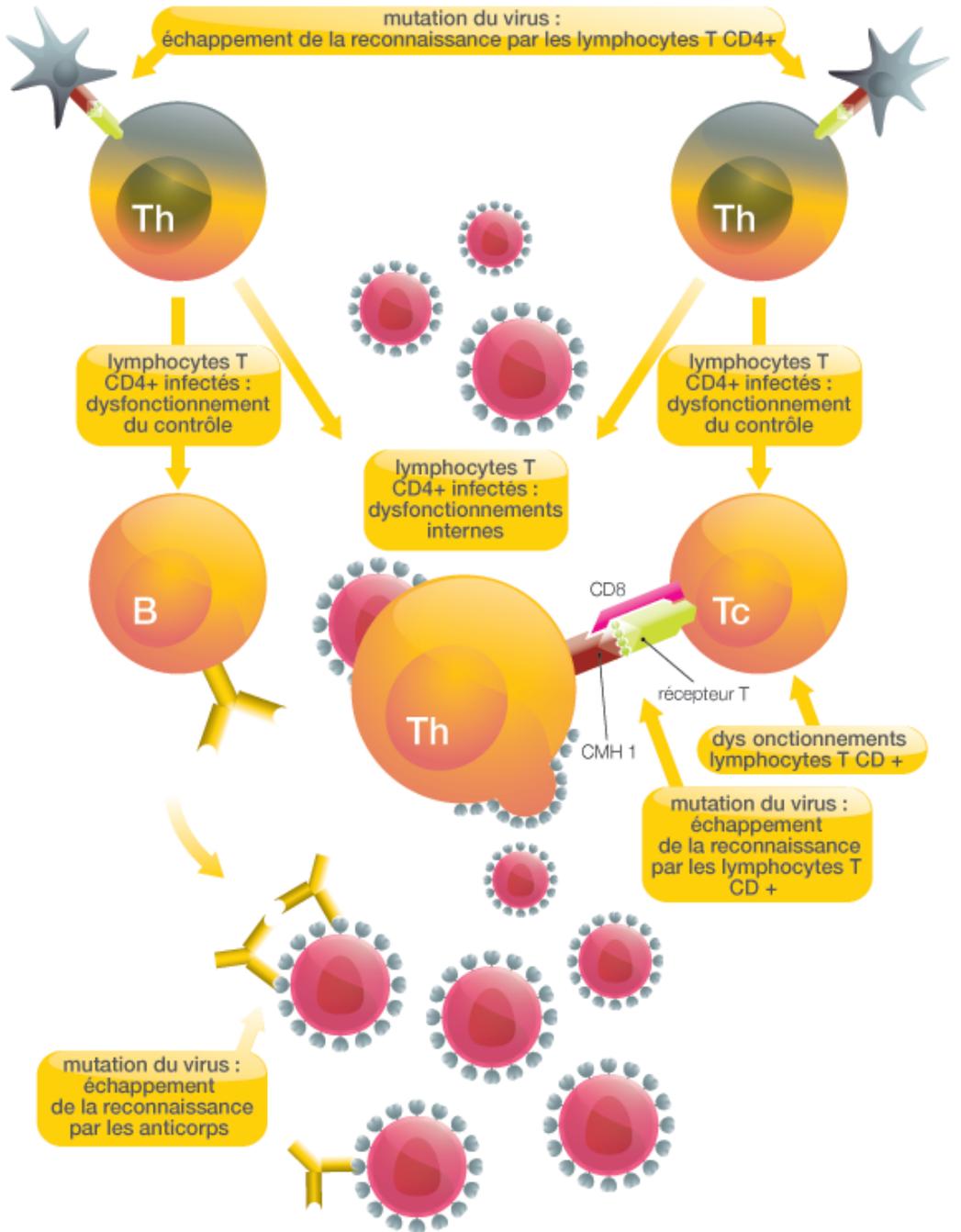
Fig. 32 Histoire naturelle de l'infection à VIH



Ainsi, sous le seuil de 300 lymphocytes T CD4 par mm³ de sang apparaissent d'abord des **candidoses** buccales ou oesophagiennes dues à des champignons de la famille des candida. L'autre maladie opportuniste classique est la **tuberculose** dans les situations où elle est présente. Progressivement, d'autres infections peuvent apparaître, incluant des **lymphomes** ou le **sarcome de Kaposi**. Mais c'est sous le seuil de 200 lymphocytes T CD4 par mm³ de sang que se déclenchent le plus souvent des maladies opportunistes dont les plus typiques sont la **pneumocystose** ou la **toxoplasmose** qui étaient fatales aux séropositifs avant que ne soient introduits des traitements prophylactiques efficaces. Plus bas encore, vers moins de 50 lymphocytes T CD4 par mm³ de sang, d'autres infections peuvent apparaître comme les **infections à CMV** (Cytomégalovirus) ou à mycobactéries. Compte tenu de la faiblesse immunitaire, ces maladies deviennent de plus en plus difficiles à combattre et finissent souvent par causer la mort.

En même temps que les lymphocytes T CD4 chutent, la charge virale qui n'est plus contrôlée augmente fortement. Cette phase ultime de la maladie est appelée **syndrome d'immunodéficience acquise ou sida**. Les définitions officielles (OMS) de ce stade font référence à deux éléments : d'une part le compte de lymphocytes T CD4+ dans le sang est inférieur à 200 par mm³ et d'autre part une liste des **maladies opportunistes**. Ce sont ces dernières qui ont constitué pendant les premières années de l'épidémie la véritable entrée dans la maladie car c'est en raison de leur apparition que les personnes atteintes arrivaient en consultation. Un bilan sanguin établissait alors le constat d'une immunodéficience qu'une recherche d'anticorps anti-VIH positive, la **séropositivité au VIH**, venait expliquer. De nos jours, de nombreuses personnes ignorantes de leur statut sérologique découvrent encore leur infection par le VIH par la survenue d'une maladie opportuniste.

Un autre phénomène lié à l'aggravation de la maladie a été observé pratiquement depuis les années 80, c'est une certaine tendance à l'augmentation de virulence des virus. Très tôt dans l'histoire de l'épidémie, on a observé un certain changement dans la dégradation des cellules infectées. En même temps que l'augmentation de virulence du virus, on pouvait observer une sorte d'agglomération des lymphocytes infectés, la fusion de leurs membranes produisant des sortes d'énormes cellules appelées **syncytia**. Face à ces observations, on a qualifié les virus provoquant cet effet de **SI** pour Syncytium Inducer ou inducteur de syncytium et les autres virus de **NSI** pour Non Syncytium Inducer. Mais ce n'est que vers 1996 que les chercheurs ont pu expliquer cette différence avec la découverte des co-récepteurs d'entrée du virus. En effet, les virus NSI sont ceux qui utilisent le récepteur CCR5 comme clé d'entrée dans la cellule et les virus SI sont les utilisateurs de CXCR4. Bien que l'expression de « tropisme R5 ou X4 » soit beaucoup plus fréquente aujourd'hui, les termes SI et NSI peuvent encore être rencontrés dans la littérature.



Les personnes nouvellement infectées le sont le plus généralement par un virus R5 mais des cas de transmission sexuelle par un virus X4 ont été observés. Ce **tropisme** ne varie que lentement et tardivement. Le passage d'une population de virus très majoritairement R5 à une domination des virus X4 est considéré comme une marque d'aggravation de la maladie. Cependant, il a fallu jusque là nous contenter de ces observations cliniques, la raison de cette évolution, certainement une adaptation du virus à l'évolution de son environnement, n'ayant pas fait l'objet de beaucoup de recherches.

L'histoire naturelle telle qu'on la décrit aujourd'hui ne reflète de loin pas la diversité de toutes les situations. Elle représente une sorte de moyenne, de cas typique. Les variations que l'on peut rencontrer peuvent s'en éloigner grandement. Ainsi, il y a quelques années, un cas de progression extrême d'une personne a été décrit à New York. Il est passé de la contamination au stade sida en seulement quelques mois.

A l'inverse, d'autres personnes vivent avec le VIH depuis de nombreuses années sans connaître d'évolution de la maladie et sans nécessiter de traitement. Appelés selon des définitions scientifiques précises **non progressseurs à long terme** - long term non progressors - ou asymptomatiques à long terme (personnes chez qui le niveau de lymphocytes T CD4+ se maintient) ou **HIV-controllers** (personnes dont la charge virale est contrôlée), ces personnes font l'objet de toute l'attention de la recherche médicale car, en étudiant la façon dont elles résistent naturellement à l'infection, on peut en tirer des enseignements pour la mise au point de futures thérapeutiques pour les autres. Leur participation à ces travaux est bien entendu surtout un acte altruiste qui a déjà permis de comprendre bien des aspects de l'interaction entre le virus et son hôte, y compris certains mécanismes décrits dans ce livre. La recherche française dans ce domaine propose un site internet public intéressant : <http://gazette.kb.inserm.fr/hic/gazette.html>

Fig. 33 Réaction immunitaire

3 réponse immunitaire à l'infection

Si la réponse du système immunitaire face à l'invasion du corps par le VIH se construit effectivement, elle ne parvient pas, dans la majorité des cas, à contrôler l'expansion du virus, à plus forte raison à l'éliminer. Comme on l'a déjà vu, les réponses immunitaires contre le virus sont bien construites. Mais plusieurs aspects du fonctionnement du virus viennent contrecarrer les efforts des cellules immunitaires :

< Le VIH infecte prioritairement les lymphocytes T CD4+. Comme ce sont là justement les cellules responsables du contrôle de la réponse immunitaire, cela a plusieurs conséquences. Leur destruction au cours de la maladie affaiblit leur action. On observe aussi que leurs fonctions habituelles sont modifiées. Dans les cellules infectées,

l'expression des récepteurs CD4 est moindre, celle des CMH de classe I qui rendraient la détection de leur infection est moindre aussi, la sécrétion de cytokines est perturbée.

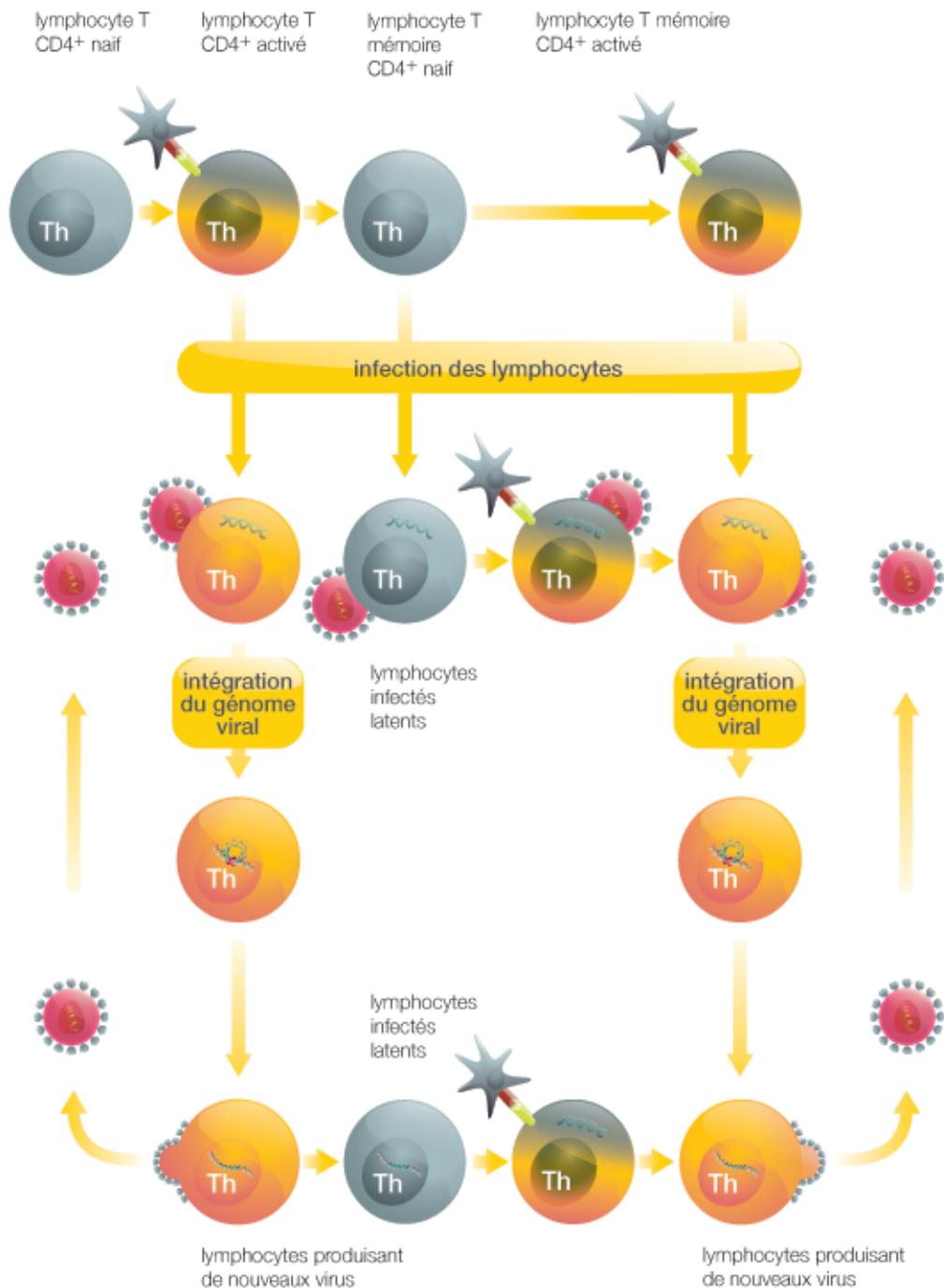
< Le VIH mute de façon aléatoire à chaque cycle de copie de l'ARN par la transcriptase inverse. Il s'en suit la création de copies modifiées qui ne sont pas forcément toutes viables. Mais la pression de sélection qu'exercent les réponses immunes favorise la réplication des copies capables d'échapper aux mécanismes de reconnaissance de l'immunité : anticorps et donc lymphocytes B, lymphocytes T CD4+, lymphocytes T CD8+. Le système immunitaire se retrouve donc à devoir sans cesse recommencer la reconnaissance des envahisseurs et s'épuise dans ce combat incessant.

< La réponse des lymphocytes T CD8+ apparaît comme la plus capable de contrôler l'infection avec une efficacité remarquable au début de l'infection, comparable à celle d'antirétroviraux. Mais cela ne fonctionne pas aussi bien que contre d'autres pathogènes. Les recherches se poursuivent pour expliquer ce problème notamment grâce à l'observation des rares cas de personnes capables de contrôler l'infection par eux-mêmes et chez qui on observe un fonctionnement plus efficace de cette réponse.

Fig. 34 Persistance de l'infection par le VIH

4 persistance de l'infection par le VIH

L'autre caractéristique du VIH qui rend son infection particulièrement problématique, c'est qu'une fois le génome viral copié en ADN et intégré à celui de la cellule infectée, il ne subsiste pas de trace du virus dans cette cellule hormis le contenu de son génome. Et justement : si la cellule ainsi infectée ne produit pas de virus, son infection passe inaperçue. Or le VIH possède un mécanisme qui lui permet d'infecter des cellules qui ne sont pas actives (*voir les gènes accessoires VPR p.82*). D'autre part, les cellules activées et infectées peuvent aussi, de par leur fonction naturelle, redevenir inactives. Comme les lymphocytes inactifs ne produisent pas de virus, ils deviennent pratiquement indétectables. De plus, la longue durée de vie de ces cellules entretient la persistance de l'infection. Ceci constitue un réservoir de **cellules infectées latentes**. À l'occasion d'une infection quelconque, les cellules latentes peuvent se réactiver et consécutivement, produire à nouveau des virus. Par ailleurs, les lymphocytes ne sont pas uniquement présents dans le sang, loin s'en faut. Ils circulent beaucoup dans les tissus lymphoïdes, dans divers organes hors de la circulation et sont aussi stockés en grande quantité dans les ganglions. Ceci peut à l'occasion constituer des populations de cellules infectées capables d'évoluer de manière différente d'un de ces compartiment à l'autre.



Le rôle de ces phénomènes à l'origine de la persistance de l'infection est relativement simple lorsqu'on se situe dans l'histoire naturelle de la maladie. Ils deviennent d'une importance capitale pour comprendre les difficultés auxquelles on se heurte lorsque l'on combat l'infection à l'aide de médicaments antirétroviraux. En effet, la constitution de réservoirs commence dès le début de l'infection et ne cesse jamais tant que du virus circule et que de nouvelles cellules sont infectées. De ce fait, ce qui s'inscrit au cours du temps dans ces réservoirs, c'est toute l'histoire de l'évolution du virus d'une personne infectée. Cela signifie bien entendu le virus à l'origine de la contamination mais aussi d'éventuelles souches de virus devenues résistantes à des médicaments. À tout moment, leur expression peut faire réémerger le virus d'origine (*voir résistances du virus p. 127*).

Il est aisé de comprendre que la persistance de ces réservoirs est un des sujets du plus grand intérêt pour la recherche. En effet, si l'on mettait au point un moyen efficace d'éliminer ces réservoirs, on aurait la clé de la guérison des malades du sida.

les antirétroviraux

Dans les années 80, dès que l'on a su à quel genre de maladie on avait à faire, la recherche clinique s'est mise à la recherche de médicaments capables de combattre le virus responsable du sida. Mais à cette époque la lutte contre les infections virales était encore très limitée. Peu de pistes avaient été ouvertes par la recherche clinique pour combattre les virus, à plus forte raison les rétrovirus !

Détruire le virus lui-même n'est pratiquement pas réalisable tant qu'il est abrité par un corps. En effet, les substances capables de le détruire sont aussi toxiques pour le virus que pour le porteur. La meilleure méthode va donc consister à rechercher le moyen d'empêcher qu'il ne se reproduise. Mais le problème posé ainsi n'est pas si simple. La complexité résulte des caractéristiques mêmes de l'infection virale :

- < Le virus infecte une cellule pour se reproduire. Il faut donc intervenir afin de l'empêcher de pénétrer dans sa cible ou bien à l'intérieur de la cellule.
- < Le virus utilise essentiellement la machinerie cellulaire pour se reproduire. Il faut donc se limiter aux rares fonctions spécifiquement virales pour ne pas risquer d'interférer avec le fonctionnement normal des cellules.

De ces contraintes résulte une réponse simple : les meilleures cibles sont les mécanismes d'entrée du virus ou ses enzymes et trouver des molécules capables de les bloquer.

C'est ainsi que sont apparus au fil des recherches les différents antirétroviraux que nous connaissons aujourd'hui. Par ordre d'arrivée sur le terrain clinique, on a eu :

- < Les inhibiteurs analogues nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse, INTI
- < Les inhibiteurs de la protéase, IP
- < Les inhibiteurs non analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse, INNTI
- < Les inhibiteurs d'entrée
- < Les inhibiteurs de l'intégrase

Ces médicaments prennent pour cible la plupart des pistes évidentes lorsqu'on examine le cycle de reproduction du VIH. Mais les différentes pistes n'ont pas forcément été explorées dans cet ordre. Certaines, comme les inhibiteurs de l'intégrase par exemple, ont été étudiées depuis longtemps mais la mise au point d'un médicament utilisable chez l'humain s'est révélée plus difficile que pour d'autres. Et puis il ne faudrait pas oublier que nombreuses recherches dans ces pistes ou dans d'autres n'ont pas abouti à ce jour à un médicament.

D'autre part, la capacité remarquable du virus à développer des résistances à tous les médicaments qu'on lui a opposé a aussi conduit les chercheurs à se tourner vers des cibles cellulaires. Dans une certaine mesure, un médicament bloquant un mécanisme



À l'heure actuelle, aucune solution n'a donné entière satisfaction. Néanmoins, le préservatif reste la technique de protection la plus simple et la plus sûre pour se prémunir de la transmission sexuelle. Les techniques de protection contre la transmission mère-enfant arrivent dans les pays riches à éviter pratiquement toute contamination d'un nouveau né. La recherche vaccinale piétine après quelques échecs retentissants et les techniques nouvelles ont encore à faire leurs preuves. La dernière problématique abordée dans le champ de la prévention est de savoir quel rôle jouent les traitements antirétroviraux sur le pouvoir infectieux des personnes séropositives qui les prennent.

À côté de ces techniques de protection, la recherche en **sciences humaines et sociales** a aussi grandement contribué à prévention par ses études du comportement et ses propositions d'interventions. À tel point qu'il apparaît clairement à ce jour qu'aucune technologie de prévention n'a de chance de produire un résultat efficace sans un accompagnement structuré d'intervention sur les comportements des personnes visées. À plus forte raison s'il s'agit simplement de la diffusion d'un message de prévention.

- < La **contagion** est le fait de transmettre une maladie de façon directe ou indirecte, la **contagiosité** étant le potentiel de transmission d'une maladie d'individu à individu.

Les connaissances et les données épidémiologiques sont obtenues en faisant des enquêtes menées dans la population concernée. Contrairement aux essais cliniques, les enquêtes sont des observations méthodiques ne devant modifier en rien la vie de ceux qu'on observe.

Les enquêtes sont de différents types :

- < **transversales** : il s'agit d'une photo de la situation étudiée à un instant donné. Ce type d'enquête, s'il est facile à réaliser et limité en temps, présente aussi le risque de ne voir que ce qui est à sa portée et de ne pas tenir compte des évolutions et des changements.
- < **longitudinales** : il s'agit d'étudier une problématique au fil du temps sur un groupe de gens. Le principal problème de ce type d'étude est le risque de perdre des participants au cours de l'étude, ce qu'on appelle l'attrition. Elles peuvent être longues et coûteuses.
- < **cas-témoin** : ce sont des études rétrospectives, c'est-à-dire utilisant des données déjà récoltées pour y rechercher des relations intéressantes. Elles sont peu coûteuses mais la validité des résultats est en général assez faible.

Les autres études :

- < **méta-analyse** : ce sont des travaux consistant à rassembler les données du plus possible d'études sur un thème donné afin d'obtenir une puissance statistique et une vue plus étendue d'une question que dans des études prises séparément. C'est un travail requérant rigueur et méthode, difficile à mener, et dont les résultats sont parfois hasardeux parce que la validité de leurs conclusions peut vite s'aligner sur celle des plus mauvais résultats utilisés. Cela requiert une analyse fine de la méthodologie employée pour apprécier la validité des résultats présentés.
- < **modélisations** : à partir de données recueillies, des statisticiens montent parfois des simulations mathématiques pour se faire une idée de phénomènes difficilement observables ou pour étudier les effets possibles d'une intervention de manière fictive ou prospective avant de passer à la réalité. Ces études sont assez peu coûteuses mais elles demandent une grande expérience et doivent être confrontées aux données de la réalité. Il ne faut surtout pas chercher à leur faire dire autre chose que ce qu'elles décrivent.

Depuis le début, l'histoire clinique de l'infection à VIH a ressemblé à une course de vitesse entre le développement de l'épidémie et la mise à disposition de médicaments efficaces. Les premiers antirétroviraux ont commencé à être utilisés pour tenter de sauver des personnes qui allaient mourir. Face à cette urgence, le bénéfice incertain de l'usage de nouvelles molécules pesait plus lourd que les risques de l'expérimentation. Cela a contribué à l'accélération des procédures d'homologation des médicaments. Mais surtout, on peut considérer que la mise à disposition a commencé bien avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché grâce à des procédures d'octroi compassionnel des produits, le plus souvent encadrés par un dispositif de recherche. C'est ainsi qu'a été créé en France, le dispositif d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU). On peut ainsi considérer que, pour les cas les plus urgents, la mise à disposition des molécules a souvent commencé en moyenne deux ans avant la date d'autorisation de mise sur le marché. Cette accélération du calendrier de développement des médicaments a permis de sauver bien des vies humaines et constitue une des particularités de l'histoire du sida.

Fig. 36 Inhibiteurs analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse

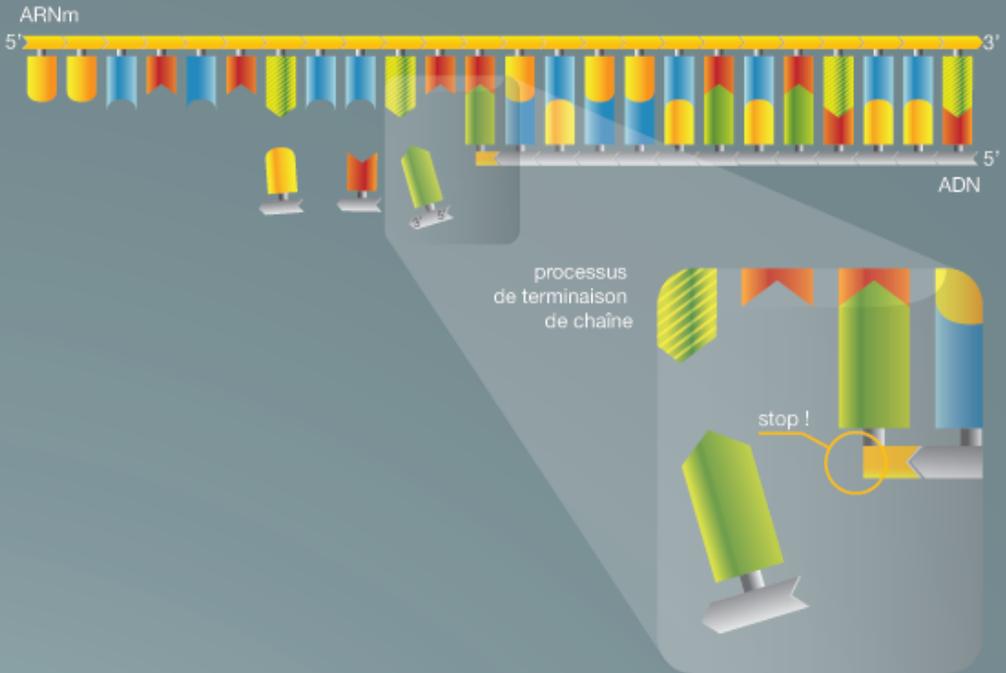
1 inhibiteurs de la transcriptase inverse

1 analogues nucléosidiques et nucléotidiques

Les inhibiteurs analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI, en anglais : Nucleoside analog Reverse Transcriptase Inhibitor, NRTI) doivent leur nom au fait que ce sont des molécules qui ressemblent beaucoup aux nucléosides, les quatre bases de l'ADN. Enfin presque. Un petit détail leur manque (*voir le génome p. 13*), la phosphorylation qui consiste à leur ajouter des molécules phosphorées permettant de les lier entre elles. Les analogues nucléosidiques, comme les nucléosides, vont aussi être phosphorylés par les mêmes enzymes cellulaires que les bases.

La particularité des analogues, c'est de ne pas être des nucléosides complets : ils sont bien capables de prendre place dans la chaîne que construit la transcriptase inverse mais à leur suite, on ne peut plus lier d'autres éléments. Ils sont tronqués en quelque sorte. Ils réalisent ce que les biologistes nomment un processus de terminaison de chaîne. Du coup, ils bloquent le travail de la transcriptase inverse et donc la rétro-transcription de l'ARN du virus en ADN en vue de son intégration.

Bien entendu, différents analogues nucléosidiques ont été inventés, correspondant aux quatre bases de l'alphabet de l'ADN, A, C, T et G. Le tableau de l'illustration ci-contre indique ceux qui sont à ce jour disponibles en France. On constate que pour certaines bases, plusieurs analogues existent. Ils ont été proposés par différentes firmes pharmaceutiques et se distinguent souvent par leur efficacité, leurs effets secondaires ou leur profil de résistance, des caractéristiques dont il est question au chapitre 4.



Nucléotides

Analogues

Molécules

Thymine



T



zidovudine (AZT)
stavudine (d4T)

Cytosine



C



zalcitabine (DDC)
lamivudine (3TC)
emtricitabine (FTC)

Guanine



G



abacavir (ABC)

Adénine



A



didanosine (DDI)
ténofovir (TDF/PMPA)

La tri-phosphorylation des analogues nucléosidiques nécessite un apport d'énergie et prend du temps. Deux contraintes qui expliquent certains effets secondaires de ces traitements. C'est pour cela qu'il a été intéressant de mettre au point des analogues nucléotidiques, des molécules déjà mono-phosphorylées. Mais elles sont encore rares, seul un analogue de l'adénosine (l'adénine phosphorylée) est commercialisé à ce jour. Le nom de « inhibiteur analogue nucléosidique de la transcriptase inverse » étant un peu complexe, ces produits sont souvent appelés couramment analogues nucléosidiques ou même un peu abusivement « nucléosides » ou encore plus simple : « nucs ».

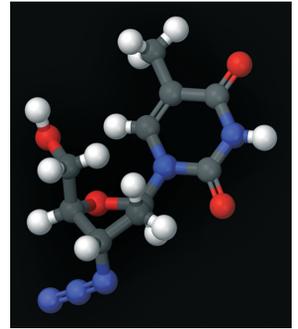
Fig. 37 Inhibiteurs analogues nucléosidiques/nucléotidiques de la transcripase inverse

| NOM COMMERCIAL | DCI | ABRÉVIATION | INDUSTRIEL | AMM FRANCE | REMARQUES |
|----------------|---------------|-------------|------------|------------|--------------------------|
| Retrovir | zidovudine | AZT | GSK | 13/03/1987 | |
| Videx | didanosine | DDI | BMS | 05/05/1992 | |
| Hivid | zalcitabine | DDC | Roche | 18/01/1994 | Retiré du marché en 2005 |
| Zerit | stavudine | D4T | BMS | 08/05/1996 | |
| Epivir | lamivudine | 3TC | GSK | 08/08/1996 | |
| Ziagen | abacavir | ABC | GSK | 08/07/1999 | |
| Viread | tenofovir DF | TDF/PMPA* | GILEAD | 05/02/2002 | Analogue nucléotidique |
| Emtriva | emtricitabine | FTC | GILEAD | 24/10/2003 | |

* Le fumarate de tenofovir disoproxyl (TDF) est une prodrogue du PMPA ([R]-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine). C'est-à-dire que le TDF, plus facilement absorbé, est transformé en PMPA par les cellules avant de jouer son rôle.

Fig. 38 Molécule d'AZT (image wikipedia) **L'AZT**

Le premier antirétroviral de l'histoire apparut en recherche clinique en 1985 aux Etats-Unis est l'AZT. Il s'agit d'un inhibiteur analogue nucléosidique de la transcriptase inverse. Son sigle est probablement le seul vraiment connu dans le public à cause de son histoire. Pourtant ce n'était pas une molécule nouvelle. Elle avait été synthétisée, comme beaucoup d'autres molécules de la même famille, comme la DDI, la DDC, la D4T, le 3TC, dans les années 60 par **Jérôme Horwitz**, un chercheur du centre de cancérologie Karmanos aux Etats-Unis, qui recherchait des médicaments pour lutter contre le



cancer. Mais ces molécules ont été abandonnées en recherche clinique parce qu'inefficaces et trop toxiques. Un peu plus tard, le Dr Ostertag, de l'institut de médecine Max Planck en Allemagne, publiait le résultat d'une étude dans laquelle il avait observé que l'AZT était capable de bloquer l'élongation d'un ADN viral chez la souris.

Puis un industriel de la pharmacie, le laboratoire **Burroughs-Wellcome** s'intéressa à cette molécule et la testa sans plus de succès dans ses programmes de recherche contre l'herpès.

Enfin, il a fallu l'apparition de l'épidémie de sida pour qu'en 1984, Burroughs-Wellcome s'y intéresse à nouveau. Ses chercheurs ont synthétisé le produit et l'ont confié sous le nom de code « composé S » à plusieurs équipes de recherche de l'Institut national du cancer américain.

Hiroaki Mitsuya fut l'un des destinataires. Comme il avait déjà mené des travaux pour mettre au point la culture de lymphocytes T humains in vitro, il fut le seul à déceler le pouvoir de l'AZT contre le VIH.

Mais l'AZT est aussi resté un symbole de la lutte contre le sida dans l'histoire parce qu'avec l'aboutissement des recherches cliniques sur cette molécule a émergé un des aspects qui font l'originalité du sida : la mobilisation des malades et des associations revendiquant un accès plus rapide et plus massif des personnes concernées aux essais cliniques de la molécule. Leur argument était simple : puisqu'il n'existe aucune autre solution thérapeutique capable de retarder la mort des malades, autant leur permettre de se prêter à la recherche d'une thérapeutique.

En 1985, la commercialisation de l'AZT fut l'occasion de rassembler une fois de plus les malades.

Ce fut probablement l'événement le plus important constitutif du mouvement activiste de lutte contre le sida avec la création d'**Act Up-New York** parce que le prix de lancement de l'AZT dépassait de très loin tout ce qui avait été pratiqué jusque là pour un médicament : il fut fixé à **10 000 \$ par an**. Même le congrès américain s'en émut. Quelques années plus tard, la recherche publique américaine montrait avec les résultats de l'essai ACTG 019 que l'AZT était bénéfique et pouvait prolonger la vie des malades. Dans le contexte simultané d'explosion de l'épidémie, non seulement le laboratoire engrangea quelque 600 à 700 millions de \$ en dix huit mois, mais sa valeur en bourse ne fit que grimper.

Pour les premiers malades soignés avec l'AZT, l'épreuve fut rude. En monothérapie, les doses préconisées étaient particulièrement toxiques, provoquant nausées, maux de tête et douleurs musculaires. Mais c'était aussi une épreuve parce qu'il fallait le prendre **toutes les quatre heures**, donc aussi en pleine nuit. Avec l'expérience et les combinaisons, même pour l'AZT aujourd'hui, les doses sont devenues infiniment plus tolérables.

Fig. 39 Inhibiteur non analogue nucléosidique de la transcriptase inverse

2 non analogues nucléosidiques

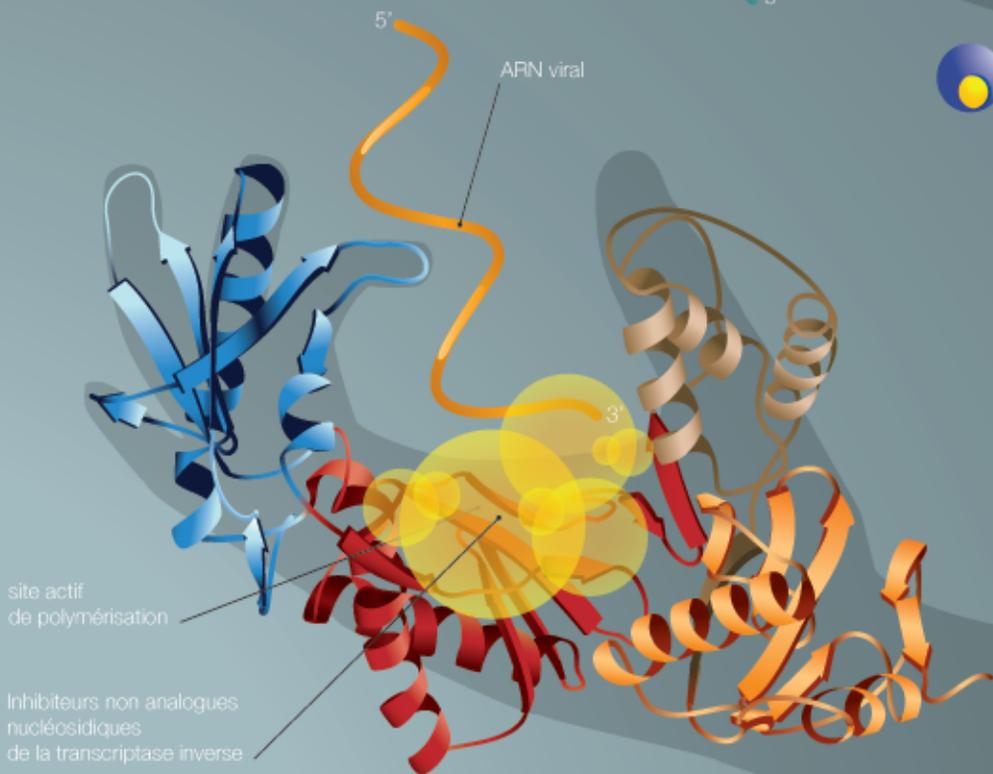
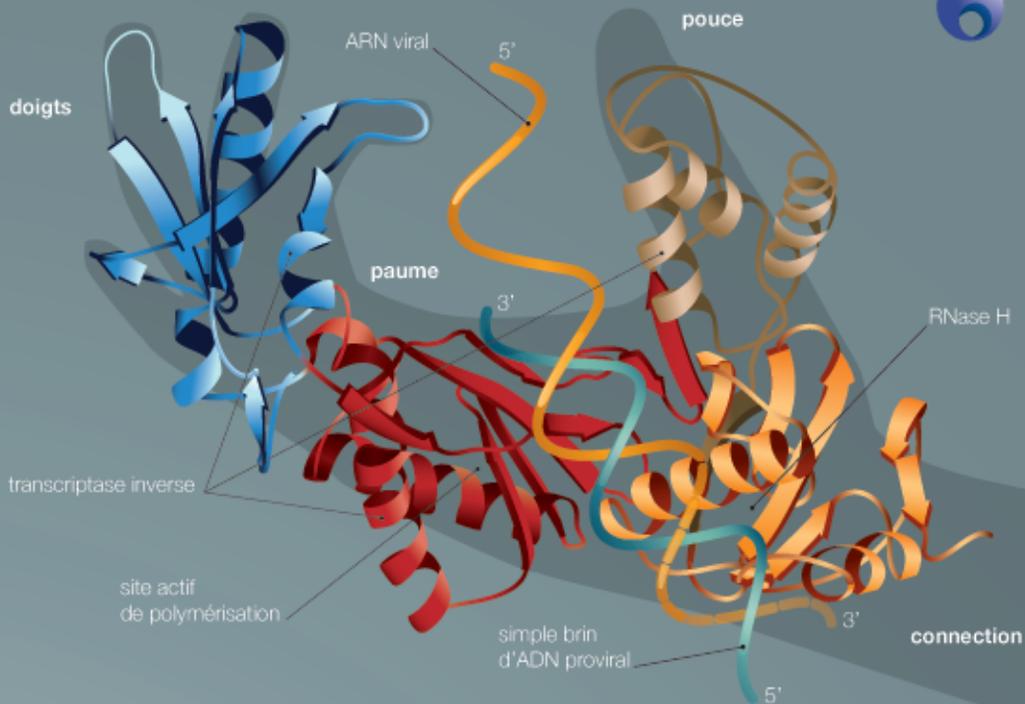
Lorsque le premier produit capable de bloquer la transcriptase inverse qui n'était pas un analogue nucléosidique a été mis au point, on n'a rien trouvé de mieux que de le qualifier de « **inhibiteur non analogue nucléosidique de la transcriptase inverse** » ou plus simplement « non nuc », INNTI, en anglais : Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, NNRTI.

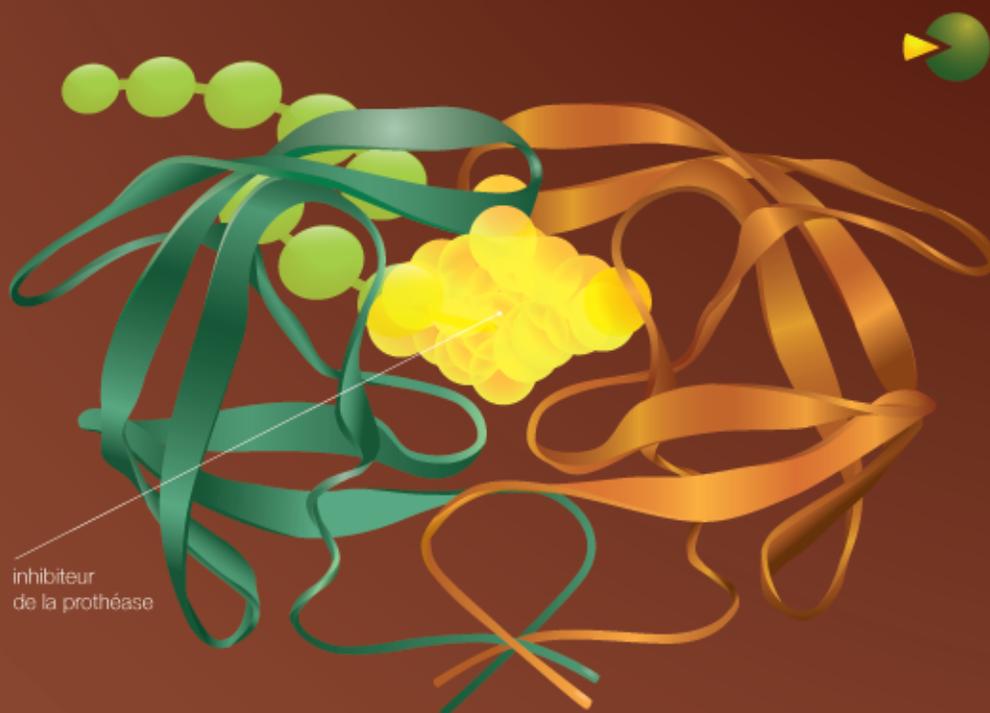
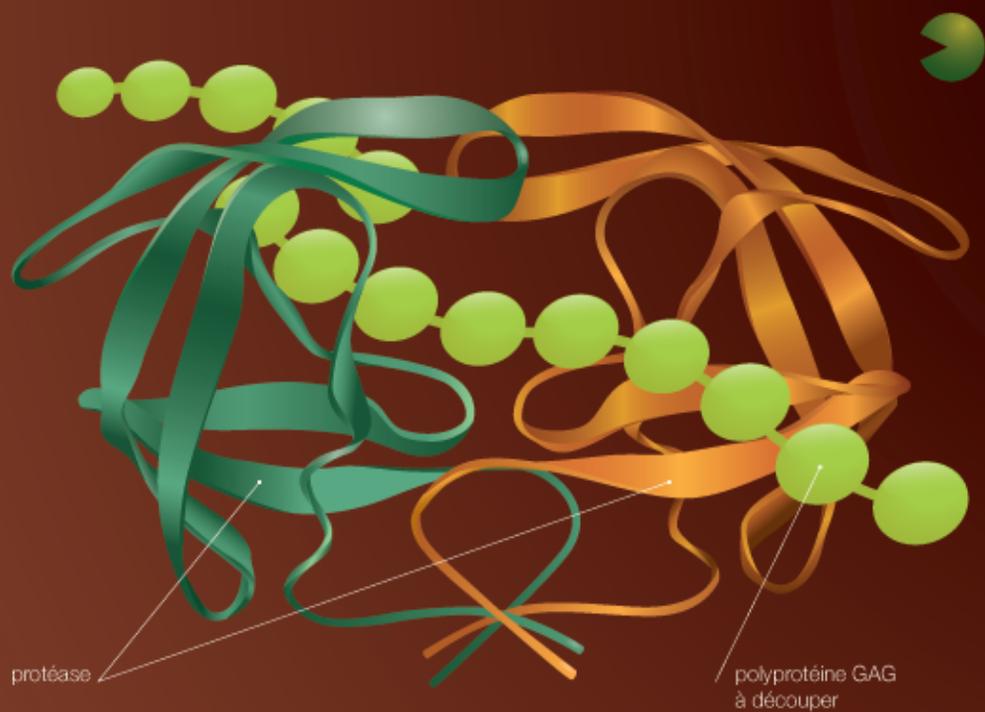
Comme tout enzyme, la transcriptase inverse est une protéine qui, de par la forme qu'elle a et l'assemblage d'acides aminés que cela représente, est capable d'aider à certaines réactions chimiques. Cette forme détermine un site particulier où se produit la réaction. La forme de la transcriptase inverse du VIH est comparable à une main dans le creux de laquelle s'assemblent les nucléotides. À la sortie de la main, vers le poignet, un autre site appartient à une autre partie de l'ensemble, la RNase H. Elle est là simplement pour détacher l'ARN de l'ADN.

Les « non nuc » sont de petites molécules qui ont la forme nécessaire pour se lier au site actif de la transcriptase inverse et ne plus s'en détacher. C'est un peu comme un chewing gum placé dans une serrure, ils empêchent son fonctionnement.

Fig. 40 Inhibiteurs non analogues de la transcriptase inverse

| NOM COMMERCIAL | DCI | ABRÉVIATION | INDUSTRIEL | AMM FRANCE | REMARQUES |
|----------------|-------------|-------------|------------|------------|-----------------------------|
| Viramune | nevirapine | NVP | Boehringer | 05/02/1998 | |
| Rescriptor | delavirdine | DLV | Agouron | | Non commercialisé en France |
| Sustiva | efavirenz | EFV | BMS | 28/05/1999 | |
| Intence | etravirine | TMC125 | Tibotec | 26/06/2008 | |





2 inhibiteurs de la protéase

La protéase est une petite protéine spécifique du VIH qui agit très tardivement dans le cycle de reproduction du virus. Elle a simplement pour rôle de couper les assemblages de protéines de la capsidite produits par la traduction du gène GAG et permettre ainsi de séparer les différentes enveloppes qui forment la capsidite. C'est une opération de maturation indispensable au futur virus sans laquelle il reste incapable d'infecter une nouvelle cible.

Il était donc intéressant de fabriquer une molécule capable de bloquer ce mécanisme. Contrairement aux INTI qui ont essentiellement été découverts par **criblage**, c'est-à-dire que les pharmaciens ont passé en revue de nombreuses molécules pour y trouver ce qu'ils cherchaient, les **inhibiteurs de la protéase** (IP, en anglais : Protease inhibitor, PI) ont été obtenus par une technique de pointe de la biotechnologie, la **modélisation**. Dans cette technique, on construit à l'aide d'outils informatiques, une représentation virtuelle dans l'espace de la protéine cible (*un peu comme les images de la figure 42*). Sur cette représentation, on invente un modèle virtuel de molécule qui s'adapte exactement à la protéine. Il ne reste plus alors qu'à fabriquer cette molécule en laboratoire. Les IP sont comme les INTI, de petites molécules capables de se fixer juste sur le site actif de l'enzyme et d'y rester attaché. Ils empêchent ainsi l'action normale de la protéase et donc la maturation finale des nouveaux virus.

Mais la protéase du VIH n'est de loin pas la seule fonction de ce type dans le monde du vivant. Nos cellules en utilisent de nombreuses, toutes spécialisées dans la coupure très spécifique de telle ou telle protéine. Il n'a donc pas été surprenant de découvrir que les inhibiteurs de protéases du VIH (ou antiprotéases), provoquaient des effets secondaires importants. Par ailleurs, les résistances variées que le virus peut développer contre ces molécules a conduit les industriels de la pharmacie à en inventer de nombreux, tant pour remplacer les produits auxquels les virus pouvaient résister que pour réduire les effets secondaires.

Fig. 42 Inhibiteurs de la protéase

| NOM COMMERCIAL | DCI | ABRÉVIATION | INDUSTRIEL | AMM FRANCE | REMARQUES |
|----------------|----------------------|-------------|------------|------------|-------------------------------|
| Norvir | ritonavir | RTV | Abbott | 26/08/1996 | |
| Crixivan | indinavir | IDV | MSD | 04/10/1996 | |
| Invirase | saquinavir | SQV | Roche | 04/10/1996 | |
| Agenerase | amprenavir | APV | GSK | 20/10/2000 | |
| Viracept | nelfinavir | NFV | Roche | 05/03/2001 | |
| Kaletra | lopinavir+ ritonavir | LPVr | Abbott | 20/03/2001 | Association de deux molécules |
| Reyataz | atazanavir | ATZ | BMS | 02/03/2004 | |
| Telzir | fosamprenavir | FPV | GSK | 12/07/2004 | |
| Aptivus | tipranavir | TPV | Boehringer | 25/10/2005 | |
| Prezista | darunavir | DRV | Tibotec | 21/02/2007 | |

3 inhibiteurs d'entrée

Cibler le mécanisme d'entrée du virus est un vieux défi. En effet, lorsqu'on se pose la question de savoir par où attaquer le problème, un peu de bon sens amène à l'évidence : empêcher le virus d'entrer dans sa cible ! Mais voilà, cela s'est révélé beaucoup plus compliqué que ce qu'on attendait. En effet, l'entrée est opérée par les protéines de la surface du virus, dites protéines d'enveloppe. Or, si le VIH est particulièrement efficace à déjouer les attaques contre lui, c'est parce que ce que sa surface le protège. Ces protéines visibles de l'extérieur exposent avant tout des surfaces qui, en grande majorité, ne servent à rien et peuvent subir nombre de mutations sans conséquence sur le fonctionnement du virus. En revanche, les anticorps sélectionnés pour s'y fixer perdent leur utilité à chaque nouvelle mutation (*voir résistance du virus p. 127*).

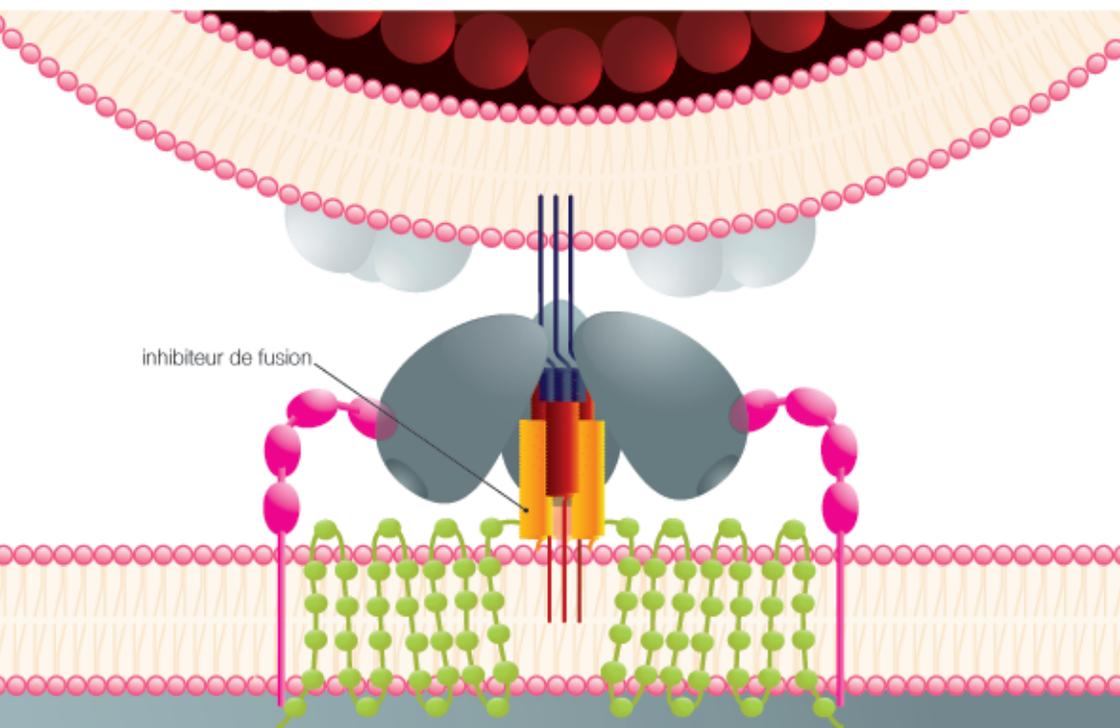
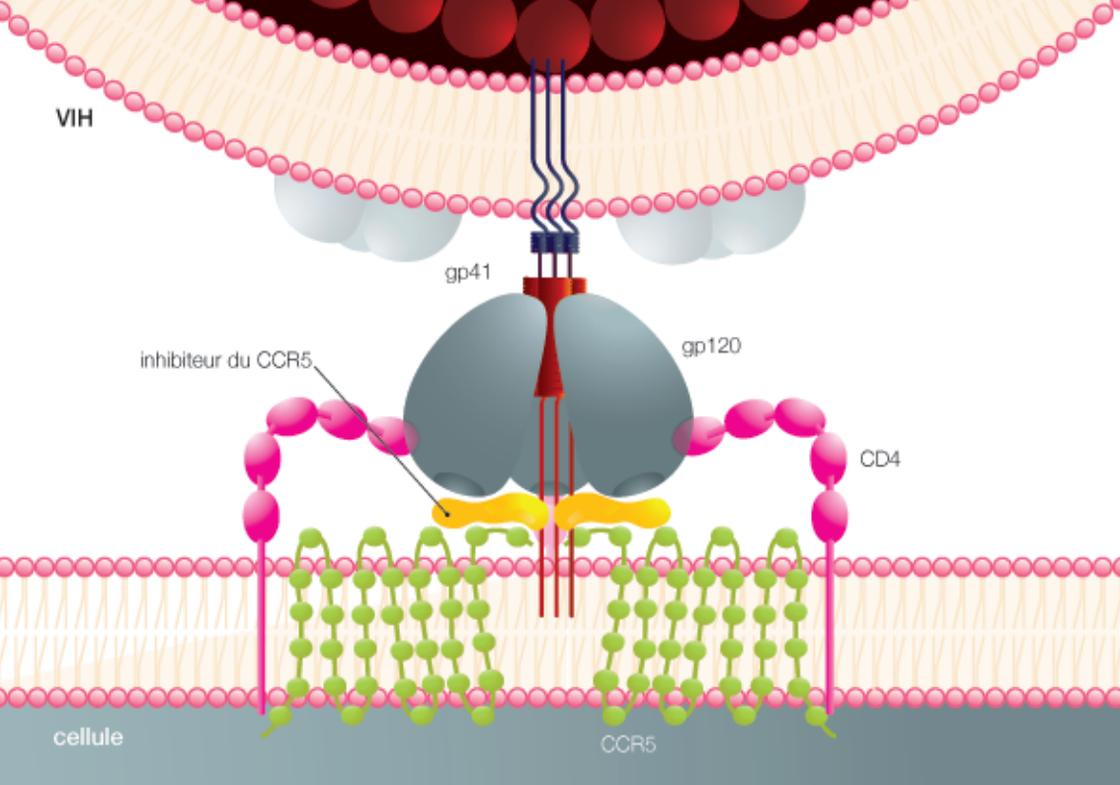
Du coup, mettre au point des molécules capables de bloquer les mécanismes d'entrée est un défi ardu à relever. Le seul site actif visible de l'extérieur est le site de fixation au CD4. Une fois que l'interaction entre gp120 et CD4 est réalisée, le virus découvre bien ses autres zones vulnérables mais cela ne dure pas assez longtemps avant l'entrée pour permettre la construction d'une réponse immunitaire adaptée. Des molécules capables de bloquer ces étapes doivent donc être particulièrement efficaces et rapides pour y parvenir. Deux pistes ont été développées dans ce sens, celle d'un inhibiteur de fusion et celle, plus originale dans la famille des antirétroviraux, des inhibiteurs de CCR5.

1 inhibiteur de fusion

Il aura fallu de nombreuses années pour mettre au point le T20. Inventée par des universitaires américains en 1990, cette énorme molécule est en fait un peptide, une petite chaîne de 36 acides aminés, comparable à une miniprotéine. Autant dire que sa fabrication à échelle de médicament a aussi constitué un problème : elle nécessite pour sa fabrication 44 produits différents et 106 réactions chimiques. Mais la nature du produit pose un autre problème : le système digestif étant conçu pour dégrader les protéines absorbées, cette voie n'est pas utilisable. Il faut recourir à l'injection. De plus, le système immunitaire étant fait pour éliminer les protéines inconnues, il était aussi à craindre que le médicament puisse devenir sa cible. Heureusement, les essais cliniques ont levé ces incertitudes.

La forme du T20 a été conçue pour « coller » à un segment de la protéine gp41. Cette protéine sert de harpon pour ancrer le virus à la cellule cible. Puis elle se replie afin de rapprocher les membranes jusqu'à se toucher (*voir pénétrer dans la cellule p. 73*). Le T20 se fixe sur la partie sensée se replier, appelée HR2, et la rigidifie comme une attelle empêche une articulation de bouger. Une mise au point extrêmement sophistiquée pour un procédé finalement assez simple.

Fig. 43 Inhibiteurs d'entrée



Le T20 a pour dénomination commune internationale : « enfuvirtide ». Il est fabriqué par un laboratoire américain, Trimeris, créé par ses inventeurs en 1993 et commercialisé dans le monde par Roche sous le nom de Fuzeon®. Son AMM en France est du 27 mai 2003. Bien que ce médicament a une place thérapeutique très intéressante, la nécessité d'une administration en deux injections par jour n'a pas facilité son acceptation autrement que dans des cas difficiles. Mais une autre raison est venue limiter son emploi : compte tenu de la complexité de sa fabrication, l'enfuvirtide est l'antirétroviral de très loin le plus cher du marché.

2 inhibiteur du ccr5

Avec la découverte des co-récepteurs d'entrée du virus en 1996 est apparue une nouvelle idée de thérapeutique quelque peu originale par rapport aux autres. Cela est apparue simplement en raison des circonstances mêmes de la découverte de ces corécepteurs.

Depuis quelques années déjà, les chercheurs avaient mis en évidence que le CD4 seul ne suffisait pas à permettre l'entrée du virus. Dans un premier temps le récepteur CXCR4 a été identifié comme participant à l'entrée de virus qui apparaissaient plutôt tardivement dans la maladie. En effet, le ligant naturel de ce récepteur, la chimiokine CXCL12 (anciennement SDF-1), se révélait capable de bloquer l'entrée du virus en expérience in vitro, dès lors qu'elle occupait tous les récepteurs des lymphocytes. Rapidement après, les chercheurs ont mis en évidence que le CCR5 servait de corécepteur aux VIH plus précoces. Là encore, ses ligands étaient capables d'inhiber l'entrée du VIH in vitro (*voir la gestion des déplacements p.65*).

Ce sont ces découvertes qui ont rapidement permis d'expliquer un premier mystère de personnes qui, malgré une exposition au virus, avaient résisté à l'infection : elles possédaient une mutation génétique rendant inactifs les récepteurs CCR5 de leurs cellules.

Ces découvertes ont donné deux idées :

< En inhibant les récepteurs utilisés par le VIH pour entrer dans la cellule, on peut bloquer son entrée. Ce procédé a l'avantage de ne pas agir sur une protéine virale et donc, peut-être de ne pas induire de résistance du virus ;

< S'il existe des gens chez qui le CCR5 ne fonctionne pas et qu'ils sont bien-portants, c'est probablement que l'on peut bloquer le CCR5 sans risquer de créer de problèmes majeurs. De nombreux produits ont été testés dans ce but. Finalement, des essais cliniques ont émergé plusieurs anti-CCR5 dont le premier à obtenir une autorisation de mise sur le marché en France le 24 septembre 2007 est le maraviroc (MVC) commercialisé par la firme Pfizer sous le nom de Celsentri®. Une autre molécule de cette famille, le vicriviroc, est en voie d'homologation.

L'expérimentation clinique de cette piste a montré que ce n'est pas parce qu'on s'attaque au virus par une voie non virale que la résistance est impossible. Les virus soumis à la pression du maraviroc ont fait émerger de nouveaux virus présentant des mutations de la protéine gp120 capables d'utiliser le CCR5 malgré l'inhibiteur. Mais l'autre problème de développement de résistance, d'une toute autre nature, est le risque de voir émerger une population de virus au tropisme X4 dont on sait qu'elle est potentiellement plus délétère (*voir histoire naturelle p.88*).

Par ailleurs, les essais tentés chez l'humain avec des inhibiteurs du CXCR4 n'ont pas abouti jusque là, les produits essayés sont trop toxiques même dans les études animales. Il est probable que le CXCR4 qui ne possède qu'un seul ligant naturel soit indispensable au bon fonctionnement de l'immunité, au point que l'on ne puisse supporter qu'il soit bloqué.

Enfin, le principal inconvénient de ce type de traitement est de ne pas cibler tous les VIH mais seulement ceux dont le tropisme est R5. Or, comme il a été rappelé (*voir histoire naturelle p.88*), le tropisme du virus peut varier au cours de l'infection. Plus précisément, on trouve quatre types de situations :

- < des personnes dont les virus sont exclusivement R5
- < des personnes dont les virus sont exclusivement X4
- < des personnes qui ont un mélange des virus des deux tropismes
- < des personnes qui ont des virus à double tropisme capables d'entrer indifféremment avec CCR5 ou CXCR4.

Il est donc nécessaire d'effectuer un test de tropisme chez les candidats à ce type de traitements avant de l'utiliser pour être certain qu'il sera efficace. Pour les tests, *voir mesurer les résistances médicamenteuses p.134* ainsi que *l'encadré cas particulier, le tropisme p.136*.

4 inhibiteurs de l'intégrase

Vingt cinq ans après la découverte du VIH, la seule enzyme virale contre laquelle il n'existait pas de parade était l'intégrase. Il y avait bien eu quelques tentatives au début des années 2000 avec un produit intéressant dans les études in vitro, l'acide diketo. Mais il n'a jamais pu être utilisé chez l'humain : trop toxique.

La mécanique de l'intégration est très complexe. De nombreuses étapes sont assurées par l'intégrase avec le concours de protéines accessoires du virus et de nombreuses protéines cellulaires : la mise en forme de l'ADN pro-viral juste après sa fabrication par la transcriptase inverse - il faut couper deux nucléotide sur chaque extrémité 3' - son assemblage en « complexe de pré-intégration », son transport jusqu'à la membrane du noyau, le passage des pores de cette membrane - ce ne sont pas que des trous, ce sont des canaux filtrant - et finalement la fixation au bon endroit d'un chromosome où il est inséré. Cette complexité rend la tâche d'une anti-intégrase au moins aussi délicate. Après de nombreuses recherches, la première anti-intégrase, le raltegravir (DCI) a obtenu son AMM le 20 décembre 2007 en France. C'est un médicament de la firme MSD commercialisé sous le nom de Isentress. Il s'agit plus exactement d'un inhibiteur de transfert de brins (INtegrase Strand Transfer Inhibitor, INSTI).

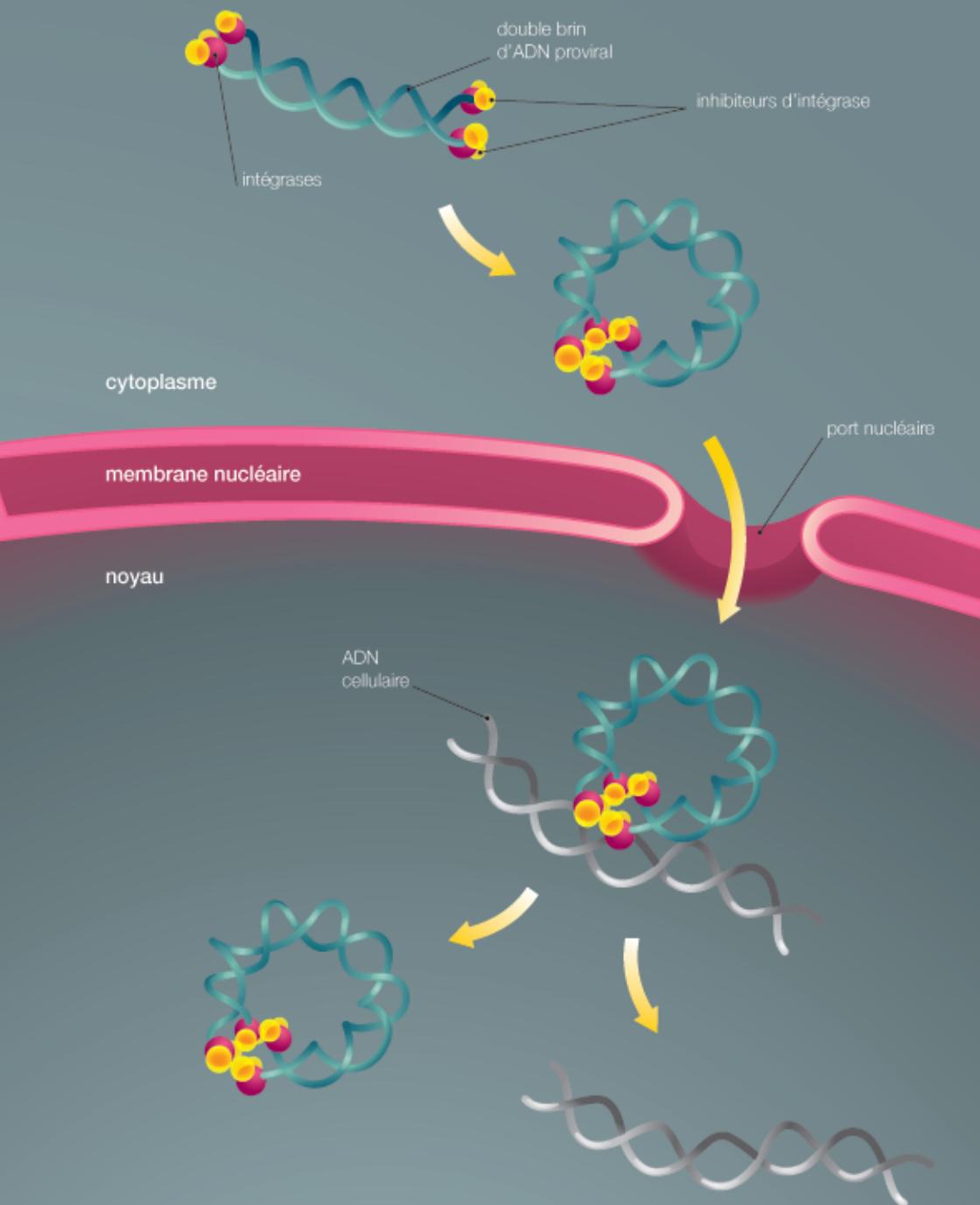
L'intégrase possède plusieurs sites actifs lui permettant de se lier d'une part à l'ADN proviral et d'autre part à l'ADN cellulaire. C'est à ce dernier site que se fixe le raltegravir, empêchant ainsi que le complexe de préintégration ne puisse se fixer sur un chromosome de la cellule. D'autres inhibiteurs d'intégrase sont actuellement en développement clinique dont l'elvitegravir est le plus avancé.

Fig. 44 Processus d'intégration et inhibiteurs

5 combiner les médicaments

Avec aujourd'hui pas loin d'une trentaine de médicaments, la réserve en solutions thérapeutiques pour soigner les personnes vivant avec le VIH paraît inépuisable. C'est méconnaître l'histoire et les raisons qui ont amené à ce formidable développement.

Face au peu d'efficacité clinique obtenu avec l'AZT et alors que deux autres antirétroviraux, la DDI et la DDC, pointent leur nez en recherche clinique, le grand sujet de discussion de la conférence mondiale de 1990 à San Francisco sur le sida est : « faut-il associer deux produits pour plus d'efficacité ? ». C'est très vite ce qui sera fait sans beaucoup plus de succès qu'un répit de plus pour les malades ainsi soignés. En 1995, alors que l'on étudie les premières antiprotéases, l'idée de les associer aux médicaments déjà disponibles semble aller de soi. Et c'est le premier grand succès thérapeutique de l'histoire du sida : associer une antiprotéase avec deux « analogues nucléosidiques », une trithérapie, change le cours de la maladie. Pour la première fois la charge virale des personnes ainsi traitées baisse et le compte de lymphocytes T CD4+



augmente. Mais surtout, ces paramètres que l'on vient justement de considérer comme significatifs pour suivre la progression de la maladie et l'efficacité des thérapies, continuent de progresser favorablement après plusieurs mois.

Appelés HAART en anglais (Highly active antiretroviral therapy), thérapies antirétrovirales hautement actives, les trithérapies sont actuellement toujours le standard de traitement de l'infection à VIH.

Mais l'euphorie ne dure pas. Certes, ces associations de traitement se révèlent efficaces pour bloquer la réplication virale en dessous du seuil mesurable. Mais comme ils n'éliminent pas la cause première, le virus, il n'est pas possible de les interrompre sans quoi la réplication reprend aussitôt. Un problème nouveau apparaît alors : la résistance du virus aux médicaments. Le peu de réplication virale qu'autorise une baisse d'efficacité du traitement suffit pour voir apparaître des virus résistants. Il faut alors composer un nouveau traitement à partir d'autres molécules efficaces pour bloquer la réplication du virus ainsi modifié (*voir résistance du virus p.127*). Cette baisse d'efficacité est souvent due en premier lieu aux irrégularités de prises de traitement des personnes. C'est que les effets indésirables de ces combinaisons de traitement sont nombreux et parfois difficiles à supporter. Mais l'insuffisance d'efficacité du traitement s'explique aussi par d'autres causes. L'absorption des médicaments et leur efficacité sont loin d'être identiques chez tout le monde.

Ainsi, de nouvelles molécules sont testées, de nouvelles pistes thérapeutiques sont explorées et de nouveaux médicaments sont mis sur le marché. La pression est triple :

- < Le développement de résistances du virus rend nécessaire de disposer de nouveaux produits,
- < Les effets indésirables des produits incitent à en trouver d'autres moins intolérables,
- < La concurrence entre industriels pour lesquels ces produits sont attractifs active la fièvre de la recherche.

Et puis la nécessité de combiner les produits a fait émerger des comprimés uniques combinant plusieurs antirétroviraux et même récemment l'association des industriels pour créer de tels médicaments. En voici une liste.

Fig. 45 Combinaisons à dose fixe

| NOM COMMERCIAL | DCI ADDITIONNÉS | INDUSTRIEL | AMM FRANCE |
|----------------|---|------------|------------|
| Combivir | zidovudine + lamivudine | GSK | 18/03/1998 |
| Trizivir | zidovudine + lamivudine + abacavir | GSK | 28/12/2000 |
| Kivexa | lamivudine + abacavir | GSK | 17/09/2004 |
| Truvada | tenofovirDF + emtricitabine | GILEAD | 21/02/2005 |
| Atripla | efavirenz + tenofovirDF + emtricitabine | BMS/GILEAD | 13/12/2007 |

6 pistes en développement

La recherche reste vive dans le domaine des antirétroviraux. De nombreuses équipes de recherche sont à l'œuvre, que ce soit sur la piste de nouvelles molécules appartenant aux anciennes ou aux nouvelles classes thérapeutiques. D'autre part, la recherche de solutions inédites n'a jamais cessé.

Il est toujours rassurant pour les séropositifs ayant une longue expérience des traitements de voir la liste des pistes explorées s'allonger. Mais il ne faut pas oublier que de nombreuses années sont nécessaires pour passer du laboratoire de recherche à la pharmacie en bas de chez soi. Et entre temps, un nombre considérable de ces pistes sont abandonnées parce qu'elles se révèlent infaisables, parce que les produits s'avèrent toxiques pour les organismes ou seulement intolérables à la dose nécessaire pour assurer leur efficacité. Mais parfois aussi, des pistes de recherche n'aboutissent pas pour des raisons de prix ou de rentabilité.

De nombreux nouveaux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse sont actuellement en cours d'étude clinique : apricitabine, amdoxovir, fosalvudine, elvucitabine, racivir sont leurs DCI. Des inhibiteurs non nucléosidiques sont également en cours de développement. Le plus avancé, en fin de développement est la rilpivirine développée par la firme Tibotec. Plusieurs anti-CCR5 sont également à l'étude ainsi que de nouveaux inhibiteurs d'intégrase.

Pour ce qui est du développement de pistes nouvelles, la recherche la plus avancée actuellement est celle d'un inhibiteur de maturation. Le bévirimat inventé par une petite firme américaine du Delaware : Panacos. Cette molécule agit au même stade que l'inhibiteur de protéase. Le rôle de la protéase est de découper les polyprotéines traduites du gène GAG afin de séparer les constituants de la matrice, de la capsid et de la nucléocapsid. L'inhibiteur de maturation est capable d'empêcher cette étape tout comme l'inhibiteur de protéase. Mais pour ce faire, il se fixe sur la polyprotéine GAG de telle sorte qu'elle empêche son découpage par la protéase.