

Face à la menace de mort que le SIDA plaçait au cœur de la sexualité, la peur n'a pas été si mauvaise conseillère : par la mobilisation qu'elle a suscitée, elle a favorisé la découverte de nouveaux traitements qui offrent aux séropositifs un avenir plus long. Mais elle a aussi engendré un « prêt-à-penser politiquement correct » dont nous ne parvenons plus à nous défaire, bien qu'il soit chaque jour davantage contredit par le progrès de nos connaissances.

Non, nous ne sommes pas tous égaux devant le risque d'attraper le virus : certains groupes sont dramatiquement touchés. Non, « l'effondrement des défenses immunitaires » ne suffit pas à entraîner l'apparition du SIDA.

Oui, les séropositifs sous traitement bien conduit ne transmettent plus le virus, même lors de rapports sexuels non protégés. Oui, un essai en cours ouvre la voie à un protocole allégé qui permet de réduire la fréquence du traitement à une prise par semaine avec, à la clé, un confort de vie pour les patients et des économies considérables pour nos systèmes de santé.

C'est peu de dire que ce livre, écrit par l'un des meilleurs spécialistes du sujet, renverse nos certitudes et bouleverse nos idées reçues. C'est toutes nos représentations de la pandémie qu'il nous faut réviser. À quand un « Grenelle du SIDA » ?

Jacques Leibowitch, médecin, chercheur, enseignant à l'hôpital Raymond-Poincaré et son équipe ont fait progresser la recherche, notamment dans trois domaines, en balisant la piste du « rétrovirus exotique » qui conduira à la découverte de l'agent du SIDA (1982-1983); en mesurant les niveaux de reproduction du virus chez le patient traité (1987-1989); en obtenant le blocage effectif de cette reproduction, grâce aux premières trithérapies dont ils furent les pionniers (1994-1996).

© MedicalRF.com/Corbis
www.plon.fr

978-2-259-20759-1
xx €
Prix France TTC



Pour en finir avec le SIDA



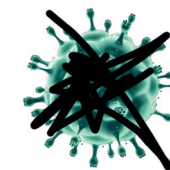
JACQUES LEIBOWITCH



PLON

JACQUES
LEIBOWITCH

Pour en finir avec le SIDA



PLON

Comprendre la vie et ou comprendre les maladies.
Avec petit retour sur l'histoire de la recherche sur le sida en France.

L'histoire française de la recherche sur le SIDA commencée en 1981-1982, s'écrie encore tous les jours et certains des acteurs du départ y participent encore.

Parmi eux, un chercheur immunologiste et clinicien toujours inconnu du grand public et souvent oublié des grandes commissions scientifiques sur le sida, a initié de nombreuses étapes essentielles de cette histoire et continue ce jour à le faire, il s'agit du professeur Jacques Leibowitch, qui en 1980 fut isolé de en tant qu'immunologiste à l'hôpital de Garches spécialisé en grands traumatismes corporels, ce qui ne le destine guère à s'engager dans les pathologies infectieuses et celle du sida.

En 1979, il fut intrigué par un jeune Portugais atteint d'un grave déficit immunitaire et comme son confrère Willy Rozenbaum avec d'autres malades, relia ces cas énigmatiques à la description établie aux États-Unis du nouveau syndrome d'immunodéficience acquise (sida). Mais, alors qu'à cette époque l'origine de cette déficience immunitaire était recherchée dans l'utilisation de substances de stimulation sexuelle (poppers) ou dans la présence de virus déjà connu, Jacques Leibowitch va s'engager avec sa fougue habituelle vers l'hypothèse d'un virus inconnu, de type rétrovirus, semblable peut-être au premier rétrovirus pathogène humain, isolé depuis peu par le Professeur Robert Gallo aux États-Unis. Il va essayer de convaincre les quelques virologistes français spécialisés dans ce type de virus, mais sans grand succès, finalement par un concours de circonstances et de voisinage il arrive à l' Institut Pasteur Production qui vient en première mondiale de commercialiser le premier vaccin contre l'hépatite B.

Ces responsables voient dans l'hypothèse rétrovirale de Jacques Leibowitch beaucoup de pertinence, mais en même temps un risque potentiel pour la sécurité de leur vaccin bien que chaque prélèvement de sang servant à la préparation du vaccin soit d'abord testé individuellement et avant tout mélange vis-à-vis de contaminations virales potentielles y compris rétrovirale, grâce à un test utilisé à l'époque pouvant signer la présence d'un rétrovirus ; l'intérêt qu'ils portent à cette hypothèse va les conduire à faciliter le contact entre Jacques Leibowitch et Robert Gallo reconnu alors comme la référence en rétrovirus, et à intervenir auprès de l'équipe de Luc Montagnier, comme il le rappelle souvent, en les invitant à s'intéresser à cette nouvelle pathologie et à l'hypothèse rétrovirale de Jacques Leibowitch.

Jacques Leibowitch et Willy Rozenbaum depuis février 1982 créent un groupe informel de cliniciens puis immunologistes et virologues autour de cette nouvelle maladie, ce qui conduira ce groupe, à proposer un prélèvement d'un malade au professeur Luc Montagnier et de là va naître la découverte de l' Institut Pasteur. Il faut retenir de cette époque essentielle que c'est bien l'hypothèse initiale de Jacques Leibowitch, celle d'une origine rétrovirale, qui a guidé et orienté cette recherche virale et s'est trouvé confirmée par l'équipe pasteurienne...

Arrivent les premières molécules de chimiothérapie pour le traitement des malades atteints du sida. Très rapidement l'équipe Mathez-Leibowitch met au point le premier test qui permet de quantifier la présence de virus et suivre ainsi l'action de la chimiothérapie. Cette équipe démontre rapidement que mono puis bithérapie ne contrôlent pas la maladie. Dès l'apparition d'une possibilité de trithérapie Jacques Leibowitch obtient du ministère de la santé, l'autorisation de mise en place d'un premier essai de trithérapie et cela hors la grande commission sida. Les résultats seront présentés en janvier 1996, montrant l'intérêt de cette triple association qui s'imposera rapidement comme obligatoire.

Aujourd'hui, Jacques Leibowitch (février 2010), après ses observations concernant 48 malades suivis sur plus de trois ans propose que le traitement de trithérapies puisse se faire en administrations espacées dès la rémission de la charge virale et non tous les jours ce qui est un grand confort pour les malades et représente une économie plus que substantielle pour la collectivité.

Paul Prunet, ancien directeur scientifique de l' Institut Pasteur Production

1) un rétrovirus pour le SIDA, 1982:

: « {avec} *Jean Claude Chermann et Françoise Barré Sinoussi*, {nous étions} à la recherche d'un rétrovirus de type HTLV {comme} *Jacques Leibowitch* nous l'avait proposé en premier ... encouragés en outre par la direction d'Institut Pasteur Production ... »... Paul Prunet, directeur d'IPP, - sensibilisé par Jacques Leibowitch à l'hypothèse du rétrovirus avait, à la suite de cette information (novembre 1982) demandé à « *Luc Montagnier et son équipe de rechercher le rétrovirus HTLV dans les plasmas utilisés pour la fabrication du vaccin anti hépatite B...* »

(Lettre du Professeur Luc Montagnier, chef de l'unité d' oncologie virale à l'institut Pasteur, à *Nature Medicine*, 2003, n° 9, page 1235 ; vidéo-discours de Luc Montagnier aux Nobel, Stockholm, Décembre 2008 ; Laurence Lacour, *Le Chant Sacré*, 2008, éditions Stock , Paris)

2) Mesures de la charge virale (a), et premières Trithérapies (b), deux "premières" à l'hôpital Raymond-Poincaré

Dans la décennie 1984-1994, les antiviraux disponibles étaient administrés un à un (mono thérapies), ou deux à deux (bi thérapies). Impossible dans ces conditions d'interrompre complètement la reproduction du VIH chez le patient, d'où des centaines de milliers de victimes dans les pays où les antiviraux étaient pourtant accessibles.

(a) Le faible impact des médicaments anti VIH avait été corroborée par des mesures directes des **Quantités de VIH** chez ses porteurs; la technique de mesure - rare - fût mise au point à Garches par les docteurs D. Mathez et J. Leibowitch à partir de 1986 ; elle permettait de dénombrer précisément - en cultivant les cellules des patients, au laboratoire - la fréquence des **cellules infectieuses VIH+ du sang** ; présentation des premiers résultats de ces études sur invitation au *Colloque des Cent Gardes*, Institut Pasteur, Marnes La Coquette, **octobre 1989** :

Treatment against HIV-related diseases may be evaluated by quantitative viral end-point (*évaluation des traitements anti HIV par titrage viral*).

Où l'AZT en mono thérapie montrait ses faiblesses : diminution durant quelques semaines, sans l'effacer, de la charge infectieuse HIV. La validation de la technique suivra en mars 1990 par une publication à la revue *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*

Pour ses contributions à la connaissance du SIDA et de son virus, le Dr Jacques Leibowitch sera promu **Chevalier dans l'ordre de la Légion d'Honneur en Avril 1993**

(b) Premières trithérapies (1994-95, 94-96) : trois produits **AZT + 3TC + DDI** - peu efficaces contre le virus quand administrés un à un, ou deux à deux - **bloque effectivement** la reproduction du virus. Et **les taux de charge infectieuse HIV passent sous le seuil de détection et pour la première fois** chez quelques patients soumis à cette tri-thérapie, première dans le monde.

Montage ensuite et conduite de l'**Essai clinique Stalingrad (94-96)**, avec le soutien actif du **Ministre de la Santé Douste Blazy**; c'est le premier essai clinique **en Europe** d'une **autre trithérapie** impactant de façon parfois optimale - chez une dizaine de patients - la reproduction du virus (**Dr G. Pialoux**, pour la revue *TRANSCRIPTASE*, février-mars 1996), Publication des résultats à *Antiviral Therapy* 1997 ;2(3):175-83.

Et l'espérance de vie des patients dont le VIH était ainsi contrôlé s'allongea radicalement.



SIGNATURE LE 18 OCTOBRE DU PR. JACQUES LEIBOWITCH DE SON LIVRE « POUR EN FINIR AVEC LE SIDA »

À PARTIR DE 16 HEURES



Des médicaments anti-VIH pris quatre jours sur sept peuvent-ils rester efficaces chez une personne dont la réplication du virus est contrôlée depuis plusieurs mois ? Pour poser cette question iconoclaste, sans doute fallait-il un homme qui le soit tout autant : Jacques Leibowitch, 70 ans et jeune retraité, a longtemps été maître de conférence praticien hospitalier à l'Université Versailles Saint-Quentin, et reste médecin vacataire de l'hôpital Raymond Poincaré.

EDITIONS PLON, PARIS, OCTOBRE 2011

SIKI DE SOMALIE - 30, rue Jacob - 75006 Paris

ANNEXE I BIOLOGIE

Réfections du 01 09 10

Le virus HIV est un rétrovirus ARN

15 ans avant l'émergence du SIDA, la biologie moléculaire considérait l'ADN comme la structure mère, seule capable de donner naissance à un autre matériel génétique, et notamment l'ARN . La vectorisation *transcription d'ADN* → *ARN* était alors la norme biochimique reconnue chez les êtres vivants. Temin et Baltimore, deux biochimistes américains, ont reçu en 1969 un prix Nobel pour leur découverte du phénomène dit de **RE**verse **TR**anscription. Ce disant, ils avaient inscrit **RE** pour signifier **RE**verse (= à l'envers), et **TR** pour dire **TR**anscriptase – désignant l'enzyme virale qui permet le recopiage renversé de l'ARN en ADN. En recopiant son matériel génétique ARN de l'ARN en version ADN, le virus du SIDA fut dit *rétrovirus* parce qu'opérant ce cheminement génétique inverse (*reverse* en anglais). Dans **RETRO**, (sans accent aigu sur le E, s'il vous plaît), Rétro en français, appelle en anglais *rétrograde* = à l'envers = *archaïque*... Le **O** de la fin est là pour l'assonance. Epissage de lettres et jeux de sigles pour biologistes...

Reproduction du VIH

L'ADN pro HIV, recopié à partir de l'ARN HIV par l'enzyme *reverse transcriptase* – en français, *transcriptase inverse* - du VIH pourra, si l'ambiance biochimique dans la cellule y est propice, être retranscrit en ARN HIV. Le virion HIV est aussi fait de protéines, d'avantage en terme de masse organique que de matériel génétique, ARN ou ADN. Les virions sont constitués de protéines, et notamment l'enveloppe qui les enrobe. Le lymphocyte CD4 infecté est le producteur obligé des protéines HIV ; il les reproduit *de novo*, mais pas à partir de rien : la cellule utilise des amino acides précurseurs - le lymphocyte les acquiert du dehors, et les redistribue au dedans. Avec les amino acides, le lymphocyte TCD4+ HIV+ construit des protéines HIV sur ses métiers à filer. Le filage de protéine dans une cellule consiste à fixer à la queue leu leu des acides aminés dans un ordre spécifié par l'ARN - ici l'ARN HIV. L'ARN est une molécule faite de perles de nucléotides enfilées en séries caractéristiques. L'ARN HIV, c'est un patron au sens textile, et sur son ventre codé se déroulera la fabrication des protéines HIV, en forme de rubans à recouper. L'ARN déploie son patron sur une ligne de montage-assemblage faite de *ribosomes*, où s'accomplit le couturage des acides aminés entre eux, de l'un à l'autre,. Le lymphocyte CD4 dans lequel le matériel HIV - protéines ADN et ARN HIV - se reproduit, offre sa logistique, ses ribosomes, son énergie, de façon à ce que la machine à faire de la protéine HIV tourne. Pour livrer en quantités son produit fini HIV, il vaut mieux que la machine cellulaire à tisser tourne *full speed* plutôt qu'au ralenti comme elle le fait dans une cellule *au repos* = *quiescente* . Une cellule CD4 nourrie de briquettes organiques précurseurs (amino-acides), bien excitée par les apports de ressources qu'elle reçoit de son alentour, est mieux à même de produire des virions HIV que sa voisine CD4 à la sieste (une cellule vivante ne dort en réalité jamais que d'un oeil, - tournant sur des braquets différents - par dessous l'assoupissement apparent).

les voies cardinales de l'externalisation du virus HIV via les sécrétions muqueuses Sperme et liquide pré spermatique chez l'homme, sécrétions cervico-vaginales chez la femme, sécrétions ano-rectales et oro-pharyngées chez tous, les voies de sortie du virus sont inégalement impliquées dans la transmission du HIV, du porteur infecté au partenaire. Dans ces fluides, le virus se présentent sous forme de *virions fraîchement excrétés* par les cellules productrices de virus, et de *cellules potentiellement infectieuses* = il s'agit de *lymphocytes CD4* porteurs de génome HIV le plus souvent *latent* dont une petite fraction seulement est potentiellement *réveillable* de son état de quiescence. La cellule CD4 infectée quiescente, quand elle est stimulée par des apports *ad hoc*, peut devenir productrice de particules infectieuses fraîches. Les

ANNEXE I BIOLOGIE

Réfections du 01 09 10

lymphocytes CD4 porteur de génomes HIV capables de ces réveils infectieux sont en principe en nombre si faible, si difficile en réalité à mesurer directement, que l'on a eu tendance à sous-estimer leur importance dans la contamination par échanges sexuels ; on a privilégié au contraire les virions libres, excrétés tels dans les liquides corporels concernés. Cette vision n'est celle des meilleurs experts en la matière, les plus affûté(e)s soulignant au contraire le rôle quasi exclusif dans la transmission du virus HIV par voie muqueuse des lymphocytes TCD4+ infectés. Ils appuient leur thèse sur des systèmes expérimentaux reconstruisant en laboratoire une muqueuse humanoïde par assemblage un à un de ses composants unitaires - le modèle représente ce qui se passe *in vivo* sans doute autrement mieux que les systèmes dits de référence - où des lymphocytes TCD4+, hyper excités et nombreux, sont directement exposés à des fluides contenant des suspensions de virions HIV. On est là en effet à mille lieues de ce qui se passe *in situ* dans la muqueuse génitale. Et les virions libres HIV+ pénètrent mal, et ne passent qu'ultra lentement au travers des muqueuses recomposées au laboratoire, au contraire des lymphocytes TCD4+ infectées qui, dans ce modèle, constituent le matériel infectant privilégié.

Contamination d'un lymphocyte TCD4+ vierge par un autre, HIV+

Une cellule TCD4+ dans laquelle le VIH est cours de reproduction rencontre un lymphocyte homologue vierge : la cellule infectée s'y colle via deux rubans de protéine en forme de scratch disposés en surface à la membrane de tout lymphocyte TCD4+. Les motifs accrocheurs correspondants sont disposés à la surface du matériel HIV+, sur son enveloppe. Les membranes des deux cellules rapprochées de cette façon s'entrouvrent dit-on, laissant l'acide nucléique ARN HIV de l'une (infectée) pénétrer l'autre (contaminée à son tour). Et l'ARN viral introduit sera recopié en ADN proviral HIV, si ...

Le lymphocyte activé offre les conditions biochimiques indispensables à la reproduction optimale du VIH dans sa cellule-hôte principale

La série des opérations biochimiques nécessaires à la reproduction du HIV dans une cellule TCD4+ peut capoter à divers moments du processus amorcé. HIV peut bien réussir l'abordage d'un lymphocyte, encore faut-il pour qu'il en ressorte - à la pointe de son enveloppe - que dans la cellule-mère, l'appareil de reproduction des acides nucléiques et protéines soit à la hauteur physico chimique qu'il faut. HIV se reproduit d'autant mieux dans une cellule T CD4+ que celle-ci, sous l'influence de sollicitations extérieures à elle-même, se trouve dans les états d'excitation biochimique de l'*activation cellulaire*. Une famille de protéines récepteurs permet au lymphocyte TCD4+ de gober dans le milieu les éléments nutritifs qu'il lui faut. Ces *facteurs de croissance* extérieur à lui sont fabriqués dans l'organisme : parmi eux, une large collection de protéines regroupées sous le terme générique de *chemokines* ou *chimiokines*, parce qu'elles sont capables de *mobiliser* une cellule (*kinein* = la chose qui fait *bouger*) ... Ce sont de petites protéines nutritives dotées du pouvoir d'hérissier en un éclair de temps le pelage feuillu du lymphocyte le plus au calme, avant de le décoiffer brutalement. Le lymphocyte tout ébouriffé, « activé » disent les biologistes, est pris de mouvements biochimiques internes tels qu'il mobilise les briques et broques biochimiques nécessaires à la reproduction de VIH. Les chémokines ont donc la force et la vertu de philtres excitants, capable de stimuler les performances biochimiques de la cellule qu'elles ont excitée au point de les faire « courir ».

Les virions HIV prennent le « masque biochimique » d'agents nutritifs de la cellule

ANNEXE I BIOLOGIE

Réfections du 01 09 10

Dans les protéines qui enrobent les virions HIV, on retrouve en 3 dimensions la structure de certaines chemokines. De là, on peut imaginer par ce biais les effets excitants que pourraient avoir sur le lymphocyte TCD4+ des masses de virions extérieur à lui.

La cellule fournit la matière organique dont le virus a besoin pour se recopier, qu'elle le veuille ou non. Que ce matériel ne soit pas suffisamment disponible, et le train de la reproduction s'arrêtera, et de fait, elle rate souvent au final. Ce ratage pourrait être le corollaire de la rareté des lymphocytes TCD4+ HIV+ proprement infectieux.

Etrangement, seul un tout petit nombre de lymphocytes HIV+ joue le rôle de niche effective pour le virus, et lui offre les moyens de se reproduire comme matériel infectant complet : à peine un lymphocyte TCD4+ pour 1000 dans les conditions croisières de l'infection établie ou chronique, exceptionnellement plus de 1 pour 100 au stade de SIDA ou, surtout, pendant la phase de primo-infection. Gardons à l'esprit cette difficulté apparente faite au VIH quand il s'agit de se reproduire, non pas *in vitro* dans les conditions artificielles de la culture de lymphocytes en laboratoire, mais *in vivo* : est ce cette "propriété" qui peut faire avorter le démarrage de l'infection quand trop peu de matériel infectant se trouve déposé sur une muqueuse réceptive ? Ou encore le retard à la reprise de sa reproduction lorsqu'on interrompt durant quelques jours le traitement antiviral – sans que le taux de VIH ne reparte à la hausse « aussi sec » pour autant ? On peut imaginer que le processus de fabrication HIV s'essouffle, qu'il subit des ratés, et s'éteindre finalement, avant d'avoir installé une base cellulaire assez large, dans un nombre suffisant de lymphocytes TCD4+ « en forme » pour soutenir la propagation du virus aux lymphocytes du coin. HIV ne se reproduit complètement que s'il trouve les conditions nécessaires dans la cellule-hôte. Tous les lymphocytes TCD4+ sur ce point ne sont pas identiques, tous ne sont pas dans l'état d'activation qui les rendraient fécondes, capables de dégorger des produits HIV fraîchement moulinsés.

Comment les maladies vénériennes pourraient "nourrir" le VIH

Une mouche vénérienne avec ses microbes, c'est un flux local, une livraison d'acides aminés fournis à la muqueuse et à ses constituants cellulaires, une source supplémentaire de fumets protéiques. Une "bonne infection" vénérienne - ou pire, plusieurs infections vénériennes simultanées - font produire dans le tissu atteint des soupes organiques qui soutiennent les activités de production dans les lymphocytes activés. Les lymphocytes, répétons le, se comportent un tant soit peu eux aussi comme des charognards ambulants – moins que ne le sont il est vrai les macrophages. Avec leurs dandinements ultra lents, ils se projettent sur les foyers infectieux, comme pour rejoindre une bacchanale. Et sonner le réveil des moulins à produire du *VIH localement*, dans les cellules CD4+ VIH+. De fait, une infection focale, localisée à la tuyauterie génitale - par des chlamydia, gonocoques, entérocoques, colibacilles et autres germes - c'est une occasion d'affluence pour les cellules en maraude - macrophages, globules blancs neutrophiles, cellules dendritiques, lymphocytes CD4+. Toute infection microbienne comporte un minimum d'inflammation dans le foyer infecté et ses alentours. Traduite en termes charnels, l'inflammation représente un minimum de goulasch de cytokines chimiokines supplémentaire, susceptible d'allumer l'appétit des cellules sur zone. Avec leur côté nourricier, les soupes organiques d'une inflammation favorisent les productions organiques des cellules dont elles sollicitent les performances : dans ce contexte « nutritif », on s'attend à ce que les lymphocytes CD4+, HIV+ , disposant de ressources nouvelles, augmentent leurs productions de

ANNEXE I BIOLOGIE

Réfections du 01 09 10

VIH. Et l'infection génitale entraînera un surplus de virus dans la muqueuses enflammée, ce que les comptages de particules HIV+ dans ces conditions ont pu vérifier.

LES MUQUEUSES CONTAMINABLES ET LEUR VULNERABILITE

Vagin et col de l'utérus, pénis - gland, prépuce, frein, méat urétral, sillon balanopréputial - canal anal, ampoule rectale, bouche - langue, face interne des joues, lèvres, amygdales, paroi pharyngée : toutes ces zones sont des entrées muqueuses possibles pour le virus HIV. Les conduits génitaux, tout comme les cavités naturelles du corps sont bordés sur leur coté intérieur par des *muqueuses* propres à chaque type d'enclos ou de tuyau. Une muqueuse est faite d'un assemblage de cellules dispersées dans un tissu lâche - dit *conjonctif* parce qu'il maintient en place les cellules dont il se compose, au moyen de fixateurs organiques comme le *collagène*, ou l'*élastine*. Ces cordages ultra microscopiques - faits de protéines *glycosylées* (sucrées) - confèrent à chaque muqueuse sa fermeté propre, son rebondi particulier. Les muqueuses sont enduites en surface de *mucosités* en provenance des profondeurs. L'ambiance en surface est toujours humide - par définition - plus ou moins selon les circonstances –

sexuées, par exemple. Sur son versant externe, proche de la lumière, la muqueuse se densifie pour prendre une texture distinguée dite *épithélium*, du grec *epi* = au dessus, et *thêlê* = *mamelon* (par rapprochement avec la pellicule organique qui recouvre le mamelon). L'épithélium bordant la surface muqueuse sur son versant extérieur est fait d'une ou de *plusieurs* assises de cellules juxtaposées, bien alignées en apparence. Les forces jointives entre cellules *épithéliales* ont paru assez fortes pour que les anatomistes classiques imaginent pour l'épithélium la fonction d'un *revêtement protecteur*, première barrière physique en effet entre le dehors et nos dedans.

Vagin, gland, cavité orale, canal anal sont coiffés d'un même type d'épithélium : les couches de cellules qui enveloppent leurs muqueuses se superposent en strates, les unes sur les autres. Le coté pluriel de l'assise cellulaire épithéliale lui vaut généralement la réputation de solidité au moins relative, comme de relative imperméabilité vis à vis des miasmes et des virus qui viendraient du dehors. Moins vulnérables à cette pénétration que la muqueuse du bas rectum - c'est dit - ou encore celle du col de l'utérus, *fermée* par une seule rangée de cellules épithéliales jointives. Le coté *unicellulaire* de cette assise épithéliale aura alimenté les fantasmes – les anatomistes n'en sont pas dénués. Ils auront « contaminé » l'esprit littéral des investigateurs qui auront cherché à empêcher que le virus n'entre en contact avec le col de l'utérus - et pas le vagin - par protection imperméable. En vain ! Les taux d'infection VIH, chez les femmes au col utérin dûment protégé par un système de recouvrement sûr, n'ont pas été différents. Le virus HIV aura trouvé son chemin au travers de l'épithélium *multicouche* qui enveloppe la muqueuse vaginale de strates en forme de pavés.

On imagine l'épithélium comme une pièce de maçonnerie lisse et d'un seul tenant où pas une tuile ne dépasserait la cellule voisine. Cette représentation est loin de la réalité corporelle. Nos muqueuses sexuelles ordinaires sont coiffées d'un épithélium en forme de *cloison hétérogène*, faite de bardeaux alignés de guingois, parcourue de craquelures et d'interstices par lesquels les cellules *ramasseuses* poussent leurs pointes en forme de *dendrites*. Avec leurs micro filaments fait de cytoplasme qui se prolonge en autant de tentacules vermiculaires, les dendritiques passent entre les tuiles et les pavés de l'épithélium. Et leurs pointes agitées de mouvements

reptatoires les font ressembler aux queues de serpents qui ,dans le film *Rosemary's baby* , s'agitent au travers du mur ...de quoi effrayer les phobiques, pour sûr !

Avec son positionnement "stratégique" à l'interface dehors-dedans, on prête volontiers à l'épithélium le rôle de premier rempart de la forteresse intérieure, gardien de ce que l'on se représente comme une *barrière* qui assurerait par sa continuité la privauté de nos intérieurs vis-à-vis de l'extérieur. S'agissant d'une infection mortelle, l'idée de l'intégrité corporelle, liée à fermeté impavide de la *barrière épithéliale* , aura déteint sur les esprits phobiques, et alimenté le mythe des *effractions traumatiques*, enfonçant le soi disant mur épithélial comme la condition violente et nécessaire de l'installation du virus mortel. Cette thaumaturgie fumeuse a particulièrement fleuri autour de l'effondrement de la paroi rectale, brutalisée par un pénis sodomique ! La muqueuse ano-rectale est populairement décrite - cf Wikipédia mais pas seulement - comme l'archétype de la chose gracile - recouverte d'une seule couche de cellules épithéliales - en imminence de se rompre incessamment la tenture ! L'intromission pénienne et ses saccades seraient facteur de refentes d'une paroi rectale toute en finesse, vue la couche solitaire de cellules épithéliales pour la *tenir* ! Soixante quinze années d'exonérations quasi quotidiennes, et plus, faites de matières pas toujours si "caressantes", passant par le fragile de l'ampoule et du canal anal..., et l'on peut s'interroger sur ce pénis hard et méchant, dans la version : les contes de Sodome !

L'écosystème intestinal, site de nidation privilégiée et de transit des lymphocytes

La raison biologique de la cohabitation lymphocytes tractus intestinal, on l'a dit, est écologiquement évidente : les lymphocytes comptent parmi les cellules unitaires mobiles, mobilisables en presque tout lieux de l'organisme pourvu qu'on les convoque sur zones. Ce qui les attire, ce sont les surplus alimentaires que représentent pour eux les produits organiques - solides et fluides, particuliers ou solubles. Dans les parois du tube digestif, on le conçoit, la convocation est imminente, physiologique. Protéines lipides sucres, sont apportés par l'alimentation, mais aussi produits par les symbiotes microbiens qui nichent à la surface de nos intestins. La flore intestinale qui se nourrit en partie de nos ingestions alimentaires fournit une manne de matières organiques susceptibles de nourrir les bans lymphocytaires intestinaux ...Flore intestinale et vitalité prolifique des populations lymphocytaires intestines, reliées par des chaînes alimentaires, communauté ou mutualité trophique entre des éléments vivants reliés entre eux par des chaînes alimentaires, ainsi va l'écosystème intestinal.

En dehors du tube digestif, les lymphocytes sont en nombre dans les parois des voies respiratoires : les lymphocytes, de toute évidence, se montrent là où l'organisme est en interface avec le monde extérieur. Non pas « pour nous défendre » comme le veut la théorie phobique immunitaire, mais pour se nourrir. En prélevant leurs ressources nutritives sur les chaînes alimentaires qui structurent l'écosystème local, les lymphocytes peuvent en modifier l'équilibre, avec pour effet collatéral plausible, de nuire à la reproduction d'agents pathogènes présents sur zone, pour autant que ceux-ci dépendent pour leur reproduction de ces mêmes chaînes alimentaires. En bref, l'action éventuellement défensive immunitaire des lymphocytes ne seraient alors que la conséquence indirecte de leur boulimie ordinaire !

Dans la muqueuse bordant le sac vaginal, les lymphocytes CD4+ ne sont pas des convives habituels. Hors inflammation ou infection génitale, l'histologie du vagin, des millions de fois exécutée après un prélèvement de muqueuse par le gynécologue, ne montre guère que 3 ou 4

**ANNEXE I
BIOLOGIE****Réfections du 01 09 10**

lymphocytes TCD4+ par ci par là, plus quelques cellules dendritiques capables de ramasser et faire passer le virus depuis la surface jusqu'à la profondeur du vagin. Le vagin normal n'est pas un site de nidation ordinaire pour le peuple migrateur des globules blancs, sans doute parce qu'ils n'y trouvent pas suffisamment de nutriments. Pour qu'on les y retrouve, les lymphocytes auront dû quitter le vivier des aires lymphoïdes de pacage, devenir des années durant des cellules volantes, tournant et retournant dans le flot sanguin, sans destination ni fonction apparente, tel le capitaine fantôme du vaisseau hollandais. Jusqu'à rencontrer les conditions de leur extraction du flux sanguin, et leur passage au travers de la paroi des petits vaisseaux en direction d'un tissu enflammé ou infecté. Moyennant quoi, pour que le sac vaginal devienne un lieu de villégiature pour lymphocytes (TCD4+), il y faut du monde vénérien, du microbe en plus pour les attirer et les nourrir. De façon à vrai dire surprenante, on voit bien la différence entre un vagin aux parois plates et « calmes » d'une muqueuse féminine à l'heure de l'insémination artificielle - sous la responsabilité déontologique du gynécologue - et la paroi d'un vagin aux prises avec une inflammation ou une infection vénérienne, où lymphocytes et cellules dendritiques sont là, en grands nombres. Une inflammation, une infection, l'inflammation autour d'une infection, voilà qui attire les lymphocytes tels les fourmis sur un morceau de sucre... D'où l'inférence élémentaire : si vous introduisez du virus HIV en plus là où des lymphocytes CD4 prolifèrent du fait d'une infection locale, vous augmentez ses chances de s'installer.

ANNEXE II

Comment la course à la paternité pour la découverte du rétrovirus du SIDA contribua à fermer le ban sur la construction *SIDA = lymphocytes TCD4+ en moins*

I. Des maladies nouvelles par leur conjonction, et l'absence de passé médical des personnes atteintes

L'Histoire officielle aura choisi de donner la primeur de la notation *épidémie* au bulletin hebdomadaire des CDC (*Centers for Diseases Control*) le *Morbidity Mortality Weekly Report*, édité à Atlanta, Géorgie. Le premier insert est du 8 juin 1981 : *entre octobre 1980 et Mai 1981, 5 jeunes homosexuels ont été traités à Los Angeles pour une pneumonie à Pneumocystis carinii, une maladie qui n'affecte autrement que des patients sévèrement immuno-déprimés ...* Suivent en Aout 1981 *26 cas de Sarcome de Kaposi et 15 autres de pneumonie à pneumocystis carinii, chez des homosexuels auparavant en bonne santé 70 cas additionnels de ce type depuis le 3 juillet, chez des personnes âgées de 25-49 ans, sans maladie prédisposante ... 94 % sont homosexuels ou bi-sexuels.*

Décembre 1981, contre-champs sur 2 autres revues de médecine - à très grand tirage international cette fois, *The Lancet* (Londres), *The New England Journal of Medicine* (Boston). Cinq articles publiés simultanément rapportent : *11 cas de pneumocystose pulmonaire acquises entre 1979 et 1981 chez des hommes jeunes, 6 drogués, 5 homosexuels ... Dans le sang des patients, baisse des lymphocyte de la classe des lymphocytes T ; la réaction de ces lymphocytes aux stimulations (au laboratoire) sont déprimées ... Un état d'immuno-déficiences avec baisse des lymphocytes T fait suspecter ...chez les homosexuelsune génèse pathologique de type immunodéficiences Les contacts sexuels avec les malades ne sont pas directement la cause de l'immuno-déficiences observée, mais marquent un certain style de vie...*

Homosexuels (« H1 »), Héroïnomanes (« H2 »), sans antécédents pathologiques notables...l'épidémie s'ouvrait en occident sur une porte étroite. Les maladies index (infections à microbes et virus opportunistes, sarcomes de Kaposi) en donnaient la définition clinique, élargie en 1992 pour englober les lymphocytes TCD4+ du sang en nombres inférieurs à 200 par μ L. Le terme AIDS fait son apparition au MMWR fin 1982 - portant ses assonances compassionnelles - à l'Aide.... Suivi de peu en France de sa traduction linéaire : SIDA, vide de toute résonance.

II. Une constellation de maladies connues, sans antécédents référents

Kaposi, infections opportunistes n'étaient pas des maladies nouvelles en 1981. La nouveauté tenait à leur apparition chez de jeunes gens sans passé médical. De vrai, et de mémoire de médecins formés dans les années 1960-1980, on n'avait jamais vu ça. Un témoignage en ce sens, pour l'Histoire : en 1979 les immunologistes de l'Assistance Publique de Paris avaient été conviés tour à tour au chevet de cet ancien marin portugais qui se mourait à l'hôpital Claude Bernard¹ d'une maladie bizarre, inaugurée en 1973 par une *pneumonie à Pneumocystis* ; la pneumonie avait été suivie d'une *infection douloureuse de l'œsophage* - par levure opportuniste (*candida albicans*) -, puis d'une *toxoplasmose cérébrale*, puis de *verruques multiples* dues au *papilloma virus*. L'ensemble clinique était assez inaccoutumé pour que les médecins en charge de Mr F aient appelés à conseil consultants après consultants ... Chauffeur de taxi parisien avant sa maladie, le patient avait fait son temps militaire en Angola, puis au Mozambique, au début des années 1970, et l'un des spécialistes consultés annotera l'observation : *a dû contracter en Afrique une inconnue ici !* La valeur du témoignage est dans la congrégation des spécialistes et dans leur étonnement. Pour dire que les docteurs des années 1960-80 n'auraient pas pu "rater" des malades de ce type, s'il en avait été avant 1980. Pas plus que leurs maîtres en pathologie infectieuse, formés dans les années 1940-60, souvent d'anciens médecins militaires qui avaient exercé leur art en Afrique ouest-équatoriale dans les années *coloniales*. L'auteur se souvient d'avoir argumenté dans ce même hôpital - en 1967- le cas inhabituel d'un homme atteint de *méningite à cryptocoque* de source mystérieuse - l'infection des méninges est due à *cryptococcus neoformans*, une levure reconnue aujourd'hui comme un traceur microbiologique de SIDA avéré. Depuis l'exhumation des cas de méningites de ce type, dans le bassin du Congo (belge), dans les années 1955-1960, la datation *clinique* de l'émergence du SIDA maladie s'est vue affirmée.

III. L'agent du SIDA est un virus, seulement ça, et déjà beaucoup trop

Juillet 1982, premiers cas de SIDA chez des hémophiles (« H 3 »). Ils ont reçu par voie intraveineuse des fractions coagulantes - extraites du sang de milliers de donneurs anonymes. Au terme de leur préparation industrielle, les extraits coagulants sont passés sur des filtres en plastique dont les pores sont assez fins (0.2 microns) pour retenir - et filtrer - cellules et bactéries. Les virus, de taille ultramicroscopique (à peine une centaine d'Angströms), traversent sans retenue ces filtres micropores. *Ultrafiltrable*, ce trait valait

¹ L'hôpital Claude Bernard avait été construit à la périphérie de Paris porte de la Villette, dans les années 30, à l'instar d'autres hôpitaux de type « colonial », au Cambodge, en Algérie, en Afrique.

à l'agent du SIDA des hémophiles le trait d'un *virus*, sans plus d'ambiguïté (juillet 1982). Restait à trouver LE virus en question, sans retard, au risque de propager le SIDA via les dérivés de sang humain à usage thérapeutique. Tout le système de la transfusion sanguine monterait sur la sellette si, d'urgence civile – avant que pénale – on n'identifiait pas le virus en cause, pour *produire les moyens techniques de sa* détection dans les dons de sang, et écarter du circuit médico-biologique les produits contaminés – *hautement contaminants*, comme on le sut dès l'hiver 1984.

IV. Un virus *CD4 lymphotrope*...

Dans le sang des patients atteints du SIDA, *une* anomalie biologique accrochait particulièrement l'attention : l'effondrement des globules blancs (lymphocytes) portant l'enseigne de la protéine *CD4*. Le virus recherché démontrait par là des relations d'affinité, fusse pour lui faire des misères, avec la *classe CD4+ des lymphocytes T*, un ensemble identifiable comme tel depuis très peu (1978-79). Trente années et des millions de dosages plus tard, le stigmaté *lymphocytes TCD4+ du sang effondrés* ...n'a à peu près jamais été vu en médecine, hors infection HIV.

V. Caraïbes, Afrique Ouest Equatoriale...*Un Virus Etrange Venu d'Ailleurs*

Le virus recherché devait avoir été fraîchement introduit dans le monde occidental, en passant sinon en provenance d'Afrique : dans les années 1970-1980, les services de pathologies infectieuses, à Paris et à Bruxelles, avaient accueilli des patients, africains ou européens, hommes et femmes – adieu à la « question » homosexuelle – résidentes et résidents d'Afrique ouest équatoriale francophone, ayant souffert d'infections opportunistes graves en série (cf., Mr F..., le patient n° 1 en France, de nationalité portugaise). Pour un externe en médecine de première ou deuxième année, le rapprochement avec les cas rapportés au MMWR, au *Lancet*, au *New England Journal*, était une évidence. Médecins belges et français avaient mis le doigt dès 1982 sur le foyer SIDA en région sub-saharienne, conférant sa dimension à ce qui décidément prenait l'allure géographique d'une épidémie mondiale. Et si rien à l'époque ne permettait de placer *l'origine du SIDA en Afrique*, les malades en provenance du Zaïre et des pays alentours, joints à ceux d'Haïti (« H 4 » du *syndrome des 4 H*), donnaient leur marque d'*exotisme* au virus qui restait à découvrir.

VI. *CD4 lymphotrope des tropiques* : seul un rétrovirus...

Retrovirus (sans accent en anglais, rétrovirus pour la forme francisée). Pour se faire une descendance, le virion apporte dans la cellule où il pénètre une protéine qui fait office d'enzyme de polymérisation des acides nucléiques = **polymérase** ou **transcriptase**. La polymérisation des acides nucléiques mis bout à bout pour reconstruire un nouveau matériel génétique HIV débute de la forme **ARN** du virus injecté, en allant vers sa forme **ADN provirale**, soit le sens contraire à ce que la biologie moléculaire connaissait dans les

années 60. Contraire = inverse, d'où la description du phénomène en français comme une *transcription inverse* - l'anglais **reverse** donne *reverse transcription*. L'enzyme qui catalyse la polymérisation inverse des acides nucléiques précurseurs du génome HIV vers sa forme ADN s'écrit en français **Transcriptase inverse**, en version anglaise : **RE**verse **T**ranscriptase. Les deux premières lettres siglées donnent **RETR**, le petit o vient là pour la scansion – et le glissement de sens vers *rétro* = *archaïque*.

Dans les années 78-80, Robert Gallo à Bethesda, aux Etats-Unis, avait identifié le premier des rétrovirus jamais isolé chez un humain : *Human T-cell Leukemia (Lymphoma) Virus, HTLV* ...Ce rétrovirus infecte *électivement les lymphocytes T de classe CD4+* ; l'une des maladies qui en résulte comporte une *prolifération en masse* de certains lymphocytes T CD4+ *cancérisés*. La ressemblance entre *SIDA* et *leucémie* est à l'évidence celle d'un envers endroit ! Le rétrovirus HTLV *cancérise* un clone de lymphocyte CD4 qui, du coup, se met à *proliférer* sauvagement ; le contraire du SIDA où les lymphocytes CD4 *fondent et disparaissent*. Des contraires stimulants pourtant, si l'on veut bien leur appliquer le principe de *rapprochement des contraires* ...Un rapprochement logique et biologique puisqu'entre le virus recherché pour le SIDA, maladie aux lymphocytes CD4 évanescents, et le virus HTLV, et ses maladies à lymphocytes CD4 proliférant, *le lieu commun biologique* se trouve ...dans ces *lymphocytes T CD4+*, suivant le principe de parcimonie des effets et des causes, si prisé lui aussi dans le raisonnement de science *inductif*.

Lorsque le SIDA fait son apparition en occident, *HTLV* vient de faire son entrée au catalogue de la virologie, comme premier rétrovirus isolé chez les humains – par l'équipe de Gallo à Bethesda, et des médecins au Japon. Dès février 1982, un possible rapprochement entre *virus du SIDA* et *HTLV* fut pris en compte par Gallo et coll.. L'hypothèse fera en son temps (août 1982) son chemin (de Bethesda / USA à Garches / France) ; de là l'hypothèse du rétrovirus CD4 lymphotrope reformulée sera présentée à 30 médecins biologistes de l'hôpital Cochin – Paris le 5 octobre 1982. Deux éléments complétaient l'argumentaire en faveur de *rétrovirus et SIDA* : le HTLV et « sa » leucémie étaient présents dans les régions (Zaïre) où le SIDA avait fait son apparition² ; le SIDA maladie était présent en Afrique (centrale francophone) – ce que les chercheurs américains ignoraient. Japon, Antilles...Afrique de l'ouest... La trace d'un *rétrovirus CD4 T lymphotrope exotique* était dessiné ; à Paris comme à Bethesda, on était bien sur la piste d'un *rétrovirus de type HTLV*, Et suivant ce conducteur, l'équipe de Pasteur ira à la pêche d'une *activité transcriptase inverse de type HTLV*, dans le surnageant d'une première culture de lymphocytes dérivés d'un ganglion prélevé chez un patient (*BRU*).

² Nous avions à Garches – sur un malade parisien - identifié un premier cas de *leucémie HTLV+* chez un patient d'origine *zaïroise*.

VII. Pourquoi *rétrovirus*, et non *virus tout court* ?

A Paris, le groupe des cliniciens apprentis épidémiologistes - réunis dans un *groupe de travail* auto légitimé - ne cherchaient pas, pas spécialement tout d'abord, un rétrovirus. Peu d'ailleurs parmi les membres de ce groupe connaissaient l'existence de cette catégorie de virus. Le portrait-type reconstitué par les parisiens s'en était approché sans le savoir, en déclinant le syntagme *CD4 lymphotrope exotique* pour le virus recherché. *HTLV ...Bon sang...Mais bien sûr...* Certes, le rapprochement était, comme on l'a dit plus haut, paradoxal : *HTLV* immortalise les lymphocytes TCD4+ qu'il infecte ; le virus du SIDA les fait périr ... Il n'empêche, le descriptif *virus CD4 lymphotrope exotique* ne laissait de place à aucun autre virus. Car de tous les virus connus, le seul alors, absolument, était *HTLV*, un rétrovirus par le fait ! Car l'observation empirique constate – sans bien comprendre que...*seuls les rétrovirus HIV et HTLV* montrent ce *tropisme affiné* pour les lymphocytes TCD4+. Qu'est ce qui, dans ces rétrovirus – qui n'ont à vrai dire quasiment rien en commun sur leurs cartes phylogénétiques respectives, même pas la *protéine-enzyme* responsable de la *fonction transcriptase inverse* - qu'ils partagent en effet... qu'est ce qui pourrait rendre compte d'une affinité aussi élective pour les TCD4+ ? A cette question élémentaire, mon Cher Watson, personne n'a jamais pu dire le début du comment pourquoi !

VIII. Dépister une fonction *Transcriptase Rétrovirale* chez l'homme, c'était alors un *must HTLV...*

Que les historiens ne s'y trompent plus : c'est en suivant le *trait CD4+ T lymphotrope commun* aux deux rétrovirus que la piste du *HTLV* - et son traceur fonctionnel = *activité transcriptase inverse* – conduisit les pasteuriens à ferrer l'agent du SIDA³ chez les patients *Bru, Lai*, et suivants. L'hameçon lancé dans les surnageant des lymphocytes de BRU en avait été appâté avec des *amorces moléculaires* qui n'étaient pas tombées du ciel⁴. Le premier rétrovirus du SIDA – saisi en culture à l'institut Pasteur de Paris en janvier février 1983 - se révélera : cousin très lointain du *HTLV*... A Bethesda, dans le même temps, on aura fait les frais d'un attachement au rétrovirus *immortalisant* les lymphocytes comme l'aurait fait un « vrai » le *HTLV* d'origine. Il faut dire aussi que, premier dans l'histoire à se mettre sur la piste rétrovirus / SIDA, l'équipe de Gallo aura été – bien involontairement - trompée !

³ Cf., la déclaration non équivoque au magazine *Nature Medicine*, en l'an 2003, de Luc Montagnier - prix Nobel 2008 pour la co-découverte du virus du SIDA avec Françoise Barré-Sinoussi.

⁴ Les pasteuriens en avaient appris la formule et le maniement à Bethesda, auprès de Robert Gallo, quelques temps auparavant, lorsqu'ils s'étaient convaincu de devoir dépister la présence du rétrovirus *HTLV* ... dans les sangs prélevés aux Etats Unis... pour augmenter le rendement de la production du vaccin hépatite B à Paris ...

IX. Le rétrovirus des caraïbes, agent de la leucémie, en cachait un autre

Trois cas d'infection à rétrovirus superposés chez trois patients - 3 malades *doublément infectés par le HTLV ET par le HIV* - vont dérouter Robert Gallo, tout à la traque d'un virus HTLV-like. Deux venaient de Paris, sous forme de cellules congelées, dérivées de 2 patients contaminés *en Haïti* (où le HTLV prévaut dans les populations afro-caraïbes). A qui, comme l'était Gallo, était persuadé de devoir chercher pour cause du SIDA un cousin, lointain, de « son » *HTLV* vint » des 3 patients un *HTLV caraïbe* ! Impossible de ne pas se prendre les pipettes dans ce méli-mélo, et Gallo et collaborateurs publieront ces trois cas de SIDA authentique en rapport avec une (double) infection rétrovirale – avec *HTLV* seul mis en avant dans la publication ...

X. L'Histoire, au-delà de Stockholm, retiendra

Quatorze mois plus tard (Avril 1984), l'équipe de Gallo, au NIH, livrait depuis Bethesda – trois mois avant l'équipe de Pasteur - un *test de dépistage-maison*, capable de déceler, dans le sang de malades au stade de SIDA avancé, les anticorps dirigés contre l'enveloppe du virus *LAI* - à raison de près de **9 patients-index sur 10**... Des chiffres forts comparés aux **moins de 2 SIDA pour 10** affichés dans le brevet d'invention des pasteuriens, à l'automne 1983. Ce brevet rapportait la découverte d'un *nouveau rétrovirus*, en effet : son *enveloppe externe* était décrite comme *...spécifiquement impropre au dépistage du SIDA*... Cette propriété d'allure novatrice – s'agissant de virus aussi *enveloppé que le sont ces rétrovirus* – relevait en réalité d'un artéfact : le test de dépistage présenté en 1983 par Mongtagnier et collaborateurs *ne pouvait pas détecter* d'anticorps contre l'enveloppe *GPI60* – mais seulement ceux dirigés contre la protéine *P24* (centrale, au *core* des virions), et alors plutôt rarement⁵ – parce que les concentrés de virions purifiés *ne contenaient plus d'enveloppe rétrovirale* ... par suite du *déshabillage involontaire* des virions, lors de l'ultra-centrifugation⁶.

⁵ Les anticorps reconnaissant les protéines les plus internes des virions – anticorps anti protéine 24 notamment – tendent à disparaître de l'organisme du porteur de VIH avec l'évolution de leur maladie vers le SIDA. A ce stade, 80 % environ des malades européens ont en règle « perdu » leurs anticorps anti P24. En conséquence, le dépistage, à ce stade de la maladie, des porteurs de virus par la détection d'anticorps anti P24 – à l'exclusion des anticorps anti Gp 160 - ne peut déceler au mieux *que 20 % des malades SIDA*.

⁶ Pour fabriquer leurs tests de dépistage, les chercheurs doivent concentrer des masses de virus – recueillies dans le surnageant de cultures de lymphocytes infectés au laboratoire. Le processus de concentration faisait recourir chez les pasteuriens au *coussin de sucrose concentré*, dans le fond des tubes d'ultracentrifugation, avec effets de *cisaillement* sur l'enveloppe des virions ... Dépouillées de la précieuse enveloppe, ces préparations tests ne pouvaient plus détecter chez les patients SIDA que ... les anticorps dirigés contre les protéines du *core* interne des virions (cf. la note de bas de page précédente).

Au contraire, le test de dépistage mis au point par les américains - en cultivant le virus *LAI*, propriété de l'institut Pasteur – détectait ces anticorps d'enveloppe chez 90 % des malades au stade de SIDA. De quoi jurer sans équivoque que ...les rétrovirus *BRU*, *LAI*, et congénères, étaient *étiologiquement* reliés au SIDA. Cette démonstration emporta la conviction des développeurs industriels de tests de dépistage du VIH, contribution *vitale* pour la protection des receveurs de transfusion, partout dans le monde - plus quelques mois en décalage ici, malgré l'avance qu'aurait pu assurer la découverte, à Paris, un an avant les américains, de l'agent véritable du SIDA⁷.

XI. La formulation convenue depuis 1982 pour dire le SIDA fût scellée dans les brevets industriels d'invention déposés autour du virus causal

Le rétrovirus du SIDA isolé par Montagnier et al en février 1983, solidement menotté par Gallo en Avril 1984 comme cause assurée du SIDA, se comporte *in vitro* en *cytopathe* (traduction approximative de l'anglais *cytopathic*) : HIV a des effets mortels sur les lymphocytes TCD4+ - en culture au laboratoire, un comportement différentiel par rapport au rétrovirus HTLV. Ce caractère *cytopathique in vitro* faisait évidemment écho à la disparition *in vivo* des mêmes globules chez les patients. Si bien que le phénomène *cytopathic* avait été inscrit dans les brevets d'invention industrielle, pour différencier ce rétrovirus là de l'autre, HTLV, conformément aux exigences de tout brevet d'invention : montrer au moins *une* différence singulière d'avec les faits auparavant connus. La constellation des nouveautés était singulièrement impressionnante : on réunissait chez un malade atteint de SIDA – *affection nouvelle* : un rétrovirus *différent* du précédent - par son comportement en culture ; l'ensemble *lymphocytes TCD4+* - avec ses marqueurs biologiques *tout neufs* ; pour une maladie évoquant les effets des (encore tout jeunes) médicaments *immunosuppresseurs* ; le tout en coïncidence aux *lymphocytes TCD4+ disparus*... La rampe était trop congruente pour que la fable des *TCD4+ en perdition* comme cause des maux du SIDA ne trouve pas matière à se lancer.

⁷ Les premiers tests-maison présentés au monde scientifique par les pasteuriens à l'automne 1983 donnaient un taux de *faux négatifs de 80 %* ...Trop sans doute, pour que l'on puisse jurer en bonne science que le virus ainsi désigné *était bien le virus du SIDA* - quelque soit la langue, maternelle ou anglaise, utilisée pour la démonstration - Cf., *la Bataille du SIDA*, docu-fiction de Laurence Beauvillard et coll - où le report du dépistage en France, de janvier à juillet 1985, serait à penser comme en relation avec un *déficit de parlance anglophone* chez nos chercheurs.

Splendeurs de l'Immunologie Naissante

La raison savante propose ses catégories, taxinomies, ordres, mais ses catalogues raisonnés ne peuvent pas être exempts d'empreintes marquant la place des notions contemporaines de leurs élaborations. Les énoncés fondateurs en biologie, science réputée molle par les sciences plus dures, portent plus que toute autre les marques de ces proximités. L'histoire biologique naturelle résonne de l'histoire culturelle contemporaine de sa naissance (D. Passereaux, L'Ours). Chateaubriand persifleur l'avait flairé : « *qu'y a t-il de moins positif que les sciences dont les systèmes changent plus d'une fois par siècle ...* ».

L'immunologie est le discours savant qui s'est donné pour tâche d'ordonner en science les processus de défense de l'organisme contre les agents étrangers, infections ou greffons. Sa première sortie, en anticorps neutralisant bactérie virus ou toxine, quand ils se montrent, l'espace d'un éclair, dans le secteur des humeurs extra cellulaires, le tout au prix raisonnable d'une vaccination effective, fut une immense réussite. Et l'immunologie vint se placer en auguste à la droite de l'Homéostasie, déesse régnante sur l'harmonie intérieure de nos organismes depuis Claude Bernard. Metchnikoff apportera à peine plus tard les bases cellulaires d'une autre protection immunitaire, celle qui émerge de l'action physiologique des globules blancs *phagocytes*, capables d'ingérer - puis digérer et neutraliser - les microbes englobés. Metchnikoff avec ses phagocytes n'approchera pas dans ses démonstrations des effets réducteurs souvent miraculeux des substances anticorps - tirées par les lymphocytes archers de classe B, on le saura plus tard.

La bonne nature et la santé immunitaire

Présentés sous l'angle de la défense de l'individu-organisme, infecté ou empoisonné, ces phénomènes ont justement valu son mérite au registre *immunité*, un label qui sera venu aux anticorps proprement neutralisant comme le gant sur la main privilégiée, exemptée de corvée infectieuse ... *Immunitas* = dispense, franchise, liberté, privilège, exemption de charge accordée à une catégorie de personnes, de taxes, de poursuites, de service militaire..... En foi de quoi la pensée créationniste coulera dans le moule de nos appréhensions phobiques un système de défense pré-fabriquée par le Grand Architecte, au huitième jour de son ouvrage, dans le mouvement où il nous faisait à son image.

Le populisme de la notion d'immunité interdit tout renversement dialectique, de même qu'il est interdit de s'afficher à la fois harmoniste et cacophoniste. Le vivant des naturalistes est fléché, assigné à la direction obligée d'un bon vouloir immanent. Le naturel immunitaire bienveillant ne peut que manifester son aversion

conservatoire pour l'auto-destruction. *Horror Autotoxicus* prédisait Ehrlich, premier prix Nobel d'Immunologie en 1908, annonçant l'auto-respect de l'organisme par le système, sous peine de schizophrénie immunitaire : « *les hommes, parce qu'ils ignorent les causes de tant d'art, concluent que le corps fut fabriqué par quelque procédé surnaturel dans le dessin que nulle partie ne nuise à nulle autre...* » (Spinoza, l'Éthique, appendice, livre I, 1648...). Pourtant, dans la réalité de la Clinique, les éléments enrôlés dans les armées de l'immunologie cellulaire s'y trouvent écartelés. Pas une seule cellule « immunitaire » = lymphocyte, macrophage, cellule dendritique, cellule tueuse, qui ne puisse selon les circonstances prendre le rôle du traître vachard vis à vis du camp qu'elle devait défendre...

Grandeurs et Décadence

Un siècle après l'implantation de sa branche immunité humorale via les anticorps dans le tronc de la bio science, l'immunologie académique s'est mise en frai auprès de son rameau *immunité cellulaire contre les germes résidents intra cellulaires*. L'enfant tardif est venu dans les sillons de la culture expérimentale des tissus et des cellules, - en flacon de verre puis de plastique - en serres au laboratoire. L'aventure *tissucole* imitant l'*agricole* sera consacrée par un Nobel attribué à Dame Rita Levi Montalcini (1984). L'immunité cellulaire, mettant sur le devant de la scène le couple lymphocyte-macrophage, prendra place dans l'ensemble des "défenses immunitaires anti infectieuse" des années 1960-80, comme une cousine Bette. Les accents de gloire militaire, qui avaient salué la puissance neutralisante des anticorps, s'y retrouvent, comme si des lymphocytes T, au contact d'une cellule abritant des squatteurs infectieux, pouvaient faire l'appoint en terme de réductions de charges infectieuses (de 5 à 7 log de moins pour les uns, versus 0,5 à 2 logs pour les autres). N'empêche, la communication immuno cellulaire aura pris le mode western : des bandes de lymphocytes T, tueurs ou protecteurs, issus du thymus, convergent en formations circulaires vers les foyers *tuberculeux*, serrant les rangs autour de *macrophages* infiltrés de bacilles. Telle la cavalerie de Custer avant la défaite, les lymphocytes au tournoi mitraillent de cytokines microbicides les macrophages assiégés ... Tant pis si les bacilles restent là, au centre, en nombre suffisant pour déferler ultérieurement, comme ils le font chaque année chez quelques millions d'entre les porteurs de bacilles tuberculeux ! La belle immunité cellulaire que voilà ...Le SIDA = épidémie d'infections à microbes et virus résidents des profondeurs cellulaires, sera devenu un temps une épidémie d'immuno déficience (cellulaire) anti infectieuse, une promotion démesurée.

Les défenses immunitaires par lymphocytes T interposés au contact de macrophages infectés auront été un lieu de dissertations et d'expérimentations

électives pour la branche cellulaire de l'immunologie. Et l'infection tuberculeuse, son lieu d'exercice principal dans les années 1960-70, pour cause de terrain auparavant vague, au sens de vaguement occupé par une hypersensibilité pathologique retardée qui avait le mérite de ne pas tordre le sens des mots : *hypersensibilité* annonce *pathologie*, ce n'est pas une cause de fierté-immunité. La pathologie tuberculeuse pulmonaire n'est faite que de ça, des conséquences néfastes d'une hypersensibilité pathogène aux bacilles tuberculeux, des phénomènes impliquant la participation déflagrante des lymphocytes TCD4+, hors toute infection à VIH.

Immunité, avec le mot vient à la pensée - avec le Robert et le sens commun - une once minimale de *protection contre*¹[1]. Immunité : la vocalise est bonne, mais en matière d'infection tuberculeuse y compris chez la personne HIV négative, l'immuno-cellularien honnête ne peut faire état que de réactions physiologiques des lymphocytes, de leur excitation par les produits mycobactériens et par les huiles. Excitation n'est pas protection, physiologie lymphocytaire n'est pas en adéquation à protection contre les infections. Les lymphocytes T entrés dans le jeu sont activables par les produits bacillaires, certes, ils écoulent leurs cytokines, cela est vrai, mais cher Diafoirus, où voyez vous de l'immunité contre la maladie infectieuse, au sens premier de l'exonération de corvée (infectieuse) ? Entendons ce double entendre équivoque autour du signifiant immunité - la *bella figura* d'une « science » en recherche de crédit. *The importance of the immune system in the pathogenesis of KS is demonstrated by its more frequent occurrence in immunosuppressed individuals, including persons with AIDS, and allograft transplant recipients.* Où la solidité de l'édifice pathologique construit pour accommoder en science le réel maladif tient à la force de son énonciation ...On reconnaît les traits du scientisme, en position de maître dans la rhétorique de l'Opinion, amplifiée et propagée aujourd'hui à des millions de centuples par les supports techno de la *tchatche* électronique.

Tous les candidats-vaccins anti SIDA auront suivi l'option *lymphocytes T-immunité cellulaire anti HIV* comme conducteur principal de leurs projets. Il s'agit par l'injection de protéines HIV, ou l'injection d' ADN codant pour des protéines du virus, d'induire et de faire émerger, activement, des lymphocytes T spécialement destinés à contrier la réplication du virus dans l'organisme. Pour faire cours, il s'agit de promouvoir dans l'organisme du vacciné une immunité antivirale basée sur l'engagement d'un nombre substantiel de lymphocytes T anti HIV. L'objectif s'est avéré mythique, et si l'on avait regardé de prêt les infections naturelles à ce type de virus, chez les humains comme chez les simiens, on aurait pu anticiper que

¹[1] *Immunité naturelle, congénitale, acquise ...* Propriétés que possède un organisme d'être réfractaire à certains agents pathogènes (d'après *Le Grand Robert*)

Réalisme : les illusions spiritualistes ne sont pas prêtes de s'envoler ...

Qu'est-ce qui aura fait défaut chez le porteur de lentivirus CD4 lymphotrope pour justifier l'appellation soustractive SIDA ? La Force et la Vaillance immunitaire, des « grandeurs » purement fonctionnalistes quand il faut en science tenter de les mesurer ... Ce sont catégories sécuritaires phobiques derrière lesquelles on entend : que la bonne santé immunitaire est la manifestation de forces positives qui s'opposent aux infections ; que toute infection avérée marque la défaillance de systèmes voués à contraindre les microbes et les cancers ; que la bonne santé en général manifeste la vaillance de forces qui s'opposent à la maladie. Et que la vie rassemble les forces qui résistent à la mort... Ces notions mythiques ont les traits généraux des prédictions auto-réalisatrices : ce n'est pas tant que leurs croyances soient fondées sur le vrai, mais elles engendrent assez de "réalité" dans les esprits pour s'y pérenniser. Vitalistes, que la force soit avec vous... Et nous resterons sur la terre qui n'est pas toujours si jolie ...

L'immunologie, fille aînée de l'église humano centriste, et mère des alternativistes

Le système immunitaire d'un organisme est un ensemble coordonné d'éléments qui permet de discriminer le « soi » du « non-soi ». Reconnaissance du soi : le soi d'un individu est défini par des récepteurs sur la membrane de ses cellules, ces récepteurs constituent des marqueurs de son identité (carte d'identité). Le non-soi d'un individu est défini par des récepteurs cellulaires ou toute autre molécule différente du soi et ainsi reconnus comme étrangers par notre organisme. Le non-soi déclenche une réaction immunitaire. Dans le cas des lymphocytes NK, c'est (justement...)l'absence de molécule du soi qui déclenche la réponse ...Un système immunitaire est une collection de mécanismes qui dans un organisme protège des infections, identifiant et tuant les pathogènes, des virus aux vers parasites (!) que le système distingue des tissus et desb cellules normales de l'hôte. (Wikipedia, en français et en anglais).

Dâme Michu a entendu le message de l'immunitaire à tout va, une formule qu'elle l'étend - qui s'en étonnerait : *Immunité, système immunitaire = clés de l'équilibre qui nous permettent de préserver notre intégrité interne, ou « homéostasie » (étymologiquement « même (homéo) et état (stasie) »), clé de notre comportement relationnel : il existe une immunité relationnelle comme il existe une immunité contre les infections..Le système immunitaire est la racine de l'être humain sur tous les plans, physique, émotionnel, mental.... Par sa fonction de protection, le système immunitaire trouve son prolongement naturel dans nos comportements : dois-je me protéger ou au contraire accepter telle situation, et à quel degré ? Les affects relationnels relevaient de la psychologie, mais par la jeu de*

la transitivité sémantique du signifiant Immunité, ils peuvent *tout naturellement* mettre leurs empreintes dans les physiologies alternativistes :... *l'immunité relationnelle consiste à savoir préserver son identité dans la relation, tout en restant ouvert à celle-ci. Tout déséquilibre dans un sens ou dans l'autre se répercute immédiatement sur l'immunité physiologique.* ...D'où une typologie des caractères, une personnification des différences marquées des divers comportements individuels ..."*le sujet Holly, en proie à des problèmes d'allure explosive, dus à un système immunitaire qui réagit en excès ou à contre-temps. Holly (...est sujet à...) des inflammations ou des douleurs violentes, flambant brutalement chez un sujet d'apparence robuste : signes d'un système immunitaire en excès de Feu ...* (citations traduites de Google). Ce discours psychologisant biologisant résonne à plein de connotations psycho-somatiques selon laquelle corps et esprit *tout naturellement* ne font qu'UN. La Psycho-somatique lacanienne pointe la dimension de vœu exaucé des maladies de ce type : *Exaudire* (entendre) une demande où le sujet s'entendant lui-même verrait son « désir » s'incarner dans le réel du corps ! Au secours, Spinoza ...*parmi les commodités offertes par la nature, bons nombres sont des inconvénients comme les tempêtes, tremblements de terre, maladie etc. Et l'expérience proteste chaque jour par une infinité d'exemples que les avantages et les inconvénients échouent indistinctement aux pieux et aux impiés..*"

Les hommes ne renoncent pas à l'idée que la Nature a été conçue comme un exemple ou un modèle. " *De nos jours [] la publicité[] utilise le mot nature pour désigner ou évoquer n'importe quelle notion à connotation positive : campagne, santé, tradition, éternité, force, authenticité, sagesse, simplicité, paix, splendeur, abondance...* Nicolas Hulot aujourd'hui : *pas de futur sans nature!* L'augure socio-biologique s'est accomplie, elle est là, dans le sac de la téléologie finaliste. La discipline immuno cellulaire s'est perdue pour la science, la pensée vitaliste lui en aura fait raté la première marche . Le système immunitaire fût conçu à l'image de notre ombre rêvée, et vice à versa. Ne pas le voir, c'est rester prisonnier d'un palais des glaces, et se cogner aux miroirs d'un parcours aux vitres invisibles...*Les miroirs feraient bien de s'y prendre à deux fois avant de nous réfléchir nos images...* Nature Immunités mêmes invocations. Si les mêmes causes socio-idéologiques devaient produire les mêmes effets doctrinaires, convenons qu'il y aurait matière à actualiser nos dissertations sur les *défenses de l'organisme.*

Un cahier de réformes pour dire le SIDA autrement

Dès le début des opérations SIDA, l'amirauté se sera prise d'empathie (humaniste) pour la dérouté des fusiliers T CD4+, leurs doublures imaginaires , on peut se le demander. Le cadre pathogène du SIDA devra retrouver sa pierre angulaire dans l'inflammation péri lentivirale, un champ sans borne commune avec le domaine

flou de l'immunodéficience. Les lentivirus associés au SIDA, humain ou simien, ne devront plus être suspectés d'*usure immunitaire*, puisqu'en l'absence d'inflammation péri lentivirale ajoutée dans l'organisme infecté, ces virus ne donnent pas lieu à maladie. Dans cette mise à plat, l'acronyme SIDA perdra ses lettres d'origine. Pour lui conserver sa place mémorielle, au nom de ses millions de victime, inscrivons le sigle dans la pierre statuaire d'un nom propre, indécomposable cette fois. *AIDS SIDA, le nom cinglant d'une épidémie mortifère.*

Que l'on ne se fasse pas trop d'illusions prosélytes : enjoindre les patients de rayer de leurs inquiétudes la stagnation de leurs taux de lymphocytes TCD4+ - quand bien même leur traitement antiviral assure dans la durée un contrôle optimal du VIH - ne suffira pas à annuler leurs intérêts, sinon leurs préoccupations, pour la chose. Et tout le monde comprend les effets de réassurance éprouvés par celle ou celui chez qui les trouées TCD4+ se réparent, de façon éventuellement très décalée, des semestres ou des années après l'instauration d'un traitement antiviral effectif dans la longue durée. Après tout, la réimplantation des bois TCD4+ atteste, et pas seulement symboliquement, de la fin des hostilités entre un VIH arraisonné par les traitements et l'organisme qui ne s'en débarrasse pas mais peut bien se réparer ...Le virus est sous contrôle, mais... *Docteur, mes défenses immunitaires TCD4+, où en sont-elles ...* Assujettis au symbolique et à l'imaginaire contenus dans le sens des mots, les humains ne sont pas des hamsters. Ils se confortent de cette idée de couverture immunitaire dont l'opinion fait le transitif allégorique de la santé tout court. Et la motion SIDA Immuno Ecolo aura beau argumenter de l'impalpable charnel de la notion de défaillance immunitaire, de son détachement des lymphocytes TCD4+ en moins, des constats établis par les faits sur ce point en clinique, et pas seulement chez les grands singes d'Afrique, l'immunodéficience et sa réparation flotteront dans les esprits, portées par le bio populisme dominant dont le vent, entretenu par la média académie, n'est pas prêt de retomber. Soyons réaliste, pour le patient vivant avec le VIH comme pour le médecin qui le soutient dans ce parcours qui n'en finit pas, abandonner le dogme amiral n'aura de sens - au sens du sens de la préservation - que s'ils peuvent poser un pied assuré sur le ponton suivant. Rien ne changera dans la forme pour le suivi des patients, le discours du médecin et les contrôles qu'il ordonnera, dans le dialogue singulier entre les deux tenus par la chose sida, tant que d'autres marqueurs - biologiques ou physiques - n'aient montré leur capacité à jauger des phénomènes pathologiques. Et que les nouveaux instruments aient été validés en bonne médecine pour leur caractère fiable dans le suivi d'une infection lentivirale qui s'aggrave, puis entre en défervescence sous traitement efficace.

*Les receveurs de greffe sous médicaments bloquant le rejet du greffon ,
un premier décalque approximatif pour dire le SIDA*

Les receveurs de greffe développent parfois des infections et des cancers en relation aux médications anti rejets qu'ils ne doivent autrement pas cesser de prendre pour préserver le bon fonctionnement de leur greffon. Ces drogues ont le défaut de favoriser - en même temps dirait-on – la prolifération d'agents infectieux et de cancers (Kaposi et lymphomes). Vingt ans avant les premiers cas de SIDA, les immunologistes - de la branche *immunité cellulaire* de la discipline - avaient mis ces effets pro infectieux, pro cancéreux sur le compte de la *faiblesse fonctionnelle* des globules blancs visés par ces drogues. Et sans trop vaciller de la plume, dans la figure du corps multicellulaire comme *camp retranché* derrière ses lignes Maginot immunitaires, on avait placé les *lymphocytes de catégorie T* - cible principale quoique non exclusive des médications anti rejet – en position de *chef des armes sur les remparts protégeant l'intégrité du Fort Intérieur* : agents infectieux, cancers, greffons "étrangers", mêmes *combats immunitaires*. Les pathologies infectieuses et cancéreuses observées chez les greffés sont en partie superposables à celles observées dans le SIDA avéré. Cette ressemblance incitera les nomenclateurs à figer la nouvelle maladie dans la représentation d'une *immuno dépression acquise*, sans médication immunosuppressive. L'allégorie ne donnait alors plus aucune chance à l'agent viral du SIDA de ne pas être autrement lui aussi qu'un *virus immunosuppresseur* (cf., Annexe II).

Les Immuno-suppresseurs, inducteurs oléogènes

La vocation des médicaments *antirejet* de greffe est donner la gueule de bois aux lymphocytes - par empoisonnement discret, ou paralysie, ou décimation. Moyennant quoi, les lymphocytes voltigeurs ne vont plus tant se jeter sur le greffon pour s'y livrer à leurs prédatons déprédations. Pour les immuno-piétistes, les effets pro infectieux pro cancéreux des immunosuppresseurs s'inscrivent en témoignage de l'importance *immuno militaire* des bataillons lymphocytaires dans la surveillance et la punition des microbes et des tumeurs. Ils font ce disant l'impasse sur les *anomalies métaboliques* qu'induisent *régulièrement* ces drogues. Cyclosporine ou Corticoïdes n'ont-ils pas d'autres effets que de couper la chique à nos cellules pioupious, sans passage obligé par l'octroi *immunodéficiente* ?? Les anomalies métaboliques induites par ces drogues ne sont-elles pas susceptibles de proposer un lien entre gueules cassées lymphocytaires et infections / cancers, autre que de police immuno-sécuritaire déchuée ?

Les corticoïdes poussent l'organisme à métaboliser ses muscles, les réduire en bouillons, transformer les précurseurs protéiques en huiles (cholestérol, triglycérides). Ce faisant, les corticoïdes redistribuent de la ressource nourricière à l'ensemble du monde cellulaire, réduisant d'autant les pulsions des cellules voltigeurs - lymphocytes, macrophages, etc.. – en leur ôtant somme toute des *raisons nourricières* à se projeter sur un site de ressources nouvelles, comme peut le représenter un greffon incompatible. Selon Pierre Sonigo (cf, *la logique écosystème du vivant*), la cortisone peut être regardée comme un *caviar de cholestérol*, hautement reliché comme tel par de très nombreuses cellules, et agissant sur elles comme *gourmandise pacifiante*. Le greffon dans lequel s'allume une inflammation anti rejet appelle le traitement par la cortisone,

avec cette intention là : tenir les lymphocytes excités en leur maison, qu'ils n'aient plus *matière* à vouloir se projeter dans le greffon, pour y chercher leurs provisions !

Médicaments anti rejets chez les greffés, chapitre effets secondaires

...L'augmentation des lipides du sang (*hyperlipidémie*) est fréquemment notée chez les receveurs de rein greffés ... L'*hyperlipidémie* est une complication fréquente et persistante dans les suites d'une transplantation rénale réussie... Le traitement immunosuppresseur modifie les taux de lipides du sang dans les trois à six premiers mois suivant la greffe rénale ... Les médicaments immunosuppresseurs – prednisone (corticoïde) cyclosporine, sirolimus - se retrouvent dans les causes des dyslipidémies qui compliquent les suites à moyen et long terme d'une transplantation rénale ... Les anomalies portent sur l'augmentation du cholestérol total et sa fraction légère HDL [celle qui tend à se déposer dans les parois des artères] accompagnée d'une augmentation parfois des triglycérides ... Les médicaments immunosuppresseurs assomment les lymphocytes tout en favorisant les productions huileuses endogènes !

Impact des immunosuppresseurs sur l'appétit oléovore des lymphocytes

Et si les anomalies huileuses émergeant sous médicaments anti rejets étaient le reflet inversé des appétits oléophiles prononcés des lymphocytes tels que nous les avons remis au jour ? Voyez l'excitation où se mettent les lymphocytes lorsqu'on leur présente des émulsions aux *squalènes*, extraites des foies de requin, ou aux *bacilles tuberculeux*, morts ou vivants. *Cholestérol + triglycéride + squalènes =>* une recette de *mayonnaise*, le jaune (cholestérol) y est sans la couleur. Ça, plus les soupes peptidiques, et voici les *émulsions mousselines* = de sacrés appâts pour nos lymphocytes pérégrinateurs. Les huiles entremêlées de peptides ont des effets nourriciers magiques sur eux. Où s'entrevoit que les augmentations d'huiles sous immunosuppresseurs pourraient être au centre de l'impact de ces drogues sur la physiologie *ordinaire* des lymphocytes - au sens d'*ordinaire nourricier*.

Les lymphocytes ont toujours faim !

Comme tout animal, et par extension, comme tout animalcule cellulaire... Imaginons quelques *mille milliards* lymphocytes (# 10^{12}) en train de tirer leurs marrons des mousselines inflammatoires. Qu'on leur casse les dents avec des poisons anti rejets, ou qu'un lentirétrovirus *CD4 lymphotrope* les décime, ou bien une irradiation, une chimiothérapie ablative... Les rations de ressources par eux délaissées iront rejoindre le flot des productions peptidiques et huileuses - induites par le rejet et l'inflammation qui se déploie dans et autour du greffon. Les surplus nourriciers rempliront les citernes cytoplasmiques, incitant à prolifération les agents infectieux intra cellulaires, les cellules de Kaposi, les cellules de lymphomes B. Autrement dit, en allégeant les prélèvements nourriciers des lymphocytes T, peu ou prou neutralisés, sur les ressources de l'écosystème, en laissant abonder leurs *huiles + peptides* préférés, en ajoutant à la perte d'appétit des lymphocytes les détournements métaboliques induit par une inflammation soutenue, on crée sans doute une conjonction *métabolique* favorable aux *opportunistes de la prolifération sur ordinaire amélioré*... C'est le script que nous inspire la lecture du *corps comme écosystème forêt*.

DECONFITURE CHEZ LES IMMUNO-SENTENCIEUX

Flashback sur la lettre *immuno-militaire* qui aura valu sa feuille de route à la conception originelle du SIDA : lorsqu'en 1981 l'épidémie émerge, les immunologistes sont en train de positionner *chef de l'orchestre rouge immunitaire* les lymphocytes *TCD4+*. Quelques années auparavant, la techno immuno s'était dotée des moyens de distinguer cette classe de lymphocytes des autres membres de la confrérie, et quelques décisionnaires influents étaient aussi les propriétaires des brevets *ad hoc* sur ces nouveaux moyens. On se souvient les avoir vus alors, à la manœuvre en train de promouvoir cette classe de lymphocyte. Vient le SIDA et son virus, il taille de profondes croupières à des cellules toutes nouvellement identifiables, et dans un mouvement grossièrement anti parallèle, installe une cacophonie *immunitaire* avec des maladies superposables à celles que peuvent engendrer les immunosuppresseurs.

Convergence de nouveautés ne saurait mentir

Qui aurait pu penser alors que la coïncidence SIDA et déficit *TCD4+* pouvait relever *aussi* de la *superposition de deux variables* indépendantes mais d'occurrence souvent simultanées (cf., chapitre II) ? *Pourtant, les médications immunosuppressives ne mettent pas seulement en défaut les lymphocytes TCD4+ ...* en effet, ils s'attaquent aussi bien aux lymphocytes *TCD8+*, et sans doute aux lymphocytes B, lymphocytes NK, et bien d'autres cellules non lymphocytaires ! On se persuada quand même que le *déficit lymphocytaire uni jambiste* - restreint aux seules populations *TCD4+* - pouvait rendre compte du SIDA. Et la théorie de la *muraille intérieure tombée, faute de lymphocytes TCD4+ aux créneaux*, devint la norme catéchétique.

Attendus dérivés de la pensée-standard :

1. Masse et fonction des CD4 sont des paramètres vitaux pour escompter les performances du système immunitaire
2. Le virus HIV, en dévastant les TCD4, est facteur d'immuno déficience, d'où sa dénomination juste :
Virus de l'immuno déficience humaine
3. La déroute des *TCD4+* entraîne notamment un manque à livrer de ces protéines "armeuses" de la série *cytokines* ; les cytokines sont censées soutenir la vaillance de nos cellules, face aux squatters infectieux qui les habitent :
les cytokines ont des vertus contra biotiques
4. Les effets mortifiants du VIH dans un organisme sont proportionnés à ses *niveaux de reproduction répliation*, facteurs de décapitation des *TCD4+*
5. Les taux de répliation antécédents ou cumulés dans le temps anticipent de la survenue du SIDA dans les années suivantes :
traiter au plus tôt pour arrêter au plus tôt ce processus
6. *Préserver le cheptel CD4*
devrait prévenir le SIDA même si le virus HIV y est encore

7. *moins de virus = moins de maladie SIDA,*
les vaccins anti-SIDA s'ils peuvent réduire les taux de VIH
feront pencher la balance sur le versant pré SIDA des taux de virus
8. Les antiviraux permettent le retour des T CD4 perdus, en quoi ils annoncent la
réversion des symptômes SIDA

Items "paradoxaux" soulignant les incongruités de la construction originelle

Si les conséquences malades de l'infection HIV étaient liées seulement à l'évanescence des globules *TCD4+*, chaque fois que l'on verrait ces globules en déshérence, on devrait voir apparaître un SIDA. Faux ! Des gens (HIV négatifs) circulent sans trop de lymphocytes *TCD4+*, et ils ne font pas le SIDA pour autant. **Et d'un !** (Le monde biomédical s'était réuni à Atlanta dans les années chaudes du SIDA pour examiner ces quelques cas, trop rares pour faire tomber le vent paradigmatique en poupe). Le traitement antiviral approprié entraîne la remontée des lymphocytes *TCD4+* du patient, l'éloignant en principe du SIDA, n'est ce pas. Non, pas toujours, et la séquence suivante concerne près de 30% des gens traités depuis peu en pays émergent : la remontée rapide des lymphocytes *TCD4+* suivant l'introduction de médicaments antiviraux, surtout s'ils avaient été très abaissés avant le traitement, peut se compliquer d'une maladie SIDA. Inopinément au regard du paradigme, ces patients peuvent tomber malades pour la première fois, plusieurs mois après la *reconstitution immunitaire* (cf., le *IRIS au chapitre III*). **Et de deux !** Il arrive que des patients sous un traitement antiviral parfaitement efficace voient leurs *TCD4+* rester en dessous de 200 unités par micro Litre de sang. Le dogme prévoit un risque de SIDA ! Non pas, dès lors que le VIH est bien contrôlé par le traitement, des taux de *TCD4+* rémanents inférieurs à 200 par μL ne sont *pas* grevés de plus de complications comparativement aux patients qui ont fait le plein de *TCD4+* sous un traitement complémentaire à l'hormone lymphocytaire dopante (interleukine-2). **Et de trois !** Vous êtes séropositif depuis longtemps, vos *TCD4+* sont passés *au fil d'une décennie* au dessous de 200, et vous n'avez toujours pas ou pas toujours pris de traitement anti VIH, et vous n'avez toujours pas le SIDA ! Vous avez eu de la chance, sans doute, vous auriez pris les médicaments, vous auriez couru moins de risques, sans doute, mais le fait est ... **Et de quatre !** Situation inverse, avec des personnes séropositives dont les lymphocytes *TCD4+* sont à hauteurs respectables, au dessus de 400 et plus, et voilà un sarcome de Kaposi (10% au moins des cas de Kaposi HIV s'observent à plus de 500 *TCD4+*), **Et de cinq !** Et encore, dans cette tranche haute annonçant des défenses immunitaires de niveau orthodoxe, 20% de cas de *zona* (liés à la réviviscence du virus herpès varicelle- zona), **Et de six !** Et toujours dans cette tranche, **0.7%** de l'ensemble des pneumonies à *pneumocystis carinii* (c'est peu en pourcentage, mais ce sont dans l'absolu des milliers de cas de pneumonies suffocantes ...) **Et de sept !** Sans insister sur l'item **huitième**: un taux de CD4+ ≥ 200 dans le sang devait annoncer l'émergence d'une maladie SIDA dans les deux ou trois ans suivant ; pourtant 70 % des séropositifs avec de tels chiffres n'avaient *toujours pas* montré de SIDA, *hors traitement antiviral*.

Encadré sur les faits cliniques qui contredisent les anticipations attendues de la version standard

:

1. Non, les performances immunitaires du système des lymphocytes T ne sont pas nécessairement amputées de la perte même substantielle des seuls lymphocytes T CD4+ : pas de déficit immuno-cellulaire *unijambiste* !
2. Non, les flux de cytokines dans les tissus HIV+ infestés d'opportunistes ne manquent pas, bien au contraire... !
3. Sous traitement assurant beaucoup de HIV en moins, la réplétion CD4+ peut s'accompagner d'une flopée de maladies opportunistes : tuberculose, rétinite, encéphalite, pneumocystose, Kaposi...
4. Voici une personne HIV+, avec des *TCD4+* "préservés"
- à taux normaux, subnormaux, voire supra-normaux -
Et une maladie opportuniste survient "quand même"...
5. Dans la composition de ces lentivirus, aucune structure discrète ne prédit le phénomène d'immunodéficience...
Oxymore : SIV, virus d'immunodéficience du singe, ne donnent pas lieu à immunodéficience chez le singe d'origine...
6. Non, les effets mortifiants éventuels de ces virus ne sont PAS simplement proportionnés à leurs niveaux de réplication dans l'organisme
7. Les oracles annonçant la maladie sur les taux de réplication au 6ième mois post-primo-infection sont en défaut ...
chez 84 % des patients...
8. Erreur stratégique que de vouloir assigner au vaccin anti-SIDA l'objectif de réduire *partiellement* les taux de réplication du HIV suivant l'installation du virus chez son hôte

Epidémie d'immuno déficience acquise chez des singes rhésus

Une soixantaine de singes captifs au Centre Californien de Recherche sur les Primates (Le Lancet , 1983) ont présenté des ganglions lymphatiques hypertrophiés, un amaigrissement extrême, des infections opportunistes, ou des lymphomes, et la mortalité globale est raide. C'est de SIDA dont il s'agit, comme chez les humains, avec lymphocytes *TCD4+* effondrés chez le singe. Le *SIDA simien* vient d'être révélé, il est du à un rétro lentivirus - *simian immunodeficiency virus (SIV)*, un parent quasiment directe de nos HIV-2. Le virus simien provenait de singes *mangabeys à la face fuligineuse = sooty Mangabey (soot, la suie, ou mangabey à la face charbonneuse)*, co-captifs dans le campus vétérinaire. Il est passé aux macaques suite à transplantations de tissus du mangabey aux macaques. Les mangabeys infectés par leur *SIV* sont originaires des forêts de Guinée Bissau et de Sierra Léone ; là, près d'un adulte (mangabey) sur deux est porteur de virus *SIVsm* – les mâles plus que les femelles, pour cause de morsures – mais *sans aucune maladie*.

Les mangabey SIVsm+ garde leur bon teint, malgré leurs sites TCD4+ dévastés

Le *sooty mangabey* va et vient normalement avec son *SIVsm*. Il vit en bons termes avec lui depuis 150 000 ans et plus. Le rhésus japonais à la queue de cochon (un singe du *nouveau monde*, inoculé au *SIVsm*, meurt au contraire d'un SIDA simien souvent foudroyant. Rébus, mon premier est *jours d'infection SIVsm tranquille* pour le mangabey des forêts ouest africaines ;

mon deuxième, une tornade SIV mortelle chez le macaque du Japon ; mon tout, un seul et même SIVsm. Macaques ou mangabeys SIVsm+, SIDA ou pas, les chercheurs en réunion de révision, réunis en février 2008 à Bethesda, l'auront noté : sur leurs affiches, un placard de travers porte l'inscription ...

Macaque / Mangabey Wanted

Le mangabey SIVsm+ n'est pas, par nature, *résistant* à son SIV d'origine : on peut en juger par les quantités astronomiques de SIVsm produites dans le système lymphoïde de l'animal, chaque jour, pendant des années, sans SIDA. Pour qui aura imaginé que la maladie devait éclore à proportion des taux de lentivirus produit *in vivo*, le découplage vaut cet aphorisme : *pour un singe infecté par son lentirétrovirus d'origine, il faut quelque chose en plus de la reproduction lentivirale sèche pour faire un SIDA...*

Chez les porteurs de VIH, on a longtemps voulu croire que la maladie résultait des effets délétères du lentivirus sur le cheptel TCD4+. Ce préjugé convenu s'appuyait sur un travail clinique (souvent référencé) où, par des compilations à la hache de tranches statistiques de patients non homogènes, les taux de HIV mesurés 6-12 mois du début de l'infection devaient annoncer (ou non) une maladie SIDA dans les 5 ans. *It's the virus, stupid...* avait formulé un chaud partisan du *HIV actions directes*. Le ré examen des mêmes données - par des investigateurs moins militants - disqualifiait l'assertion pour *84 % des personnes suivies dans ces cohortes* ! Autre prédiction - sympathique inverse cette fois - qui ne s'est pas vérifiée: moins de 1000 copies HIV (par volume de sang) à 6-12 mois du début de l'infection, la marche vers le SIDA devait s'annoncer comme lente ou plus lente. Non pas, dit la cohorte des homosexuels d'Amsterdam : 40 % d'entre ces personnes séropositives apparemment *favorisées* au début de l'infection auront développé un SIDA *8 années* après leur contamination. Soit un cours maladie *non différent* des 50 % d'évolution au SIDA après une médiane de 11 ans d'infection pour l'ensemble des patients - avant antirétroviraux.

Mangabeys, SIV, deuxième leçon

SIVsm peut clairsemer les champs T CD4+ du mangabey SIVsm+ , le singe charbonneux semble s'en faire des flûtes : voilà des lymphocytes TCD4+ en beaucoup moins parfois, chez des mangabeys qui vont aussi bien que leurs congénères SIVsm+ ou SIVsm- . Les champs lymphoïdes des mangabeys en question sont restés désertifiés, comme au début de l'infection. Mais 9 années plus tard, on voit ces animaux toujours en forme, sans amaigrissement, ni infections inopportunes, ni lymphomes, ni maladie d'aucune sorte. De leurs moignons TCD4+ résiduels, sortent toujours des masses de SIVsm - il reste suffisamment de lymphocytes TCD4+ pour ça - mais toujours pas de SIDA. Ultime vérification sur la validité du témoignage *mangabeys SIVsm+++ TCD4+ ---* : leurs organisme peut souffrir de SIDA lorsqu'on leur inocule un autre SIV, ~~ou~~ comme le SIVsm PBJ14, un spécimen retors dérivé de singes rhésus mourant du SIDA. Le mangabey tombe alors résolument et gravement malade. Voici donc un démenti roide à la série *enfouissement des lymphocytes TCD4+ = effets ab immunitaires = SIDA* ! D'où un deuxième aphorisme : *ça prend plus que des TCD4+ en moins pour faire un SIDA ...*

L'INFLAMMATION ASSOCIEE A LA REPRODUCTION DES HIV / SIV FAIT LE SIDA

La désertification sèche des champs T CD4+ ne suffit pas à enclencher la maladie chez le mangabey *SIVsm+* - et la notation sèche n'est pas seulement une allégorie. Dans les tissus lymphoïdes du macaque *SIVsm+* moribond, le pathologiste voit une vague expansive d'activations cellulaires, intéressant des cellules variées. Le phénomène d'excitation cellulaire vient en compagnie de 2 maléfices : *hypersécrétion* de protéines bigarrées (*cytokines*), et *hyperprotéolyse* = augmentation de la découpe de protéines, dans les cellules excitées et autour d'elles. *Excitation-Activation cellulaire, hypersécrétion de cytokines, hyperprotéolyse intra et extra cellulaires*, c'est le tiercé bio pathologique d'une *inflammation* particulièrement soutenue. Oui, chez l'animal ou chez l'humain porteur de *lentivirus CD4 lymphotrope*, une inflammation accompagne la marche au SIDA.

Excitation-activation cellulaire

La surface des cellules excitées sont hérissées de protéines caractéristiques d'une montée en régime de la chimie intracellulaire. Fragilisées, la plupart de ces cellules activées mourront à court terme dans un flux de *digestion protéasique interne* – un phénomène couvert par le néologisme d'*apoptose*. L'*apoptose* concerne peu les lymphocytes *TCD4+* engagés dans la reproduction du HIV (lymphocytes *TCD4+ / HIV+*), mais bien plus des lymphocytes *TCD4+* vierges de VIH, parmi d'autres lymphocytes non *TCD4+*, et d'autres cellules, hors la famille des lymphocytes.

Hypersécrétion des protéines d'origine cellulaire

Interférons, interleukines, chemokines, TNF – ces noms génériques désignent des *cytoprotéines* d'origine cellulaire, autrement appelées *cytokines* (cyto = cellule, kinein = ce qui bouge ; leur côté décoiffant étant de *faire bouger* une cellule mobilisable, ou et d'activer son métabolisme). Les cytokines sont produites par toutes sortes de cellules, lymphocytes *TCD4+* entre autres. Une pluie de cytokines tombe sur les cellules lymphoïdes du macaque *SIVsm+*, à l'intérieur de l'espace lymphatique et au delà. La déferlante *rince* les tissus du macaque *SIVsm+* : pour produire ces cytoprotéines, les cellules devront tirer sur leurs réserves protéiques, détourner les matériaux précurseurs, pour les incorporer dans ces cytoprotéines *inflammatoires*.

Sur découpage de protéines dans les humeurs et à la surface des cellules prises dans l'inflammation péri VIH

Toute excitation cellulaire soutenue s'accompagne peu ou prou d'une augmentation des moyens en enzymes découpeurs = *protéases* de toutes sortes. L'*hyperprotéolyse* résultante implique ou au moins de leurs activités découpeuses. Le train de protéolyse débite les protéines en fragments plus petits (=peptides), et ce petit bois peptidique va nourrir le long feu de l'excitation cellulaire. Et celui ci induit encore de la protéolyse, laquelle pousse à la fabrication de cytokines... un processus circulaire telle la poule et son œuf, dans lequel le débitage peptidique amorce, entretient, participe de toutes les façons à la *chauffe inflammatoire péri VIH*.

LE PROCESSUS SIDEOGENE DRIVÉ PAR DES DETOURNEMENTS DES RESSOURCES EN PROTEINES

Carences en calories et en protéines et infection HIV sévère, ressemblances

Pour qui aura vu ces patients, dans la ville ou en consultation, leur ressemblance avec les grands dénutris des camps azura été frappante. Une ressemblance qui n'est pas que d'apparence : lors de carences graves en calories et en protéines, la biochimie qui se met en place dans l'organisme déploie un processus de dégradation des graisses solides suivi rapidement de la dégradation des protéines endogènes. Les enzymes capables de découper les matériaux organiques en place vont hacher leurs substrats en les prélevant sur les stocks, gras d'abord, protéines ensuite : sous les dents découpeuses d'enzymes *lipolytiques* – pour les graisses et les huiles – enzymes *protéolytiques* pour le dépiotage des protéines. L'amaigrissement suivra aussi longtemps que l'alimentation restera en défaut.

L'infection à lentivirus VIH, quand elle emprunte les voies du SIDA, engage l'organisme dans des désordres *métaboliques internes* croissant. Ces désordres rappellent – mais ne superposent pas – à ceux que l'on observe dans la dénutrition par carence en protéines et calories. La maladie lentivirale gravative commence par ce *déraillement métabolique* touchant d'emblée les protéines : le hijacking des protéines internes s'inscrit comme *conducteur principal* des désordres qui marquent le mauvais cours d'une infection lentirétrovirale.

Comme chez des prisonniers maltraités, ou les déshérités des pays en développement, ou les anorexiques extrêmes, ou des grévistes de la faim, que ce soit par défaut d'absorption digestive lorsque la surface muqueuse de l'intestin est réduite ou malade, ou par dilapidation somptuaire des protéines, lorsque des grammes sont versées chaque jour dans les urines d'un patient dont les reins *néphrotiques* sont devenus poreux... Que l'on soit affamé ou malade du lentivirus, les protéines en défaut - d'assimilation ou d'apport - vont pousser les équilibres biochimiques à piocher dans les réserves azotées stockées dans les muscles avec l'entrée en action d'enzymes protéases intra musculaires. A la différence des affamés cependant, dans l'infection VIH comme dans d'autres situations inflammatoires disséminées et soutenues, les protéines apportées par l'alimentation rejoignent celles tirées des réserves protéiques : toutes se confondent dans le flot de matières azotées qui part *futilement* nourrir le feu stérile de l'inflammation chronique.

Détournements de protéines internes dans le Wasting de la maladie cancéreuse

La cachexie lié au processus SIDA est superposable sur bien des points au *wasting* (=gaspillage) de la maladie cancéreuse quand elle s'accompagne d'un amaigrissement généralisé... *La cachexie cancéreuse résulte d'anomalies du métabolisme caractérisé par une atrophie musculaire résistante à des apports nourriciers supplémentaires.... En termes de physiologie nutritive, l'atrophie musculaire résulte de la conjonction double d'une dégradation*

accélérée du tissu musculaire (catabolisme protéique accru) et d'un blocage dans la reconstruction musculaire (anabolisme interdit), le tout réalisant une situation où les quantités de produits azotés quittant l'organisme sont supérieures aux quantités assimilées (l'équilibre nitré est négatif)... Le blocage anabolique implique un déficit d'utilisation des acides aminés précurseurs nécessaires à la reconstruction de muscle ou encore un blocage dans les processus de synthèse des protéines musculaires. L'hypercatabolisme implique l'activation supra normale des systèmes d'enzymes protéasiques notamment dans les cellules musculaires... Cachexie du cancer : là comme dans l'infection lentivirale sévère, s'enclenche une sorte de déraillement métabolique, un détournement des ressources au dépend des protéines constituantes des cellules, notoirement cellules musculaires. Il s'ensuit une involution de la masse cellulaire maigre et une émaciation corporelle tragique.

Les cellules tumorales sont à l'origine de ce cours métabolique tordu. Il démarre dans et autour des cellules cancéreuses avec le phénomène de sur découpe des protéines. Les lianes collagènes *conjonctives* (= dans le sens de nouer ensembles) qui entourent la tumeur passent à la scie sous l'action des protéases dont la cellule cancéreuse est agressivement dotée. Ces enzymes ont le pouvoir de fragmenter les protéines - protéines de la matrice conjonctive comme le collagène, et d'autres - en fragments peptidiques plus petits. Les chutes de protéines profitent vraisemblablement à la croissance de la tumeur. La cellule tumorale ressemble par le fait à ces machines tronçonneuses sur chenilles débitant la forêt à mesure qu'elles avancent - à la vitesse d'un escargot. Plus les cellules cancéreuses exhibent à leur surface d'enzymes protéasiques, plus le cancer est invasif, extensif, agressif, proliférant. Les bouillies peptidiques résultant de la tonte conjonctive constituent par ailleurs un ferment nourricier pour les cellules conjonctives mobiles voltigeurs, qui viennent se repaître à leur façon des retombées peptidiques – et autres – laissées par la tumeur qu'ils infiltrent. Les cellules charognards vont-elles aussi brûler du peptide, pomper de l'oxygène, dériver les précurseurs amino acidulés vers la production de protéines flambeuses, alias *cytokine inflammatoire*, et boucler la circulaire métabolique *cachectisante* où, se consume les fragments peptidiques résultant de l'abattage du tissu conjonctif et de la mort des cellules *in situ*. Il s'installe ici et là, dans la tumeur principale puis dans ses colonies, des stations de protéolyse, des comptoirs de peptides, des débits d'oxygène, et le flux courant des matières azotées fuit dans l'équivalent de *puits protéiques sans fond* (= *Protein Sink Syndrome*).

Une partie des protéines détournées vers la tumeur est investie dans la biomasse tumorale, ce qui lui vaut sans doute un avantage de *croissance* sur les cellules non tumorales. Le reste des découpages protéiques nourrit le processus d'inflammation intra tumorale, de niveau faible mais suffisant pour contribuer aux détournements métaboliques. Les foyers de moulinsages peptidiques dans la tumeur agressivement maligne génèrent de l'inflammation. Et les flux protéiques sont poussés vers la consommation *consumation futile, à perte...* *Les patients (cancéreux) présentent souvent un corps décharné comme s'ils étaient des affamés, mais cette situation n'est pas réversible sous simples apports nutritifs supplémentaires...* De façon similaire, dirait-on, le moteur *sidéogène* se trouve dans ces pitons *TCD4+ HIV+*, des stations de pompage ectopique de protéines et d'oxygène. La contribution des lymphocytes CD8, leurs prédateurs naturels n'est pas exclue (cf., *les mystères de la chambre d'explosion inflammatoire*).

La traîne inflammatoire accrochée à la comète lentivirale en activité ne vient pas en proportion arithmétique simple de la densité des foyers HIV+ $TCD4+$: le goulasch inflammatoire ne vient pas *linéairement proportionné* à la reproduction de ces lentirétrovirus CD4 lymphotrope..Si l'on devait quantifier l'inflammation – il faudra bien que cela advienne –, les facteurs comptables déterminants seraient à trouver dans les *niveaux et extension de l'activation cellulaire*, dans les *flux de cytokines*, dans les *taux de sur découpage peptidiques*. Il est temps sans doute pour l'industrie du diagnostic biologique d'entrer dans ce frai là, et fournir les tests biologiques qui devront permettre au clinicien et son patient d'apprécier la grandeur inflammatoire de l'infection en cours, et son devenir, avant, puis sous traitement.

Inflammation, Bruine, rincage, usure...

A force de produire et consommer et produire encore de la cytokine, craquer des allumettes lentivirales consommatrices d'oxygène pour consumer de la protéine en bouts, l'infection lentivirale réussit son mauvais coup. Comme un fleuve qui se prendrait à assécher ses affluents, l'organisme, tout à ses consommations ectopiques, vide ses goussets énergétiques pour alimenter ces réseaux métaboliques futiles. En tirant sur les fonds de réserves (= muscles), un boulevard protéique est fait aux (mauvaises) humeurs que l'irritation rétrovirale fait pleurer aux cellules proches des foyers infectieux + : *interleukines, chemokines, interférons*, ... Une bruine de cytoprotéines mouille le tissu lymphoïde, d'abord lui. Puis le rincage continuera plus loin, dans d'autres tissus éloignés des factoreries CD4+. Quelle cellule peut se nourrir et grandir sous le régime de l'interféron ?

Chétif, diaphane, maigre comme une étique...le SIDA comme une Malnutrition

Si *Nutrition* renvoie à l'ensemble des processus d'assimilation des *nutriments* dans l'organisme, si nutriment désigne un composé que l'organisme incorpore dans sa biomasse, alors le processus nocif engagé par l'infection à VIH dans l'organisme serait une *malnutrition interne*. Le phénomène d'érosion protéique précède de longtemps les anomalies d'ordre immunitaire. L'albumine, un multi polymère de stockage des acides aminés, constituants élémentaires des protéines, donne très tôt les signes d'un grignotage. Produite par les cellules du foie en fonction des apports amino acides qui leur arrivent des intestins, mais aussi, de ce que les protéines incorporées dans la masse musculaire libèrent d'amino acides. Les taux d'albumine plasmatique reflètent les taux de renouvellement des stocks protéiques internes, indicateur des stocks protéiques à l'instar de ce que le *glycogène*, polymère de glucose, représente pour les glucides dans le muscle et le foie (Pierre Sonigo). Compte tenu des mouvements sur les stocks protéiques imposés par l'inflammation péri VIH, on ne s'étonnera pas de la baisse tendancielle des taux d'albumine plasmatique observée dans les infections HIV qui évolueront le plus rapidement vers le SIDA. Conséquence des dilapidations protéiques progressives, l'organisme voit son métabolisme interne dériver vers d'autres voies énergétiques : la production de matières huileuses endogènes...

QUAND ON FAIT MAIGRE, ON FAIT DES EAUX GRASSES

Chez les animaux sauvages, la migration l'hibernation, la plongée

En hautes profondeurs marines, conduisent à l'accumulation d'huiles dans le foie = *stéatose hépatique*, un phénomène d'adaptation physiologique aux besoins énergétiques. Le foie du requin des grandes profondeurs est chargé à 50% de dérivés huileux de type *squalène*, un hydrocarbure désoxygéné (avec ses 30 atomes de carbone pour 56 d'hydrogène) ; c'est un précurseur du cholestérol chez les mammifères terrestres. La stéatose physiologique permet à l'organisme de se fournir en énergie. Chez l'oiseau migrateur ou le requin des profondeurs, dans les tissus comme par exemple le foie - qui n'est pas engagés dans l'effort mécanique -, lorsque l'oxygène se fait rare et l'anaérobiose relative s'installe, l'organe hépatique voit son métabolisme orienté vers la production de ressources *huileuses*. Tout au long des milliers de kilomètres parcourus, les muscles de l'oiseau migrateur consomment et drainent un maximum d'oxygène. Le gaz leur parvient via le plasma et surtout l'hémoglobine ; dans les cellules il est aspiré par les mitochondries, formations microscopiques, très avides d'oxygène parce qu'équipés des enzymes nécessaires à la *fixation* de l'oxygène gazeux (O₂) dans le gaz carbonique (CO₂) = *respiration cellulaire*.

Dans l'effort d'endurance, le tissu musculaire consume

un maximum de ressources huileuses, en même temps qu'il consomme un maximum d'oxygène => pour la combustion des substrats huileux à mesure que ces derniers s'infiltrant dans les mitochondries. Résultat : de l'énergie calorifique pour satisfaire aux exigences mécaniques. Le tissu musculaire endurant se retrouve par le fait en anaérobiose relative durant son effort, sevré qu'il est en oxygène que ses mitochondries ne cessent de consumer. Il en résulte une sorte de « dette » d'oxygène, situation qui place le tissu en anaérobiose (= manque d'air) relative. Les cellules musculaires sont abondamment fournies en organites mitochondriaux dont l'histoire évolutionniste prétend qu'elles sont là, dans les cellules, depuis les temps jurassiques où les eucaryotes auraient conclu une sorte d'alliance symbiotique avec des *archéobactéries oxyphiles*, installées à demeure depuis, dans toutes les cellules eucaryotes, animales et végétales. Retour à l'effort aérobic au cours duquel les mitochondries - qui ont donc la taille et la fonction de bactéries oxyphiles - dévorent l'oxygène qui leur est offert, et le transforme en le "fixant" sur des substrats carbonés, et notamment ceux dérivés des huiles. La fixation de l'oxygène se fait par l'arrachage des électrons périphériques de l'oxygène moléculaire, arrachage ici pour redistribution là, sur les résidus carbone des huiles organiques qui sous le coup se transforment finalement en CO₂ - largué ensuite dans l'atmosphère via les poumons de l'animal.

Endurance sportive et organisme du sujet HIV+, quels rapports ?

L'infection HIV produirait l'équivalent formel d'un effort, dans le système lymphoïde, là où évidemment aucune production d'énergie mécanique n'est requise. Rien de mécanique en tout cas qui viendrait corroborer la (méta) physique des *forces immunitaires*...Il n'y a de "sportif" là dedans que le pompage de l'oxygène, en relation avec la gestion détournées des dépenses

énergétiques vers les matières huileuses : cholestérols triglycérides, et leurs dérivés. Quand on a procédé à l'analyse des substrats utilisés par un organisme évoluant vers un SIDA sous le coup d'une infection au virus HIV, on a noté que les huiles étaient la source principale d'énergie au repos. Ceci est vrai même à des stades peu avancés de la maladie. L'observation souligne l'orientation métabolique générale du corps sous influence *sidéogène* vers les triglycérides, une orientation favorisée, autorisée, incitée, ou simplement reflétée dans les *hypertriglycéridémies*, notées chez ces patients, en conjonction avec l'augmentation de la production endogène d'*interféron alpha*. L'hypertriglycéridémie du SIDA précède l'état de *stéatose* = accumulation de triglycérides et autres lipides dans les tissus de *tout organisme* forcé aux cheminements métaboliques qui conduisent à la cachexie. C'est le cas en particulier des carences nutritives, ces malnutritions où les apports en protéines et en calories sont gravement insuffisants.

PROTEINES --- / LIPIDES ++++

Quand on fait maigre, on fait des huiles sinon des graisses...C'est le cas chez le sujet dénutri ou mal nourri, le prisonnier maltraité, du déshérité non secouru, de l'anorexique dégoûtée de l'alimentation, l'enfant dont les reins malades laissent fuir quotidiennement un dizaine de grammes de constituants protéiques, le diabétique dont la maladie est insuffisamment contrôlée, le greffé de cœur ou du rein sous cortisone ou autres médicaments anti rejet, le sujet dont le corps se décharne sous le coup d'une infection HIV ou d'un cancer...Dans toutes ces situations, les matières protéiques internes sont soumises aux forces découpantes d'enzymes *protéases*. A partir des peptides et des amino-acides qui résultent du débitage des protéines (musculaires), l'organisme refait d'autres *copules carbonées*, et notamment les chaînes carbonées et hydrogénées dont sont faites en majorité les huiles - *triglycérides, phospholipides, cholestérols*, et autres.

Les dérivés *triacyl-glycérols* (= *triglycérides*) sont faits d'une charpente de *glycérol* (produit tri-carboné dérivé par fermentation du glucose), sur laquelle se fixent en grappe les chaînes hydrocarbonées de trois acides gras (la désinence *acyl* désigne *acides gras*). Les *tri-acyl-glycérols* sont rejoints dans certains tissus par des *esters de cholestérols* stockés ou fabriqués localement. La surproduction huileuse combinée conduit les tissus à la *stéatose*, un mot d'anatomiste pour désigner l'accumulation visible par lui dans les cellules d'un tissu d'huiles dans leur cytoplasme. L'anomalie huileuse dans l'infection HIV est de connaissance ancienne puisque dès les premières descriptions de la maladie l'augmentation des huiles du sang = hyperlipidémie faisait partie intégrante des anomalies que le biochimiste constatait chez un patient dont l'infection HIV évoluait vers un SIDA. Les patients se présentent comme de plus en plus émaciés, tandis que des matières huileuses infiltrent leurs *tissus*, le foie avant tout (avant tout parce que c'est aussi le seul organe où le clinicien cherche les indices d'une stéatose) , mais aussi la moelle osseuse (les ponctions et biopsies de moelle osseuse ont de longtemps établi la réalité de ces infiltrations huileuses chez les patients SIDA), et sans doute dans les poumons, les muscles, tissu qui se montrent (à l'imagerie par résonance magnétique par exemple) comme persillés, striés de triglycérides , en état constitué de *stéatose généralisée*.

L'organisme du séropositif ne décide rien, du style : *à défaut de protéines, il faut bien manger quelque chose...* Le nouvel arrangement métabolique résulte de la convergence des événements, physiques et chimiques internes, réunis par la situation de carence ou de détournement protéique. La sur production d'huiles suit les lois de la thermodynamique et de la biochimie, appliquées à cet écosystème sous le coup de la *loi d'action de masse* orientant l'activité métabolique interne vers les *synthèses réductives*.

L'inflammation peri-VIH génère des consommables incitant à la prolifération cellulaire

L'inflammation péri VIH occupe une place décisionnelle dans l'émergence de lésions de Kaposi chez les porteurs de virus herpès n°8, alias *Kaposi Associated Human Herpes Virus*, tant sa présence est indissociable de tout Kaposi, infection à VIH ou non. Sans inflammation ajoutée, les cellules du Kaposi n'ont apparemment pas de moteur pour s'engager dans une prolifération. Le mal nommé *Sarcome de Kaposi* est en fait *le contraire* d'un cancer dans la mesure où les cellules constitutives des lésions de kaposi n'ont pas cette capacité de *prolifération acquise autonome*, état caractéristique des tumeurs proprement malignes (!). Sous antiviraux anti VIH, la prolifération kaposienne disparaît régulièrement, montrant son caractère intrinsèque de *prolifération pluri-cellulaire non clonale* entretenue par des *facteurs de croissance cellulaire* que peut faire naître une *inflammation* –liée à μ VIH, à un greffon en rejet, à une tuberculose hors SIDA...Et bien que les tumeurs kaposiennes disparaissent chez le porteur de VIH sous ARV, les patients demeurent leur vie durant porteur de *HHV8* avec lequel ils vivront tranquillement hors inflammation: on compte 10 000 fois moins de Kaposi avérés que d'infections HHV 8 dans la population grecque. Pour que le Kaposi donne à voir ses lésions caractéristiques, il faut *un plus d'inflammation connexe*.

Quels *jus* stimulants pousseraient les cellules de Kaposi à croître et à proliférer? Le génome HHV8 contient les informations codant pour *80 protéines virales différentes*, et parmi elles, une collection de protéines proches de *cytokines humaines*. Les vertus *nourricières* de ces cytokines sur les cellules formant la paroi des micro-vaisseaux capillaires sont par ailleurs établies. On pressent donc que la liste des nutriments distillés dans les lésions de Kaposi serait rien moins que longue. Le mélange de protéines susceptibles de favoriser la croissance des lésions de Kaposi paraît tenir de la potion magique : les protéines HHV8 abondent dans ces lésions, et celles-ci sont *remarquablement riches en cytokines* virales et cellulaires.

Chez les greffés, le sarcome de Kaposi ne relève pas simplement d'un déficit immunitaire

La notion de déficit immunitaire ne cesse d'être présentée chaque fois qu'un événement pathologique survient chez une personne séro-positive. Les cellules d'une lésion de Kaposi, pour se jeter dans la prolifération, profiteraient dit la piété immunitaire de la mollesse des *forces répressives anti HHV8*. Pourtant, dans les lésions d'un Kaposi SIDA – comme dans les Kaposi liés à un traitement par la cortisone – la multiplication du virus HHV8 est réduite à très peu, HHV 8 n'infectant qu'un nombre ultra restreint de cellules constitutives d'une lésion de Kaposi. L'efflorescence des lésions - constatée si souvent autrefois - lors d'une infection à VIH, ou chez un greffé sous corticoïdes, ne peut guère s'expliquer par la défaillance supposée de l'immunité anti HHV8.

Le Kaposi chez les receveurs de greffe vient avec les médicaments immunosuppresseurs, et il régresse lorsqu'on interrompt ces médicaments. Ceci ne dit pas que le Kaposi associé à l'infection à VIH soit la marque d'un organisme en *détresse immunitaire*. On se rappelle que 10 à 15 % de maladies de Kaposi HIV+ surviennent chez patients loin de toute manifestation infectieuse SIDA, avec des taux de lymphocytes CD4 souvent normaux. Ces tumeurs apparaissent à *des années de distance* de toute infection secondaire SIDA, au début de l'infection à VIH, quand le seul événement bio-pathologique serait l'excitation cellulaire péri VIH et ses facteurs inflammatoires. De même, c'est souvent loin d'une immunodéficience consistante = infections viscérales sévères - que l'on voit des éruptions de *vésicules d'herpès* qui traduisent la réviviscence de virus *herpes simplex*, de la famille *herpèsviridae* (HHV-1 / HHV-2) ; mêmes considérations pour les *zonas* liées à la reprise, dans la moelle épinière, dans le corps des neurones sensitifs qui infiltrent le territoire cutané correspondant, reprise de multiplication d'un virus *varicelle-zona*, membre lui aussi de la famille *herpes* (HHV 3) ; de même pour les *leucoplasies à bords chevelues* formant des rayures verticales blanchâtre sur les bords de la langue, attestant de la multiplication - locale et anodine - du *virus Epstein-Barr*, autre membre de la famille des *herpes* (HHV 4).

On le voit dans cette énumération, la famille des virus herpès se porte bien de ces *inflammatoires* que suscite une infection à VIH, en dehors de toute immunodéficience consécutive. En dehors de l'infection à VIH, on sait aussi que le virus *herpès simplex* - avec ses vésicules péri-orales ou génitales, alias *boutons de fièvre* - fait figure de *virus de sortie* quand il surgit chez un patient souffrant de *pneumonie à pneumocoque*, hors infection à VIH. Ces pneumonies donnent volontiers une *fièvre de cheval* attestant de la mise en branle du système des cytokines essaimant dans l'organisme depuis le poumon malade.

Lymphomes B non hodgkiniens (LBNHs) et inflammation péri VIH

Lorsqu'ils surviennent chez les porteurs de virus HIV, les lymphomes B font suite à une longue phase de *prolifération inflammatoire bénigne* des lymphocytes B résidents des *follicules germinatifs à lymphocytes B*, des zones micro écologiques où les bords lymphocytaires B se maintiennent sur le tissage - nourricier - qu'offre les *cellules folliculaires dendritiques*, au centre des follicules germinatifs. La prolifération des lymphocytes B dans les zones germinatives reste bénigne chez près de 98-99 % de séropositifs HIV, et ce, même du temps où les traitements anti VIH n'étaient que l'ombre de ceux d'aujourd'hui en terme d'impact antiviral. Le lien affirmé entre VIH et LBNHs passe sans doute par les incitations proliférantes nées des foyers HIV+CD4+. Tous les investigateurs ont noté l'augmentation différentielle des cytokines inflammatoires chez les HIV+ qui auront développé un lymphome, comparée aux séropositifs indemnes de ces tumeurs. Oui, les cytokines et les bouillons peptidiques stimulent la croissance proliférative des lymphocytes B, oui elles ont sans doute leur part de responsabilité dans l'émergence des lymphomes associés au VIH. Et l'épidémiologie affirme encore : plus l'infection HIV progresse, et avec elle, l'inflammation activatrice, cytokinique et protéolytique, plus les LBNHs sont fréquents. Le traitement anti VIH n'a pas fait disparaître ces tumeurs ? C'est peut être la marque d'autres facteurs cancérogènes, plus fréquents dans la population HIV+ par rapport à l'ensemble de la

population - en raisons de risques environnementaux que l'on invoque sans pouvoir réellement les désigner, sans liens présumés avec le processus de sidatisation (cf., plus haut).

Si le virus HIV n'infecte pratiquement jamais *in vivo* les lymphocytes de catégorie B, les protéines d'enveloppe du VIH, ou le virus herpès HHV4 (Epstein Barr), ou certains des produits secondaires venus de l'hôte - comme certains *fragments de protéines du système Complément* – nourrissent la prolifération de ce type de lymphocytes. Une même bouche récepteur permet au lymphocyte B d'ingurgiter les produits (nourriciers) du Complément C3 - avec effets prolifératifs extra ordinaires *in vivo* - et d'adsorber puis d'ingurgiter l'herpès virus numéro 4. Le virus EBV induit lui aussi une prolifération dans les lymphocytes de classe B. On peut s'interroger : la protéine C3 du Complément et ses fragments, concentrés comme ils le sont à la surface des virions HIV agglutinés aux contacts des lymphocytes B, dans les centres germinatifs des sites lymphoïdes, ne seraient ils pas des acteurs plausibles dans le nourrissage prolifératif des lymphocytes B?

LA LOGIQUE ECOSYSTEME DU VIVANT

(les phrases entre parenthèse sont empruntées à *Ni Dieu Ni Gènes*, Jean Jacques Kupiec et Pierre Sonigo, éditions Seuil Sciences Paris 2001 ; les citations (en italiques) et nos reformulations dérivent du chapitre *Cellules en Liberté* rédigé par Pierre Sonigo)

Où l'impératif kantien serait: *mange ou crève*

Eléments unitaires de compte de nos organismes multicellulaires, élément de compte arbitraire quoiqu'opérateur : nos cellules "...*petits animaux microscopiques, elles ne vivent que pour elles et non pour nous dont elles ne savent rien, ne sachant d'aucune manière qu'elles seraient les parties d'un tout. Leur finalité n'est pas de construire l'équilibre général d'un système dont ils ne possèdent ni vision ni compréhension globale. Les acteurs cellulaires cherchent individuellement à optimiser leur survie.* Corps et âme - mais oui, l'âme aussi -, nos 70 kilos +/- 30 de masse corporelle représentent la somme pondérale de quelques 7×10^{13} = soixante dix mille milliards de farouches égoïstes ! Nos cellules ne connaissent de loi d'organisation et de fonctionnement que l'ordre des ressources nutritives qui leur parviennent, grâce auxquelles elles se sustentent, croissent, prolifèrent, se différencient, meurent.

Les ressources sont des molécules dont les flux entraînent des enchaînements chimiques successifs dans le métabolisme des cellules qui les ingurgitent. Les appétits préférentiels pour tel ou tel nutriment sont le corollaire de l'obligation des participants à se spécialiser pour former des *organes* aux métabolismes tant soit peu distincts, ou à périr faute de *ressources généralistes suffisantes*. Les préférences chichiteuses pour telle *saveur ou composé* sont le corollaire charnel des conformations contorsionnées des *bouches récepteurs*, en surface de cellules, des entrées par lesquelles les cellules puisent leurs éléments nutritifs dans le milieu péri cellulaire. Les formes tri ou quadri dimensionnelles des *ligands* nutritifs qui s'attachent aux récepteurs sont

variablement différentes les unes des autres. Les organes se présentent comme des *modules multicellulaires interactifs auto organisés*. Ils constituent des ensembles de sociétés cellulaires structurées autour de *réseaux métaboliques* en série.

C'est un micro monde cannibale – une cellule qui y ferait trop la morte se fera gober par la chacale d'à côté ; un monde respectueux des postulats darwiniens et de ses concepts-clés, comme la variation des caractères (cellulaires), la spécialisation ou différenciation (des cellules), au travers de processus de sélection compétition en faveur des éléments les mieux adaptées aux niveaux et types de ressources qui leur arrivent. A l'instar d'une forêt, en équilibre dynamique au milieu des flux de nutriments et de minéraux dont elle est traversée, parmi les flux aqueux et caloriques qui la baigne, l'irruption d'un élément nutritif PLUS déclenche un train d'adaptations biochimiques dans les cellules. L'intrus ressource a la dimension d'une proie, et les modifications induites suivent les *relations proie-prédateur* que les mathématiciens Lotka et Volterra avaient formalisées en équations - à propos des relations sardines / requins.

Les peptides pré-digérés, une ressource académique pour les lymphocytes T

Dans la liste des ressources et des nutriments autour desquels s'organise le système lymphoïde, les protéines et leurs fragments de digestion partielle = *peptides, polypeptides, peptones...* sont de toujours mis en avant. De fait, à l'instar des bouillons-cubes qui nous ont fait grandir, les hydrolysats de protéines pré-digérées ont une place essentielle dans les chaînes alimentaires qui structurent les organes lymphoïdes : *thymus, ganglions, rate, tissu lymphoïde* des intestins et de l'arbre respiratoire. Ces organes et sites sont les fermes de pacage pour les troupeaux lymphoïdes. Dit en termes sous marins (nous sommes en milieu immergé et salin à 9 grammes de chlorure de sodium au litre), les organes et sites lymphoïdes seraient des jardins-aquariums, des fermes piscicoles, pour l'élevage en bancs des lymphocytes et consorts.

...Si l'on accorde à l'antigène = composé organique capable d'induire la formation d'anticorps ou de lymphocytes T spécialisés pour ce composé - la dimension d'une nourriture précieuse pour ces animaux unicellulaires que sont les lymphocytes, la ressource-antigène capturée devient instrument de sélection du clone lymphocytaire concerné sur une base darwinienne : avec sa prise d'antigène, la cellule trouve pour elle-même un avantage substantiel au sens littéral, et elle se multiplie. Et le lymphocyte pourvu du meilleur anticorps, celui qui capture le mieux l'antigène, se multipliera préférentiellement. Les lymphocytes T ne reconnaissent pas l'antigène directement. Ils ont besoin du travail préparatoire d'autres cellules capables de digérer les antigènes les plus différents puis d'en rejeter les fragments découpés. Ces découpes restent coincés dans des protéines à la surface de la cellule présentatrice de l'antigène découpé, des protéines qui ont valeur de présentoirs. Les bouches récepteurs des lymphocytes de classe T reconnaissent les formes constituées par les fragments d'antigène accrochés aux protéines présentoirs de la cellule préparatrice. Ce phénomène pourrait correspondre à l'initiation d'une chaîne alimentaire entre cellules : l'antigène, ressource de départ, est phagocyté et digéré par une première série de cellules. Si l'antigène est trop abondant, ces cellules vont être frappées d'indigestion et régurgiter la nourriture partiellement digérée. Le lymphocyte T va venir déguster les résidus de cette digestion. Le lymphocyte T se nourrit donc d'un antigène d'occasion. Pour optimiser ce repas, la

bouche récepteur T du lymphocyte T est parfaitement adaptée à l'ensemble présentoir et nourriture, auquel elle s'accroche solidement.

Les cytokines, protéines de l'alimentation cellulaire

Les cytokines (de cyto : cellule et kine : mouvement) sont des protéines sécrétées notamment par les cellules du système immunitaire. Elles sont capables de se lier à des récepteurs de la surface cellulaire et de provoquer la prolifération ou la différenciation cellulaire. Les cytokines sont remarquables par leur ubiquité et la redondance de leurs activités. La spécificité d'une cytokine pour un type cellulaire est exceptionnelle. Le réseau des cytokines est souvent présenté comme un exemple typique d'échanges complexes d'information entre cellules. ...En fait, le réseau des cytokines présente les caractéristiques typiques d'une chaîne alimentaire. On y retrouve des spécialisations sans spécificité stricte, un rôle critique dans l'activité et la reproduction, une succession d'échanges locaux. Les cytokines pourraient donc parfaitement constituer une ressource protéique pour les cellules, expliquant en cela leurs activités trophiques (= faire croître et se multiplier les cellules du système immunitaire). C'est l'hypothèse du steak de cytokines. Etant donnée la taille de la cellule, une dose active de cytokine est l'équivalent d'une bonne tranche de viande à notre échelle ! Un tel réseau alimentaire peut avoir trouvé son origine dans l'importance métabolique des protéines et des acides aminés. En accord avec cette interprétation, de nombreux travaux montrent que les cytokines retentissent sur le métabolisme des acides aminés ou la balance nutritionnelle.

*C'est autour de chaînes alimentaires spécialisées que les cellules se composent en organes (muscle, cerveau, intestin, pancréas, ...). Ces regroupements ne sont motivés par aucun altruisme coopératif entre une cellule cigale et sa fourmi de voisine. Et pas de réciprocité indirecte où les deux se sacrifieraient pour le bénéfice du *tout organisme*. Les échanges sont intéressés, obligés, contraints entre cellules symbiotiques ou compétitives dans leurs métabolismes respectifs. "La cellule devient un hépatocyte (cellule du foie) parce que dans la situation topologique où elle est placée (à la croisée des flux nourriciers venus par la veine porte et l'artère hépatique) convergent les ressources nécessaires à son accomplissement comme cellule hépatique, (raison pour laquelle sans doute, l'ablation d'un morceau, même très substantiel de foie, est très rapidement suivie d'une repousse au volume naturel d'avant).*

"De manière générale,les cellules se spécialiseraient en fonction de leur position par rapport aux ressources métaboliques.... Chaque organisme est la nouvelle histoire d'une société de cellules qui s'adaptent à un environnement formé de milliards de leurs semblables et qui se spécialisent pour survivre. Les prolongements qui forment les nerfs permettraient initialement aux neurones - éloignés dans l'embryon des sources de gaz et de nutriments - de capter leur nourriture à distance, comme les racines des arbres. Les échanges qui caractérisent le système nerveux seraient l'équivalent de chaînes alimentaires entre cellules et non de signaux destinés à garantir la qualité de nos pensées à venir... (Les lois de) l'homéostasie, c'est-à-dire la constance du milieu intérieur (d'une forêt ou d'un corps animal) chère à Claude Bernard, (ne sont) écrites nulle part... L'arbre ne pousse pas pour abriter l'oiseau. L'oiseau n'obéit pas à la forêt qui lui imposerait de contrôler la prolifération de l'insecte ! L'équilibre global de l'écosystème émerge

d'interactions qui n'ont pas pour finalité d'assurer cet équilibre. Il n'existe pas de police de la Nature... » (Pierre Sonigo, opus cité)

Les bacilles de Koch (BK) transforment leurs champs d'installation en camp pétrolier

Au début d'une infection pulmonaire par le bacille tuberculeux – en dehors du SIDA, chez des personnes non infectées par le VIH -, il se crée une vague *pneumonique huileuse inaugurale* dans le secteur. Dans le plan suivant, on voit des BK en forme de micro bâtonnets, leurs micro pseudopodes étalés dans des *micro lipidariums spumeux* qui parsèment le cytoplasme des macrophages alvéolaires. Un film montrerait les reptations des fritillons bacillaires dans les bains cytoplasmiques spumeux. Extraordinaire façon qu'a le bacille d'installer son camp de base dans un segment de poumon - en hauteur -, avant son ascension vers les sommets où il fleurira. Pour faire venir ces huiles, le bacille va raréfier d'abord l'oxygène ambiant, et orienter l'atmosphère alvéolaire vers l'ambiance *fermentative réductive hypo aérobie*, plutôt qu'*oxydative respirante aérobie*. Le BK s'arrange pour faire obstruer les canaux bronchiolaires du poumon, ces micro conduits pour gaz atmosphériques par où l'oxygène parvient dans l'alvéole pulmonaire. Obstruction bronchiolaire : comment? Le BK et ses suifs convoquent des congrégations de cellules *immunitaires* = des cellules voltigeurs de type *TCD4+*, *TCD8+*, polynucléaires, macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes NK, mastocytes, etc.

Cette pléiade cellulaire s'agrège autour de macrophages chargés de bacilles au contact de la paroi de la bronchiole. Les cellules conglomerées forment des bouchons de cellules empilées, alias *granulomes* (= agrégats de cellules diverses). Cette réaction *granulomateuse* sera cause mécanique de l'obstruction des micro canaux aériens bloquant les arrivées d'air dans l'alvéole pulmonaire. Là, les cellules asphyxiées ont tendance à switcher leur métabolisme dans le sens du *moins respiré, moins d'oxygène consommé*, et dans le sens d'un *plus de fermentation* = *anaérobiose relative* = c'est tout bon pour la synthèse des matières huileuses, nous disent les chimistes. Dans l'atmosphère confinée de ces alvéoles, les macrophages logeront leur lot de bacilles dans et autour de ces *micro piscines huileuses* que l'on voit se développer dans la profondeur des cytoplasmes macrophages. Des matières riches en hydrogène et carbone alignés, et relativement pauvres en oxygène (= huiles) nappent le territoire pulmonaire attaqué, créant dans le poumon une *pneumonie huileuse pré-tuberculeuse* (Laennec, 1810), en forme de vague inaugurale de ce qui fera une tuberculose pulmonaire productive...

Lipidovore / Oxyvore, le bacille tuberculeux se nourrit d'huiles et d'oxygène

La lipodogénèse combine un tricotage de molécules d'hydrogène (H), teinté d'une pointe d'oxygène (O), enfilé sur des tiges de carbones (C). Les flux d'oxygène dans l'alvéole se raréfiant, les mitochondries des macrophages spumeux retiennent leur respiration, et les équilibres enzymatiques s'orientent vers la production de copules *NADP H2*, des molécules à forts pouvoirs *réducteurs* – et donneurs d'hydrogène - indispensables au tricotage de ces atomes (**H2**) sur les chaînes carbonées (C) dont sont faits les *acides gras* (CH_nCOOH , la copule à deux oxygènes en constitue la partie *acide*) ; le tricotage de ces chaînes hydro carbonées –peu oxygénées- s'étend, à mesure de sa fabrication, depuis la mitochondrie vers le cytoplasme à l'entour. C'est de ces produits huileux que vont se remplir les *lipidariums cytoplasmiques* : tri-

acyl-glycérols, cholestérols, ingrédients huileux qui plairont aux bacilles *comme rouelles à tripoux*. De vrai, quand ils se lancent malgré eux dans l'élevage de bacilles, les macrophages sont poussés à la fabrication d'*esters de cholestérol*, lesquels s'accumulent dans la cellule parasitée, pour le meilleur profit des bacilles en croissance.

Pour réussir son implantation, le bacille doit encore pouvoir *sniffer de l'oxygène* tout en touchant les lipidités dont il a besoin pour se reproduire dans sa progéniture. Où est l'oxygène, où sont ses bulles ? A la trappe pour une grande part, depuis que les écouilles bronchiolaires sont occluses. Pourtant, il faut un bullage continu d'oxygène pour la prise en masse du bacille - en culture au laboratoire. Chez l'homme, unique réservoir animal, au dessus de 2 500 mètres d'altitude, le bacille ne se reproduit plus, même chez les gens aussi mal nourris, aussi pauvres que leurs alters égos quelques centaines de mètres plus bas, au Mexique, aux Andes, en Colombie. Entre les huiles flottantes d'un côté, et l'oxygène de l'autre, ennemi aérobic numéro 1 de la thésaurisation des lipides, c'est une quadrature biochimique.

Oxygène et gras ne font pas bon ménage

Mais l'Evolution a trouvé une astuce favorable au BK pour son oxygène: le BK va trouver le gaz sous forme dissoute, dans les microflaques lipidiques déployées dans les macrophages alvéolaires. L'oxygène gazeux se mélange à l'huile beaucoup mieux qu'il ne le fait avec l'eau. Son coefficient de solubilité dans les matières huileuses est 10 à 20 fois supérieur à ce qu'il est dans l'eau. Diablerie métabolique de ce microbe, si malignement adapté à son terrain : le peu d'oxygène qui parvient dans la zone est véhiculé par le sang pulmonaire qui perfuse les capillaires. Et l'oxygène ira se concentrer dans les micro vacuoles spumeuses où le pathologiste voit les bacilles se grouper en nombre sous son microscope. *Story board* : des bacilles dans le ventre des macrophages, au bord de leurs *micro piscines à hydrocarbures*, en train de siroter des *milk-shakes de cholestérol aux gouttelettes de triglycérides*, les pseudopodes dans leur cambouis préféré ; dans leurs naseaux, l'extrémité d'une paille dont l'autre bout plonge dans la sauce huileuse par où remontent les bulles dissoutes. Et les bacilles, achalandés s'éclatent ...par milliards... au nez des lymphocytes T CD4+ affairés tout autour.

Bacilles tuberculeux et Cholestérols

...dans les 28 jours qui suivent leur inhalation par aérosol, les bacilles, bien qu'ils se déploient peu tout d'abord chez l'animal, se montrent métaboliquement très actifs ; ils mettent en activité près de 50% de leurs pleines capacités de transcription. On remarque particulièrement l'expression de gènes impliqués dans les voies de la fabrication des huiles (lipidogénèse) comme ceux qui participent à la consommation de ces huiles (lipolyse), suggérant des incitations venues du microenvironnement nutritif...(tiré d'un article à l'*American Journal of Pathology*, 2006)

Le plus convainquant s'agissant du rôle nourricier *direct* du cholestérol sur les bacilles tuberculeux est venu (2008) de souris génétiquement modifiées de façon à les rendre *hypercholestérolémiques* au gré de l'alimentation à laquelle l'expérimentateur les soumet. La susceptibilité de ces souris vis à vis des bacilles tuberculeux dépend *linéairement* des taux de cholestérol que l'alimentation peut faire varier chez cet animal de bio-cirque. Et fait d'observation,

les souris dont les tissus sont infiltrés de cholestérol soutiennent *massivement* la prolifération des bacilles tuberculeux.

Souches mycobactériennes Beijing et les triglycérides

La lignée dite *Beijing* des mycobactéries tuberculeuses humaines concerne plus de 50% des cas de tuberculoses maladies de la région - Asie centrale ou région de Pékin Russie, Cuba, Bangladesh, Afrique du sud. En Europe occidentale, la proportion de tuberculoses maladies liées à des souches *Beijing* est en hausse. De quels attributs discrets, favorables à la transmission interhumaine, disposent les BK de souche *Beijing*? sur un support buvard déposez 36 *Beijing* à droite et 30 souches ordinaires à gauche, chassez les bacilles et voyez les (micro) *taches d'huiles* du côté des bactéries méchantes...*les souches Beijing accumulent des Triglycerides qui ne sont PAS retrouvés dans les extraits d'une souche ordinaire avant leur mise en culture...La région du génome correspondant à cette propriété est 50 fois plus exprimée et transcrite que dans des souches tuberculeuses ordinaires...*Autrement dit, des bronches de l'un à l'autre, lorsque les *Beijing* partent en transmission, elles emportent dans leurs manteaux lardacés des encas de *triglycérides*, un snack lipidique comme pour tenir, le temps que les cantines huileuses roulent dans le secteur, quand le gros œuvre bacillaire a transformé son camp de base pulmonaire en champs pétro oléifères...

La cène de la Primo-infection Tuberculeuse Pulmonaire : immuno bellicistes contre écolo-immunitaires

Lorsque des morveux de bacille de Koch s'installent *de novo* dans un segment de parenchyme pulmonaire - naïf vis-à-vis des mycobactéries - ils se multiplient *in situ* sur ~~un~~ le mode exponentiel pendant quelques 15 jours 3 semaines. Puis arrivent sur zone nombre de lymphocytes T CD4+, et la croissance des bacilles se tasse. Les nombres de bacilles dépérissant sont alors en équilibre avec les nombres de bacilles naissant = phase *stationnaire de croissance* des bacilles : autant naissent qu'il en meure. Entre cette croissance bridée, et la projection *in situ* des légions TCD4+, ce n'est pas coïncidence fortuite : si on ampute les TCD4+ de leurs moyens – comme de produire ou de recevoir de la cytokine interféron gamma par exemple -, les bacilles poursuivront leur croissance jusqu'à la mort prochaine. Oui, l'arrivée des lymphocytes TCD4+, et leurs largages de cytokines *in situ*, installent une autre chimie dans les intérieurs des macrophages, une chimie manifestement moins favorable à la reproduction des bacilles = *immunité* par lymphocytes T CD4+ interposés, disent de ce phénomène les immuno cellularistes pressés (de le dire).

Tout cela conforte en apparence la position de force du macrophage - oint de cytokines lymphocytaires comme l'interféron gamma, renfort de puissance pour les feux anti mycobactériens intra-macrophagien. Le macrophage est là en tant qu'exécuteur des œuvres anti microbiennes, dans un système de défense organisé suivant les canons de l'immuno cellulaire, comme un dispositif contrabiotique enclenché dans les macrophages depuis les lymphocytes T CD4+, déployé à leur contact. Les bacilles auront reçus au travers de leur vareuse en suif de doubles shots de lances flammes intra macrophages susceptibles de contenir l'expansionisme des bacilles. Preuve de pertinence de ce *making-off* : la vaccination au bacille de Calmette et

Guérin (BCG), atténué mais vivant, lorsque la cytokine *interféron gamma* ou son récepteur font (génétiquement) défaut (chez les enfants bulles). On voit alors les BCG pousser dans ces macrophages comme du chiendent ! Quoi de plus démonstratif pour les canons immuno-militaires sécuritaires et répressifs de l'immunologie cellulaire ?

Echec ordinaire du blocus nourricier contre les bacilles par lymphocytes T CD4+ écologiquement interposés, avec ou sans infection HIV

Et si le frein sur la multiplication des bacilles tuberculeux dans leur squat intra cellulaire – comme suite apparente de l'intervention des lymphocytes *TCD4+* au contact des macrophages infestés – relevait d'un simple *serrage de ceinture*, d'une raréfaction des apports nourriciers livrés aux bacilles dans la profondeur de leur squat intra macrophage ? Priver les bacilles de leurs rations nourricières, voilà une autre façon de les maintenir en deçà des quotas où ils deviennent dangereux ! Les mettre à la diète en détournant les mousselines qui autrement leur étaient destinées? Pour que le phénomène de rationnement opère utilement en faveur de l'hôte, il faudrait que les ressources retranchées par l'intervention des lymphocytes *TCD4+* sur les chaînes nourricières favorables aux bacilles soient à la hauteur de ce que les macrophages abondent de ressources en plus lorsqu'ils sont squatté par des bacilles tuberculeux, C'est peut être ce qui se produit – brièvement - dans la cène de la primo-infection tuberculeuse ordinaire : peu de bacilles sur place, pas trop aguerris, pas trop bien adaptés au terrain pulmonaire, pas assez pour passer au braquet *oélogène* supérieur ... Voilà les lymphocytes *TCD4+* sur zone en provisions de bouche, *avant* que les macrophages n'aient su embrayer à la leur production de ressources huileuse en plus....

Équilibres immuno-écologiques, facteur d'immunité relative –

Dans les premières semaines d'une primo-infection tuberculeuse expérimentale chez les animaux de laboratoire, on observe un moment d'arrêt relatif de la croissance des bacilles inoculés par voie pulmonaire. Le ralentissement de croissance des bacilles *in situ* ne dure que quelques mois seulement. C'est bien peu mais ce fût assez ~~peu~~ dans les annales de l'immunologie cellulaire pour caler le dogme d'une *résistance anti-bacillaire* par les soins de *lymphocytes T CD4+ interposés*, un mythe fondateur en immunologie cellulaire. Oui ...mais ce sera peines lymphocytaires perdues : le macrophage, forcé à complaisance par les bacilles produiront le fuel gras et les cambouis dont les petits bacilles se délectent. Et les lymphocytes *TCD4+* resteront très en deçà des *plans huileux plus* dont les bacilles initient la promotion dans les poumons en passe de tuberculisation, et jamais assez de lymphocytes pour les éponger.

Et le frein anti bacille serré au début de l'infection sera levé. *Tous les animaux tuberculisés* au laboratoire - cobaye, hamster, rat, souris, ou lapin - seront morts dans l'année, des suites de l'inondation de bacilles dans les poumons. Il faut dire que les bacilles ont vieilli, et comme leurs aînés aguerris par des campagnes d'implantation pulmonaire antérieures, auront activé les plans de contingence biochimique qui leur confèrent un *avantage*, en terme de ressources huileuses. Les bacilles plus jeunes, moins aguerris, ne trouvaient pas tout de suite les conditions leur permettant de sortir de leur carquois génétique les moyens de contrer la diète partielle que leur impose - pour quelques semaines - les voltigeurs T CD4+ déployés dans le poumon. Que les

bacilles aient engagé le pignon supérieur par lequel ils transforment le secteur pulmonaire en champs pétrolifère, avec ce qu'il leur faut d'huiles pour se reproduire sans vergogne, et c'est la *pneumonie lipidique*, cène gargantuesque où les bacilles très régulièrement *win the day* !

Dans la logique écosystème, les flux de ressources parvenant aux agents infectieux conditionnent l'émergence d'une infection

Pour se reproduire dans les macrophages, les bacilles tuberculeux dépendent des ressources que leur concèdent leurs cellules logeuses. Les BK sont très dépendants des disponibilités en triglycérides et cholestérol qui arrivent aux *phagosomes*, des micro niches de cytoplasmes où les bacilles se logent, se nourrissent, se reproduisent. Les bacilles vivants, gros et gras, ont à leur tour la dimension de ressource, sapide et stimulante, pour les lymphocytes T. Ce pourquoi sans doute les légions T CD4+ - en dehors d'une infection à VIH - viennent en masse se projeter sur le champs de ripailles huileuses que représente un segment de poumon en proie aux bacilles tuberculeux et à la *caséification du poumon* qui peut s'en suivre.

Caseum = fromage : le *caséum tuberculeux* tient de cela, un mélange de protéines coagulées, issues du poumon détruit, reprises en émulsion dans des huiles - cholestérols, squalènes, triglycérides. Entre bacilles et lymphocytes T CD4+, une bacchanale plein champ est servie, à peine une bataille, sinon de confits, toujours remportée par les bacilles, au nez des régiments de lymphocytes T CD4+. Les lymphocytes sont là comme *consommateurs*, à prélever leurs quotas nourriciers sur ces chaînes alimentaires qu'ils partagent avec les bacilles. Trop chichement à l'évidence : les lymphocytes *TCD4+* ne tempèrent qu'à la marge les envolées oléo féériques déployées par les bacilles.

Le lymphocyte TCD4+ a rendu son Colback,

pour entrer dans les ordres de l'écolo-immunologie... Les lymphocytes *TCD4+* favorisent *in absentia* les infections et les lymphomes. *In absentia*, le scénario orthodoxe ne disait rien d'autre quand il liait la montée des infections et des cancers à la disparition des forces *contra biotiques* perdues avec la masse lymphocytaire. Nous avons renoncé à la forme armée du système immuno-sécuritaire, à ses foudres qui n'auront pas laissé plus de zébrures sur les parois des bacilles tuberculeux qu'ils n'auront entamé leur vivacité. Et nous nous sommes tournés vers le modèle écosystème de l'organisation lymphoïde. Nous avons rendu à César ses bio lance-flammes, et aux lymphocytes T leurs bavures, parmi la confrérie des Falstaff de l'écosystème. La masse vivante – substantielle à vrai dire – des lymphocytes devrait y trouver sa place, entre les cellules hôtes et leurs parasites intracellulaires. Tout ce monde devrait bien trouver dans les jus de peptides et les bouillons gras de quoi se sustenter selon leurs goûts !

Libéré de service immunitaire, le lymphocyte chez les frères Taste Ressources

Pour l'immuno-écologiste en recherche de ses marques du côté des *flux de ressources*, des *équilibres et déséquilibres de chaînes alimentaires communes* aux membres participants de l'écosystème lymphoïde, les lymphocytes ne sont pas là *simplement*, pour faire la roulante et servir la soupe aux défenseurs des murs immunitaires. Non, les lymphocytes ont faim, et ils se nourrissent. L'immunologie a de longtemps reconnu leur attirance pour les jus peptonés -

correctement présentés - et nous avons retrouvé une somme d'observations qui permettent de jurer qu'ils ne dédaignent pas les matières lipidiques. Que l'on réduise de 90 % leurs nombres = lymphocytes résiduels = 10 % ; ou bien qu'on leur coupe l'appétit par des poisons médicamenteux - anti-rejets ou autres immunosuppresseurs, et l'on s'attend à la montée des ressources non consommées, des ressources que les lymphocytes soustraient ordinairement de l'écosystème pour leur ordinaire. Que ces ressources servent aussi de foin huileux aux agents infectieux - les parasites intracellulaires en sont friands, ce fût raisonnablement montré.

L'INFLAMMATION PERI VIH FAIT LE LIT DES CANCERS DU SIDA

Lorsqu'un organisme VIH+ d'abord sain finit dans le dépérissement du SIDA, si ce n'est pas d'immunodéficience qu'il se consume, de quel processus pathologique s'agit-il ? A la rubrique des deux *cancers* associés au SIDA, rien de si particulier au virus HIV lui-même : sarcomes de Kaposi et lymphomes du SIDA surviennent dans le contexte de l'*inflammation chronique* que l'organisme entretient autour du VIH, plus ou moins chez tel ou tel séropositif, lorsque le virus se reproduit. Or les oncologistes l'ont su depuis longtemps : une inflammation insistante peut, localement, faire le lit d'un cancer. « *Les infections microbiennes à Helicobacter pylori peuvent donner des cancer ou des lymphomes de l'estomac ; la maladie de Crohn, et la rectocolite ulcéreuse hémorragique - maladies inflammatoires du tube digestif – sont impliquées dans des cancers du colon: une prostatite chronique peut précéder un cancer de la prostate* ». Des fibres d'amiante plantées dans la plèvre – la tunique séreuse qui enveloppe les poumons – peuvent susciter l'inflammation caractéristique de l'*asbestose*, maladie interminable qui précède parfois l'apparition d'un cancer de la plèvre (*mésothéliome*), 20-30 ans après la fin des inhalations des fibres minérales mal bio dégradables. Nul besoin d'invoquer un défaut dans la cuirasse immunitaire pour interpréter ces séquences.

LA MOTION SIDA ECOLOGIE FACE A SES TENSIONS

La motion SIDA écologie dit: les agents infectieux intra cellulaires et les cellules cancéreuses du SIDA se nourrissent des substances organiques que distillent une inflammation soutenue. L'inflammation péri VIH est issue des factoreries *TCD4+* HIV+ autour des quelles elle s'amplifie plus ou moins. Les bouillons peptidiques générés par le processus inflammatoire, mêlés des eaux huileuses dérivant des tissus maigres en sur découpe de protéines, ont valeur de foin gras pour les êtres infectieux unicellulaires – comme aussi sans doute et plus généralement, toute cellule peu bégueule en matière d'appétit.

Il faut plus qu'une inflammation consomptive pour faire un SIDA

Dans une infection à lentivirus CD4 lymphotrope, un processus d'inflammation *consomptif lent* est une condition *sine qua non* pour la marche au SIDA. Mais la consommation lente de cellules maigres, dans le cadre pathologique d'une affection chronique, même si elle longue et durable, ne fait pas le SIDA pour autant. Le marasme consomptif peut favoriser certaines infections comme la tuberculose - suivie de loin par les pneumocystoses – mais pas avec la fréquence lancinante qu'on lui voit dans l'infection HIV, pas avec ces variétés d'infections successives aux

divers parasites intracellulaires, une particularité propre au SIDA avéré. Témoignage de moutons islandais, infectés par un certain *virus du Visna Maedi*, premier lentivirus désigné tel – dans les années 1960 -, un lentirétrovirus lui aussi : il donne lieu à *consommation cachétique*, en rapport avec l'inflammation soutenue qu'il entraîne derrière sa reproduction, mais ce n'est pas le SIDA pour autant.

D'où il vient que la déplétion en lymphocytes T CD4 puisse jouer leur rôle aggravant dans l'émergence des maladies du SIDA – ce que les données statistiques suggèrent. Les lymphocytes *TCD4+* peuvent être de la partie en tant que *consommateurs-prédateurs des mousselines péri VIH*. Moins de *TCD4+* en nombre ou en fonction - dans l'infection HIV tout ce monde cellulaire se présente aux examens fonctionnels comme paralysé, et pas du tout au mieux de leur forme digestive, idem pour les lymphocytes cassés par les médicaments anti rejets - et ce sera toujours çà de mayo *plus* laissée aux goinfres opportunistes.

De moins en moins de thon (en mer du japon) c'est de plus en plus de méduses grosses comme çà. Pas parce que les thons adorent les méduses, mais parce que les deux animaux broutent sur les mêmes chaînes alimentaires. Et quand l'un ne mange plus, l'autre prend tout le plancton de reste. Et le lymphocyte, cellule charognard, peut bien absorber, consommer, métaboliser sa part de bouillons péri-inflammatoires. Pour qu'un organisme plonge dans le SIDA, il faut : une infection active à lentirétrovirus CD4-trope, plus un processus d'inflammation péri-lentiviral, portant fonte protéolytique des tissus maigres et augmentation consécutives des productions huileuses. la lymphopénie *TCD4+* pourrait y ajouter son bout de participation, via la diminution des prélèvements sur les chaînes nourricières de l'écosystème.

LE MYSTERE DE LA CHAMBRE D'EXPLOSION INFLAMMATOIRE PERI VIH

L'inflammation sidéogène commence dans et autour des factoreries *TCD4+ HIV+*, au contact de cellules productrices de lentivirus à l'instant *t*. La danse inflammatoire part de ces tisons d'origine, conduisant l'organisme au SIDA. Rébus: cette inflammation ne démarre pas ou s'arrête en quelques jours chez le mangabey *SIVsm+* ; et c'est un feu roulant chez le macaque japonais infecté par le même *SIVsm+*. Stop, l'énigme viro immunologique du SIDA commence et se termine là ! *Comment et pourquoi* çà le fait chez le macaque - comme chez l'homme mais en pire – et pas chez le mangabey - ni aucune des 36 espèces simiennes porteuses chacune de leur *SIV* d'origine, mandrill singes verts, vervet ou chimpanzé ! Chez le macaque comme chez l'humain sidatisé ou en voie de l'être, le feu péri-VIH démarre et s'amplifie, en complet découplage avec la *densité des foyers de reproduction lentivirale*. ...Le SIDA, c'est plus que du virus HIV mouliné en trop ...

Les étincelles de base de cette inflammation (*excitations cellulaires, cytokine, protéolyse*) prennent leurs sources là où de la pâte lentirétrovirale fraîche est en cours de production. A preuve, l'inflammation péri-VIH s'apaise puis disparaît avec l'arrêt de la reproduction du virus, sous antiviraux sonnante, assez pour obtenir l'extinction des feux - avec la fin de la reproduction du lentivirus. Sans antiviraux, les étincelles de l'inflammation propagent leur incandescence aux cellules et substrats adjacents en place d'*amadou* ou d'*étoupe*. La machine à produire les

étincelles tient pour une part aux instruments (enzymes) de découpe des protéines - *protéases* - qui déploient leurs activités dans le ventre des moulins *TCD4+* HIV+, exsudant leurs produits sur elles mêmes et leurs voisines. Les taux de productions lentivirales du moment ne prédisent **pas du tout** ce qui se mitonne en matière d'inflammation ajoutée : les charges virales *SIVsm* sont aussi élevées chez le mangabey que chez le macaque japonais, sinon plus élevées. Pour satisfaire aux lois de la thermodynamique, il faut donc invoquer l'intervention de *facteurs intermédiaires démultiplicateurs, rompant toute linéarité entre les phénomènes de réplication et d'inflammation*.

Là, deux intervenants se proposent à l'imagination – ces deux là au moins : lymphocytes *TCD8+* hyperactifs, ou (et peut être *et...*) activité décuplée d'enzymes protéases, aucun des deux postulants n'étant à même de mettre fin encore à ces questionnements.....

Les lymphocytes *TCD8+* spécialisés dans les produits HIV, d'abord eux, sont là, au contact des foyers *TCD4+ lentivirus+*, en cours de moulinage de produits rétroviraux. Les *TCD8+* engagées ici sont *très amateurs* de ces produits, et ils se trouvent en place de *prédateurs* chauds des cellules moulinant le matériel lentiviral. On les imagine à la goulue, en train de siphonner les produits lentiviraux frais des sabords de membrane des *TCD4+* productrices. Et elles en *rajoutent* au sens où elles s'excitent vivement de ces contacts. Les plus accrocs aux *TCD4+ lentivirus+* absorbent ainsi un maximum de produits viraux, en ouvrant tout grand leurs mangeoires récepteurs, et recrachant force cytokines. Les plus voraces seraient les plus dégoutantes sur ce point, et elles consommeraient ce faisant un maximum de précurseurs azotés. Ce seraient elles, les enflammeuses, coupeuses de bois peptidique à la scie protéasique. Le story board de cette première version reste confus dans le détail de ses enchaînements, mais pour le résumer on dirait que les actions protéasiques et cytokiniques nées de l'excitation des lymphocytes CD8 péri CD4+ HIV+, agitées ici comme des pitbulls, auraient dans le tissu lymphoïde infecté la place d'aspirateurs dévorateurs de déchets protéiques, facteur des *détournements métaboliques* subintrants dont on a conçu qu'ils *faisaient* le SIDA.

Si ce scénario était vrai, il suffirait pour arrêter le processus sidéogène de *dégommer durablement les lymphocytes TCD8+*, de les calmer une fois pour toute de leur énervement - avec des anticorps ciblés, c'est pensable, chez l'animal en tout cas, c'est faisable. Et l'on devrait voir le cours inflammatoire peri-lentiviral s'atténuer, sans trop impacter vers le haut le flot des *SIV*. L'injection d'anti-CD8 a été faite chez les macaques *SIVsm+*, leur disparition à 90% pendant quelques semaines (après quelques injections d'anti-CD8) a donné lieu à une augmentation sensible des taux de reproduction *SIVsm+*. Quid de l'inflammation péri-*SIVsm* ? Comme les anti-CD8 ont épuisé leurs effets en quelques semaines, l'évolution vers le SIDA mortel s'est faite plus rapidement chez les macaques ayant reçu (quelques) injections d'anti-CD8 comparé aux autres à qui on n'a rien fait de tel. Observations trop partielles, ou tronquées pour répondre à nos interrogations sur le rôle pathogène de lymphocytes *TCD8+* spécialisés dans les produits lentiviraux.

L'emballlement de la protéolyse

Deuxième intervenant possible, non exclusif des TCD8⁺: les foyers *TCD4⁺ lentivirus* + concentreraient autour d'eux un *plus d'enzymes découpeuses* chez les macaques (et nos patients SIDA), plus que chez les chimpanzés, mangabeys, ou les porteurs peu ou pas symptomatiques de leur infection lentivirale. L'inventaire des protéases commencerait par les *perforines* dont la surface des lymphocytes TCD8⁺ sont volontiers hérissées. Autres *protéases de membrane*, les *urokinases* et d'autres de cette même catégorie - elles se concentrent en surface de membrane de cellules *activées ou excitées* ; dans les profondeurs de quasiment toute cellule, il y a des *ensembles multiprotéasiques* de type *protéasomes*, où se compactent des protéases en tout genre, à l'intérieur de cellules activées : pour faire leurs dégâts à l'extérieur, il faudra supposer que les cellules s'ouvrent le ventre - à la scie protéasique - libérant leurs contenus protéolytiques; et encore des *protéases extracellulaires* de type *métallo protéases* dont la matrice conjonctive est jonchée.

Le Complément serait il l'intermédiaire titillateur amplificateur

de cette protéolyse emballée engageant depuis les foyers *TCD4⁺ lentivirus* + le processus d'inflammation péri VIH *sidéogène* ? Nous serions enclins à raccrocher l'*activité protéasique suspectée débordante* à l'engagement *sauvage* du système d'amplification protéasique que constitue le système du *Complément*. Nos protéases préférées pour le rôle de starter de l'inflammation péri VIH seraient partie à cet ensemble de protéases qui a pour particularité biochimique d'agir en cascade, protéase après protéase, les unes à la suite des autres. Cet ensemble fonctionnel est réuni par les biochimistes biologistes en *système* de protéines du *Complément*. Les protéases du Complément seraient susceptibles *d'amplifier et de propager* l'hyper protéolyse amorcée dans les foyers *TCD4⁺ lentivirus*+, et de le faire *sans congruence avec le nombre de stations TCD4⁺ lentivirus*+. Ce qui rend particulièrement attirant le système du Complément dans cette affaire, ce serait son *intervention découplée, non stoïchiométrique*, reliant de façon *non linéaire* le phénomène protéasique et la densité des foyers lentiviraux en cours de moulinage.

Les infections chroniques à lentivirus *CD4 lymphotropes* induisent ou non, chez leurs hôtes, le processus *sidéogène* d'une inflammation propagée depuis les foyers *TCD4⁺ lenvirus* +. L'hôte Mangabey a établi des relations ancestrales avec son SIVsm, une adaptation vieille de 150 000 ans et plus, un temps assez long pour que l'évolution ait sélectionné les organismes mangabey peu ou pas *accrocheur* de train inflammatoire à la motrice SIVsm. Ce ne serait pas le cas du macaque japonais *SIVsm*+, faute d'occasion évolutionniste d'avoir pu s'y *adapter*, Le Complément du maganbey ne serait pas intéressé à l'affaire *SIVsm* parce que les déterminants lentiviraux *starter activateur de l'inflammation péri lentivirale*, en surface de lymphocytes TCD4⁺ productivement infectés, ne lui seraient *pas accessibles* .

A partir de quelles aspérités lentivirales peut on imaginer

que l'excitation inflammatoire puisse démarrer ? Il se trouve, dans une région étroite de la protéine d'enveloppe *gp41*, un site repéré comme *accrocheur potentiel du système Complément* - entre les acides aminés 591 et 620, précisément. Avec le VIH, les lymphocytes *TCD4⁺* , et producteur de matériel HIV, présentent en surface de cellule des *dépôts de C3* (composant

majeur du système *Complément*). Selon notre modélisation, les *TCD4+ SIVsm+* du macaque japonais accrocherait le 3ième composant du complément de façon *forte et effective* = capable d'engager la suite des opérations de *protéolyse en cascade*, caractéristiques du système Complément. Beaucoup plus efficacement que ne le ferait *SIVsm* en surface de *TCD4+ lentivirus+* de mangabey. Le *facteur sidéogène* du lentivirus serait-il enfoui là, dans cette partie de la protéine d'enveloppe gp41

Il se trouve *par ailleurs* que la région cernée est aussi la cible désignée de certains anticorps capables d'empêcher l'entrée du virus HIV dans une muqueuse (de guenon, et sans doute de femme...). La région délimitée par ces anticorps d'un certain type et *neutralisant l'infection à VIH*, ont été identifiés par une chercheuse française et son équipe à l'Inserm (Dr Morgane Bomsel). La région désignée de l'enveloppe, *correctement présentée* chez l'animal, a suscité des *effets maousses de protection anti VIH*, dès le niveau d'entrée muqueuse du virus. Cette région gp41 aurait *tout pour elle*, puisqu'elle serait impliquée de façon stratégique dans : la capacité *infectieuse* du virus d'une part, et son pouvoir *sidéogène* d'autre part ! Les anticorps neutralisant spécifiques de cette région pourraient avoir aussi un *double pouvoir magique* : de protéger le sujet déjà infecté par le VIH contre le SIDA maladie (neutralisation *anti-sidéogène*) ; et d'empêcher l'entrée du lentivirus dans les muqueuses exposées d'un sujet vierge de VIH (neutralisation *anti infectieuse stérilisante*) ! Le vaccin prototype qui fait usage de cette région gp41 est en cours d'évaluation expérimentale chez des guenons - où l'on teste ses effets stérilisant anti infectieux. Si nos inférences inductions tenaient la route de la réalité, le vaccin-candidat de Cochin – discret pour le moins dans les médias et les réunions d'experts - aurait la vertu *désirabilissime* double : de *protéger de l'infection ET du SIDA* ...un vrai conte de fée !

LES MEDICAMENTS ANTI RETROVIRAUX

Quatre grandes classes de médicaments antirétroviraux, selon leur mode d'action contre le VIH, sa reproduction et sa propagation dans l'organisme du porteur :

Les inhibiteurs de la transcriptase inverse

Les inhibiteurs de la Reverse Transcriptase sont répartis en deux sous catégories chimiquement distinctes : *inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques* – dit encore *pseudo nucléosides* - en anglais, *Nucleoside analogue Reverse Transcriptase Inhibitors* , siglés *NRTI* ; *inhibiteurs non nucléosidiques* : *Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors*, siglés *NNRTI*.

Pour comprendre comment ces inhibiteurs agissent, il faut re-préciser ce qu'est un *rétrovirus*.

Le VIH se constitue comme virus autour d'une chaîne génétique faite d'ARN. Le VIH devra recopier cet ARN qui le caractérise absolument sous une forme inversée *ADN proviral* ; à partir de la copie ADN, le VIH sera à nouveau recopié, cette fois en ARN, à partir de quoi le cycle de reproduction du VIH continuera son cours. Le virus du SIDA est *rétrovirus* dans la mesure où il procède, pour sa reproduction, dans le sens rétrograde (de l'ARN vers l'ADN) au lieu de suivre le sens direct (de l'ADN vers l'ARN). Le copiage de l'ARN HIV en ADN pro-HIV se fait par *transcription inverse*, sous l'action coordonnatrice impassable de la protéine-enzyme transcriptase inverse, en anglais **RE**verse **T**ranscriptase = **RETR**o virus.

Les *nucléosides naturels* sont des pièces chimiques élémentaires construites autour des quatre bases fondamentales du code génétique. Lorsque l'ARN du VIH est en cours de recopiage en version ADN, les nucléosides - qui se trouvent là, naturellement, dans la cellule en train de reproduire le virus - sont tricotés bout à bout dans l'ordre que spécifie l'ARN HIV. Les *analogues de nucléosides* sont des faux, ils ressemblent aux briques naturelles mais n'en sont pas ; des *Canada Dry* de nucléosides, les analogues en ont la tournure, assez pour prendre la place des vrais, mais incapables d'en remplir les fonctions et de participer utilement au tricotage de l'ADN pro HIV, étape impassable dans le cycle de reproduction du VIH.

NRTI : les nucléosides pour lesquels existent des analogues ou *pseudo nucléosides* actifs contre le VIH: *A* pour *adénosine*; *C* pour *cytidine*; *T* pour *thymidine* ; les analogues correspondants ont pour noms : AZT ou azidothymidine, label *Rétrovir* ; D4T ou didéoxythymidine, *Zérit* ; *Zérit et Rétrovir* sont deux analogues de la thymidine; DDC ou didéoxycytidine, *Zalcitabine* , analogue de la cytidine; DDI ou Didanosine, *Videx*, analogue de l'adénosine ; 3TC ou Lamivudine, *Epivir*, analogue de la cytidine.

NNRTI : dans le courant des années 1990, des chimistes obstinément inventifs ont su tailler les premiers inhibiteurs synthétiques de la reverse transcriptase du VIH, sous le nom générique de

Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcription inverse vont se loger dans une « poche » naturellement aménagée dans la protéine transcriptase inverse, l'enzyme qui conduit la réplication du matériel génétique HIV, de sa forme ARN en ADN. Les NNRTI modifient la souplesse et la flexibilité de l'enzyme, des modifications de plasticité moléculaire assez gênantes pour bloquer la roue motrice de la transcriptase, à la première étape du cycle de réplication.

Les NNRTIS d'usage clinique ont pour nom *Viramune* (Nevirapine), *Sustiva* (Efavirenz), *Intelence* (Etravirine), dernier introduit – d'autres dans le pipe-line de l'industrie sont à venir. Les inhibiteurs non nucléosidiques trouvent leur site dans une « poche » aménagée dans la protéine transcriptase inverse. Par leur simple accollement, ils modifient assez la plasticité moléculaire de l'enzyme, souplesse et flexibilité étant assez gênées pour interférer avec la transcription de l'ARN HIV en ADN HIV proviral, lors de la toute première étape enzymatique du cycle de réplication.

Quatre paires d'analogues de nucléosides sont régulièrement utilisés en clinique aujourd'hui sans trop de réticences : *Emtriva*® + *Viread*®, réunis dans *VIREAD* ; *Ziagen*® + *Epivir*®, réuni dans *KIVEXA* ; *Videx*® + *Emtriva*® ; *Ziagen*® + *Viread*®. Par ailleurs, *Zérit*® (D4T) – un inhibiteur de thymidine comme l'est *Rétrovir* (AZT)- exerce des effets nocifs sur les nerfs sensitifs des membres inférieurs surtout ; beaucoup plus fréquemment encore, D4T agresse – dégraisse - le tissu adipeux sous-cutané au visage, aux membres, aux fesses, et ce, de façon bien peu voire PAS du tout réversible ; ces effets défigurants ont rendu l'antiviral absolument indésirable dans l'arsenal anti VIH des prescripteurs européens (cf., infra). ONUSIDA aura finalement (automne 2009) opté elle aussi pour sa rélévation : *Zérit* avait été recommandé (chaudement), distribué (massivement), notamment par des ONG, en Afrique sub-saharienne et en pays émergents, en raison de la simplicité des prises et ses coûts imbattables, grâce à sa présentation « attractive » en comprimé unique, compactant dans une même pilule trois antiviraux génériques : *D4T+Nevirapine+ 3TC* (*Combo Triomune mono prise* : une pilule par jour tous les jours)

Anti protéases HIV

La protéase du VIH est une protéine virale dont la fonction principale est de découper, comme selon le pointillé, une grosse protéine précurseur fabriquée par la machinerie d'une cellule en train de reproduire le HIV ; la protéine prémonitoire est débitée en une série de protéines plus petites, toutes en définitive nécessaires à la compaction des virions HIV, lors de la phase ultime du cycle de réplication du virus, tout juste avant l'extrusion du virion hors de la cellule qui l'a fabriqué. Sous inhibiteurs de protéase HIV, le matériel HIV+ formé dans la cellule en train de produire du virus est incapables de passer à de nouvelles cellules. Comme exemples de composés IP, dans l'ordre historique de leur mise sur le marché : saquinavir (SQV, *Invirase*®), ritonavir (RTV *Norvir*®), indinavir (IDV *Crixivan*®), amprenavir (APV *Agenerase*®), nelfinavir (NFV *Viracept*®), atazanavir (ATZ *Reyataz*®) fosamprenavir (FPV *Telzir*®), tipranavir (TPV *Aptivus*®), et darunavir (DRV *Prezista*®).

Chacun de ces produits (en règle) doit être « boosté » par *Norvir*, un produit qui bloque l'élimination par le foie de toute sorte de substances - naturelles ou artificielles – empruntant dans le foie la voie des *enzymes cytochromes P450* - enzymes dont le roi des Perses, Mithridate, avait eu l'usage sinon la connaissance quand il ingurgitait, à doses croissantes, jour après jour des poisons, de mieux en mieux détoxifiés par les enzymes oxydatives de la structure p450 - dont l'activité est stimulée par les substrats exogènes, poisons et médicaments notamment. La co-administration de *Norvir*, et de l'antiprotéase augmente sensiblement la durée de vie, chimique et biologique, de ces médicaments. Moyennement quoi, le patient peut ne prendre l'antiprotéase qu'une fois par jour, pour un effet antiviral couvrant largement les 24 heures suivant la prise du médicament.

Inhibiteurs d'intégrase

Dans les années 2000, plusieurs produits bloquant l'entrée du virus dans la cellule TCD4+, agissant à des niveaux différents des étapes initiales d'entrée, ont été laborieusement ajoutés au catalogue. Tout récemment, patients et prescripteurs ont salué l'arrivée en clinique de la cinquième classe de médicaments anti VIH avec un premier inhibiteur puissant de l'intégrase du VIH avec *Raltegravir*, désignation commerciale = *Isentress*. L'intégrase est un enzyme dont la propriété élective est d'élaguer les extrémités des ADN HIV proviraux, de façon à rendre cet ADN apte ensuite à servir de matrice à la transcription de l'ADN proviral en ARN HIV.

Les inhibiteurs d'intégrase bloquent l'action d'un enzyme du VIH dont la fonction élective est d'élaguer les extrémités des ADN proviraux HIV de façon à rendre cet ADN apte à servir de matrice à la transcription de l'ADN proviral en ARN HIV. Les inhibiteurs de l'intégrase rendent cet enzyme momentanément inapte à sa fonction d'élagage ADN, empêchant par là la reproduction du génome viral dans sa cellule cible. Le seul inhibiteur d'intégrase utilisé à cette heure en clinique est le *Raltégravir®*.

Inhibiteurs d'entrée

bloquent le VIH au niveau des protéines de surface du virion ou de la cellule réceptive, interférant avec la liaison entre protéines de surface et co-récepteurs en surface de cellules cibles. Les inhibiteurs de fusion-lyse interviennent avant le début du cycle biochimique de réplication du VIH.

Dans l'ensemble des trithérapies standard, figurent en bonne place une série de combinaisons de structure générale de type *deux* (pseudo nucléosides) + *un* (inhibiteur non nucléoside) = 3 produits, ciblant l'enzyme initiateur de la reproduction du VIH, *Transcriptase Inverse*. Une autre combinatoire « orthodoxe » réunit une paire de pseudo nucléosides et un composant anti-protéase - la protéase du VIH est un autre enzyme nécessaire à la reproduction. Parmi les 4 anti-protéases usuellement prescrites, 3 sont obligatoirement accompagnée du booster *ritonavir*, un produit destiné à retarder l'élimination de l'anti-protéase et prolonger sa durée de vie utile dans l'organisme.

Les années de braises et d'errances d'avant les trithérapies

Entre 1981 et 2008, 35 000 personnes auront péri du SIDA en France, 160 000 en Europe, 600 000 aux Etats-Unis, des millions en pays émergents : un désastre. Dans la première décennie de l'épidémie, 50 % de ceux qui avaient souffert d'une première manifestation du SIDA mouraient dans l'année, les trois quarts l'année suivante. On n'avait pas vu aussi raide en Occident depuis la peste et le choléra. Dans ces conditions de peur fondée, faute de savoir à quelle aune se fier, sur quel critère juger, remèdes et rumeurs, ouï dire et grigris tenaient lieu de pharmacopée, entre l'Amérique et l'Europe. Biologistes, vétérinaires, chimistes, médecins ou non médecins inspirés, quelques fois sincères, parfois faiseurs, proposaient leurs ampoules, leurs recettes, et les gens y courraient pour ne pas s'abandonner au cours de la maladie, ne pas délaisser un époux, un amant, un parent : *le docteur untel de l'Institut Machin dispose d'un produit, ça pourrait marcher...* et Rock Hudson, star d'Hollywood aux derniers jours de son SIDA, faisait le voyage à Paris.

On ne pouvait que lancer des hypothèses hasardeuses sur telle mixture, bouture ou procédure, seulement conjecturer leur influence sur le fond maladif – que l'on ne connaissait pas vraiment, hors ce déficit immunitaire dont le corollaire, lymphocytes TCD4+ dans les abysses, avait alors sa (vraie fausse) valeur d'oracle : *les lymphocytes TCD4+ n'ont pas baissé pendant 3 mois chez 6 patients avec le traitement du Dr Schnoll, ça a l'air d'avoir de l'effet ...* Ces extrapolations nébuleuses, dérivées d'une biologie TCD4+ que l'on croyait évocatoire, ont animé le marché parallèle des « thérapeutiques » potentiellement innovantes, passant sous le manteau des fortunés infortunés qui disposaient de moyens pour placer leurs espoirs et leurs économies dans quelque « médicament » compassionnel, soutenu par un entourage généreux ou nanti. Un gratte-ciel à New York... Dans la succursale d'une banque franco-américaine, au 57^{ème} étage de la 62^{ème} rue, 1988, au petit matin. La réunion à cette heure concerne un « dossier médicament » à 5 millions de dollars. Faut-il les investir dans l'élixir huileux que des chercheurs d'un institut renommé, là bas, dans un pays du levant, ont concocté ? Comment en juger honnêtement ? Le bon sens, et quelques résultats chuchotés en ville - des patients mouraient malgré le remède miracle - ne mentaient pas : le cocktail exotique à base d'œuf était une carabistouille. Comment en faire retomber l'enflure sans désespérer le mandataire ? Car la réponse attendue du Docteur Clouzeau – en train de feuilleter le vide sidéral du dossier dans la banque en question - était moins financière que vitale : vie ou mort pour le demandeur de conseil, annoncée pour lui pour de vrai, quelques mois plus tard, hélas.

L'institution médicale se sera fait prendre la manche - et l'hermine - dans ces géomancies thérapeutiques. La (petite) histoire se souvient de ce trio de médecins brillants - dont deux professeurs de médecine – présentant en 1987 à une cohue de journalistes internationaux réunis

expressément dans l'amphithéâtre d'un grand hôpital parisien, une sorte de miracle à la Fleming¹. La vedette du jour : *Cyclosporine*, un produit dérivé de *Tolypocladium inflatum*, le champignon terrestre dont on extrait le puissant *immunosuppresseur* – qui freine l'allant de lymphocytes du greffé dans son greffon en cours de rejet. *Remontée sensationnelle de lymphocytes T CD4+ chez 3 patients HIV+ traités 5 jours ...* ! La ministre de l'époque, responsable de l'évènement médiatique, s'était convaincue d'inviter, via les canaux très officiels de la diplomatie française, les journaux du monde entier. Et le monde assista, une fois n'est pas coutume, à une séance grand orchestre de *tentative de main de l'état français dans les dessous de la science...*²

Comment s'assurer de l'impact des antiviraux sur leur cible HIV ?

Le rétrovirus du SIDA a été définitivement identifié comme cause de la maladie en avril 1984 (cf., *Annexe II*). Deux à trois semestres plus tard, le monde de la transfusion occidentale disposait de tests permettant de dépister les anticorps anti VIH chez quasiment toute personne infectée par le rétrovirus causal. Un progrès considérable quand il s'agissait d'arrêter l'aiguille du transfuseur - ou de prendre ses dispositions vis-à-vis de l'intime très prochain. Mais aucune information sur le degré, SIDA ou non, de l'infection, et encore moins, sur l'impact de l'armement anti-VIH que l'industrie était en train de fabriquer. Pour en appeler aux antiviraux chez un patient donné, ajuster le tir médicamenteux, en vérifier l'impact sur sa cible, bref, pour conduire des thérapies dignes des exigences de la médecine des preuves, les oscillations de lymphocytes TCD4+ - certains l'avaient compris – tiendraient d'avantage du pendule aléatoire que de l'horlogerie suisse. Si bien qu'on n'y échapperait pas : *il faudrait mesurer les quantités de virus produites chez les patients, avant, puis sous traitement.*³

Obligations première et deuxième du traitement anti VIH: *réduire* rapidement, puis *maintenir* indéfiniment le virus HIV à sa plus faible expression chez le patient. Avant 1995, ces objectifs avaient la dimension d'un Graal inaccessible, faute de combinaisons antivirales effectives, certes, mais parce qu'on ne savait pas non plus mesurer la force d'impact, réelle plutôt que supposée, de tel produit ou procédé sur les niveaux de VIH produits par l'organisme du patient. Pas de tests courants capables de jauger *la charge virale active* du patient avant 1995-96.

Mesurer les quantités de VIH en renouvellement chez le patient, sinon rien...

¹ Années 1930, le biologiste américain Fleming met le doigt, presque accidentellement, sur les propriétés antibiotiques d'une levure terrestre, le *penicillium notatum*, et découvre la pénicilline

² *Manum de Tabula... Ce n'était pas la science, mais c'était bien sa main...* dirent les quolibetiers

³ Dr Samuel Broder, Directeur des *National Institutes of Health* (NIH), Bethesda, lettre à l'auteur, octobre 1984

De mémoire de médecin usager de virologie courante, on ne s'était jamais confronté à ça : évaluer semaine après semaine, chez un patient donné, les quantités de virus en cause, aux fins d'apprécier les effets, heureux ou non, d'un traitement antiviral. *Acyclovir* était le seul antiviral de l'époque, il vise le virus herpès simplex qui fleurit sur la peau ou une muqueuse, - où l'on peut en observer l'étendue – mais ni dans des organes profonds ou dans le sang.

1986- 87, hôpital Raymond Poincaré : un petit groupe d'immunologistes, versés dans le SIDA avant même les premiers jours de l'épidémie, pas virologues du tout, ou seulement d'un doigt, concentré sur le seul lentivirus du SIDA. Pour un immunologiste, virus ou lentivirus ne sont jamais que des boules ultramicroscopiques de protéines dont la propriété est de se propager en s'amplifiant considérablement dans des cellules qu'on leur offre en culture, au laboratoire ; moyennant quoi les protéines virales s'accumulent. Il fallait repêcher, au moyen d'anticorps spécifiques, les protéines du VIH boostées en culture, et monter autour de la prise d'antigène viral un système de mesure fiable = moins de 500 % de variations, d'une mesure à l'autre !

Piquée au vif de la circonstance, dotée par une société civile animée par les Gays, sollicitée par la haute couture, et soutenue par des fonds caritatifs sonnants, l'équipe de Garches aura fait sa mutation en station d'immuno-virologie, première du genre en France à se lancer dans cette voltige technique. Et de fil (rouge) en aiguilles (dorées), l'équipe réunie autour du docteur Dominique Mathez – coup de chapeau à sa résilience - produira, parmi les tout premiers dans le monde, un instrument performant mesurant le virus chez le patient ¹. Présentation conséquente de la méthode au colloque Pasteur des Cents Gardes, en novembre 1989 : « *le renouvellement rapide des cellules infectées par le VIH - dont on mesure les fréquences dans le sang - permet d'objectiver en quelques mois au plus l'(in) efficacité d'un antiviral comme l'AZT à (ne pas) contrôler le virus* ».

L' Essai Franco-Britannique « Concorde » : l'AZT ou la *Grande Illusion*

Les décideurs de l'époque (1989-90), nombreux dans la salle de réunion du site de Pasteur, à Marnes-la-Coquette, siège du fameux colloque - à 500 m en contrebas du laboratoire de l'hôpital Raymond Poincaré où l'on avait pris les mesures de virémie HIV avant puis sous AZT, prirent connaissance des graphiques montrant des quantités de virus, si modestement modifiés sous traitement, et surtout pas trop longtemps... Mais le lancement en eaux pleines d'une vaste opération nommée *Concorde* avait déjà eu lieu ; des deux côtés de la Manche, on avait embarqué 1762 séropositifs aux fins de savoir si « *l'administration précoce de l'AZT à des sujets asymptomatiques retardait la progression vers le sida et prolongeait la durée de vie* »... sans

¹ La technique mise au point par Mathez et collaborateurs appréciait au demi logarithme près, avant puis sous traitement antiviral, les taux de VIH en reproduction active dans les cellules du sang des porteurs HIV+.

chercher d'aucune façon à savoir ce qu'il en était de la réduction ou de la non réduction que la drogue en question impartissait aux taux sanguins du virus lui-même.

L'AZT, il valait mieux y croire que l'avoir. Certains chercheurs, éloignés des réalités de la clinique, ont pu y croire assez pour produire le commentaire ... « *si le virus HIV avait été la cause du sida, avec l'AZT, on aurait déjà vu des guérisons* »¹, tant il est vrai que pour qui ne disposait pas alors de lunette de visée (capable d'apprécier chez le patient sous AZT la poursuite des activités de reproduction du virus), il pouvait y avoir matière à illusions... Août 1993, quatre ans pleins suivant le lancement de l'opération *Concorde*, résultats préliminaires (sic) présentés au congrès SIDA VIH de Berlin : l'AZT en monothérapie s'avère sans effet utile² chez les centaines de patients qui auront pris la drogue 4 années de rang.

L'AZT fut le tout premier des médicaments agissant contre le virus HIV-1 en tant qu'*inhibiteur nucléosidique* de son enzyme *transcriptase inverse*. Jusqu'en 1994, il n'y aura eu que quelques médicaments de ce type pour tenter de s'opposer à la marche du virus chez son porteur. Des patients, avertis du peu gagné avec les *monothérapies*, puis avec les *bithérapies* à 2 analogues de nucléosides, auront bravement accepté de prendre pour la 1^{ière} fois à l'automne 1994 une *combinaison triple* d'analogues de nucléosides, une première qui augurait le chapitre jusque là non ouvert des *trithérapies anti VIH*.

La première proto trithérapie³ montrera - sur un graphique historique- le cours descendant puis d'apparence immuable des fréquences de cellules infectieuses mesurables chez le Patient n°1, manifestant un arrêt de la course du rétrovirus chez cette personne sous trithérapie depuis 3 mois, 6 mois, 9 puis 12 puis 14 mois ...(septembre 1994- décembre 1995). Le semestre suivant verra l'irruption d'une série de combinaisons triples toutes nouvelles, associant 2 analogues de nucléosides à 1 inhibiteur de *protéase HIV*⁴, tous élaborés par une industrie pharmaceutique opportunément industrielle.

Gestion responsable du capital « antiviraux » et son *Impératif Catégorique* : HIV ne doit pas entrer en résistance

L'échec du traitement antiviral est avéré lorsque l'on retrouve, dans le plasma du patient, de l'ARN HIV en quantités supérieures à 50 copies, à deux reprises à un mois ou plus d'intervalle,

¹ Professeur Luc Montagnier, réunion annuelle de l'ANRS, Paris 1992

² à ralentir sensiblement le cours d'une infection HIV, au vu du déclin ininterrompu des lymphocytes TCD4+...

³ Elle combinait AZT + 3TC + DDI = *Azido-thymidine* + *lamivudine* + *didanosine* ; suivie rapidement d'une deuxième prototrithérapie où la *dihydrothymidine* D4T était substituée à l'AZT.

⁴ La *protéase HIV*, exprimée dans la cellule infectée, est une protéine-enzyme découpeuse d'une grosse protéine précurseur; les morceaux débités se compactent dans la cellule infectée pour construire des formes HIV capables de porter l'infection depuis la cellule infectée à sa voisine *permissive* (= propagation infectieuse interne du virus).

après le sixième mois d'un traitement de réduction-attaque-induction, que le virus soit ou non passé un moment sous le seuil de détection avec un traitement - un moment - efficace. Même s'il ne s'agit que de quelques centaines de copies, la persistance ou le retour de VIH à ces taux là prouve l'existence d'une propagation infectieuse active du virus à des niveaux inacceptables.

A petite main antivirale, grande résistance

HIV devient résistant à tel ou tel médicament antiviral... lorsque le médecin prescrit - de bonne foi - une combinaison moins efficace contre le virus qu'il ne l'avait crue ou supposée. Il y en a des exemples parmi les trithérapies « officielles » de la décennie 1996-2006. L'une des leçons de cette période pourrait être la suivante: dans la liste des trithérapies « recommandées » - par telle institution avec pignon sur rue comme l'OMS - toutes ne se sont pas vérifiées à l'usage assez puissantes pour *maintenir* dans la durée le virus HIV en dessous des seuils de détection souhaitables. On a sur ce point quelque raison de se soucier des personnes sous traitements anti-VIH en pays émergents - où les premières trithérapies accessibles se sont avérées à l'usage souvent infra-optimales.

Avec les trithérapies classiques, encore trop d'échecs

A échéance de 3 à 4 ans de traitement, l'étouffoir antiviral ne fait plus son office chez quelques 10, 20 ou 30 % de patients dont le virus HIV est entré en résistance, contre l'une au moins des drogues de la triple ou quadruple combinaison. Loin d'être une danseuse de luxe dans nos pays nantis, la recherche thérapeutique, dans son sens le plus large, doit continuer de s'accrocher aux rames, pour mieux prescrire et mieux suivre les patients, pour les inciter et les aider, à leur faire prendre comme il faut, ce qu'il faut d'antiviraux, et pas moins – MAIS PAS PLUS NON PLUS ..., Il faut sonder les fonds de la combinatoire médicamenteuse, et s'employer à pêcher de nouvelles perles antivirales, plus attractives, moins dissuasives, moins sujettes aux défaillances.

Nouvelles cibles antivirales et nouvelles combinaisons

De nouveaux ensembles trithérapeutiques combinés ont fait leur entrée en clinique autour des inhibiteurs de l'enzyme *intégrase*, une protéine enzyme centrale dans le cycle de reproduction du VIH¹. Les trithérapies de formulation **2 + 1 = 2** pseudo-nucléosides + **1** inhibiteur d'intégrase, ont le mérite, outre leur efficacité - sous condition de prises *sans omission* - de la simplicité des prises, et de la bonne tolérance d'ensemble des produits ; une autre ensemble nouveau de

¹ L'enzyme intégrase du VIH élague les extrémités de l'ADN HIV proviral, une opération de mise à vif sans laquelle l'ADN est inapte à sa retranscription en ARN, et donc à la reproduction du virus.

formule **1 + 1 + 1** associe **1** inhibiteur non nucléosique de la transcriptase inverse, **1** anti-protease, **1** anti-intégrase : 3 cibles simultanées sur 3 protéines-enzymes HIV distinctes, chacune intervenant à des étapes différentes du cycle de reproduction du VIH. Cette combinatoire - nom de code **TRIO** - se présente comme *rédemptrice* des fautes passées, fautes de prescriptions ou manques du patient à observer les prescriptions : ce trio médicamenteux écrase, pour la plus grande part, les virus HIV résistants aux trithérapies de première génération.¹

La combinaison TRIO rattrape les virus HIV poussés à résistance

Dans la décennie passée, dans nos pays pourtant dotés de moyens antiviraux en progrès à mesure qu'ils ont franchi les étapes de l'enregistrement réglementaire, des dizaines de patients HIV+ sont morts chaque année parce que leurs virus étaient devenus résistants à tous les médicaments anti VIH alors disponibles. Ces cas désespérés représentent encore quelques pour cent des 80 000 patients traités en France par des antiviraux. À partir des années 2006-2008, une trithérapie aura permis de sauver nombre de patients dont les virus étaient résistants aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, aux inhibiteurs non nucléosidiques de cette même enzyme, et aux inhibiteurs de la protéase du VIH : *Etravirine+ Raltegravir+Darunavir* (boostée à Ritonavir). Avec cette combinaison TRIO (noms commerciaux des trois drogues : *Intence + Isentress + Prezista/norvir*), les impasses médicamenteuses de la décennie d'avant sont en grande partie effacées. La combinaison des trois nouveaux médicaments exerce une formidable pression antivirale sur les virus résistants aux médicaments précédents = Médicaments antiviraux de la *deuxième génération*, ainsi peut-on la qualifier, dans la mesure où chaque médicament, dans sa catégorie, peut « encaisser » les substitutions d'acides aminés de la protéine virale qu'il cible même si en telle ou telle position « stratégique » se trouvent les substitutions d'acides aminés qui réduisent à rien l'effet inhibiteur des anti VIH de première mouture. En attendant la prochaine vague de virus résistant à TRIO ! l'industrie s'y prépare déjà, mais on frémit à l'idée d'un « inéluctable » échec virologique...

Virus HIV résistants aux antiviraux : substitutions d'acides aminés en position stratégique dans les protéines du virus impliquées dans sa reproduction

Avec des conséquences drastiques, de type tout ou rien, quand il s'agit de produits comme Emtriva® *emtricitabine* ou Epivir® *lamivudine*, deux mimétiques antagonistes du nucléoside naturel *cytidine*, et deux inhibiteurs puissants de la transcriptase inverse du VIH-1. Le remplacement d'un seul acide aminé (*méthionine* en position 184) dans la protéine du virus mutant – avec à sa place *Valine* ou *Isoleucine* - ; et c'en sera fini de l'inhibition par ces deux produits des VIH portant ces résidus *Valine* ou *isoleucine* 184. L'effet annulatif des changements d'acides aminés dans ces situations est dans cet exemple au niveau le plus bas (niveau 1 d'une hauteur de *barrière génétique*, échelle de 1 à 7 ou 8 = nombre d'acides aminés qu'il faudra voir substitués dans telle protéine VIH impliquée dans la reproduction du virus, pour que telle drogue perde son effet inhibiteur sur le virus portant ces 1 à 8 mutations. Par exemple, la hauteur de barrière génétique qui protège abacavir *Ziagen*® ou ténofovir *Viread*® - analogues de

¹ cf. Annexe V : la combinaison TRIO efface les ratés et les manques

nucléosides inhibiteurs de la transcriptase inverse - ou darunavir *Prezista*® - inhibiteur de la protéase du VIH – est sensiblement plus élevée : *Prezista*® ou *Kaletra*® peuvent « surpasser » une collection de 7 substitutions d'acides aminés, en telles et telles positions de la protéase du VIH , avant de perdre leur efficacité sur des virus à peine moins mutés.

Noyer les espèces mutantes résistantes pour le recyclage des produits médicamenteux « usés »

...

Noyer les HIV mutants résistants d'un patient, dans un bain de virus sauvage, de façon à rendre aux antiviraux leur force antivirale perdue... "Recycler" ce faisant 20 et plus médicaments antiviraux disponibles comme c'était le cas *avant traitement* ... ! Lorsqu' après force échecs et erreurs, les virus HIV dominant chez un patient sont des espèces résistantes à tout ce dont la pharmacopée anti VIH offrait jusqu'à la trithérapie *TRIO* ... c'est possible ... ! Il faut « seulement » pouvoir noyer les espèces virales mutées dans un flot vaste de virus sauvage, celui que portait le patient *avant traitement*. Les virus sauvages sont par définition sensibles aux produits de la pharmacie industrielle puisque ce sont eux contre lesquels les chimistes ont usiné leurs produits médicamenteux. Il se trouve heureusement que l'espèce HIV d'origine reste toujours présente, fût ce à taux ultra minoritaire, au sein des espèces HIV des patients, y compris ceux dont les populations HIV auront largement "mutés".

Les espèces HIV naturelles qui occupaient le terroir lymphocytaire TCD4+ *avant* les antiviraux, ont propension *naturelle* - en l'absence de frein antiviral - à se multiplier mieux que la plupart des virus mutés – ceux là que l'on reconnaît déjà à ce qu'ils continuent de se reproduire alors que le patient prend ses antiviraux - insuffisamment suppressifs. Les espèces HIV sauvages retrouveront leur niche *mieux* = plus vite, plus largement, plus profondément que les virus mutés - et recoloniseront de façon majoritaire l'espace lymphoïde TCD4+ du patient si ...on les laisse se confronter à la compétition territoriale avec les virus mutés. Dans cette opération, la sélection naturelle confère l'avantage de la dominance à l'espèce la mieux apte à se reproduire sur son terrain. Au contraire - à quelque chose malheur est bon- les HIV mutés, apparus par sélection négative sous combinaisons antivirales insuffisamment efficaces, montrent beaucoup moins d'ardeur à occuper le même espace lymphoïde. La compétition entre les deux espèces, sauvage et mutée, tourne régulièrement à l'avantage des HIV-1 de souche sauvage parce que l'histoire de leur adaptation à l'écosystème lymphoïde humain a été longue, contrairement aux virus mutés qui, faute d'avoir eu le temps, justement, de s'adapter à leur niche, vont plutôt de guingois dans le même biotope¹. Et lorsqu'on lèvera *complètement* le couvercle antiviral par

¹ Les virus HIV-1, descendants de leurs ancêtres, les virus *SIVcpz* des chimpanzés des forêts du Cameroun, ont émergé chez l'homme en Afrique après que la médecine - en ces temps et lieux - se soit dévouée au sauvetage des populations menacées de trypanosomiase - l'épidémie de maladie du sommeil s'était répandue à la suite des bouleversements créés par et pour l'exploitation coloniale de la forêt équatoriale. Dans les années 1920-1940, des centaines de milliers de villageois africains ont reçu des injections intramusculaires et intraveineuses de médicaments antiparasitaires, administrés à la queue-leu-leu dans de vastes chaînes de transmission interhumaine avec *micro transferts de sang en série*, propices à l'émergence par sélection 'naturelle' des variants *SIVcpz les mieux adaptés* à se reproduire dans l'écosystème lymphoïde humain (années 1940, région *Sangha Oubangui*, cf., chapitre I).

dessus des nichées de virus mutés, les espèces HIV sauvages iront occuper, préférentiellement aux espèces mutées, leurs niches TCD4+ d'origine, mieux permissives pour elles que pour les espèces mutées. La stratégie de la noyade des espèces virales mutées est proprement darwinienne, et sa tactique opératoire simple : lever le frein antiviral pour autoriser la *désélection* des virus mutés. Et l'on verra le virus sauvage reprendre le dessus – plus ou moins rapidement.

Combien de temps faut-il au virus sauvage pour qu'il reprenne un avantage stratégique sur les souches mutées ? La réimplantation dominante des espèces HIV mutées prendra d'autant plus longtemps que les niches lymphoïdes TCD4+ auront été plus longtemps habitées par des espèces mutées en renouvellement incessant. Ce temps, semestres ou années, c'est celui pendant lequel le prescripteur aura, de fait, pratiqué à son insu l'« élevage-adaptation » des virus résistants - en maintenant au delà de deux ou trois semaines une combinaison antivirale qui ne réprimait que partiellement la réplication du VIH. Le temps pendant lequel les souches mutées s'accumulent par sélection annonce un temps proportionné pour une bonne *réimplantation* des espèces sauvages sur leur terrain d'origine. C'est pourquoi, lorsque l'on constate que le traitement antiviral prescrit n'est que partiellement efficace, le prescripteur, s'il veut donner ses chances au virus sauvage de réoccuper le terrain au plus vite comme au plus large, doit sans retard *laisser filer* le VIH du patient *off traitement*, pour que diluer les espèces mutées dans la marée remontante des virus sauvages.

La limite de la méthode tient à ce que les espèces HIV « sauvages », mieux aptes à se reproduire dans la niche TCD4+ du patient, risquent forts, en même temps, d'être les mieux dotées en propriétés (mystérieuses) qu'il faut aux HIV pour induire les phénomènes d'inflammation péri VIH - et leurs désordres métaboliques dangereux. Le risque d'une réplication libre du virus HIV, c'est un retour trop rapide des effets *sidéogènes* de la souche HIV remise en liberté. Cela étant, si avant traitement, il avait fallu au virus sauvage 5 ans de réplication non contrariée pour donner lieu à des effets mortifiants, c'est souvent avec la même rapidité ou lenteur que les effets « pathogènes » induits par le virus sauvage de retour devraient se faire sentir. La fenêtre thérapeutique à niches lymphoïdes offertes peut être plus ou moins ouverte - de 3 à 6 mois ou plus - pour que le virus sauvage ait eu le temps de reprendre sa domination territoriale d'origine. Pour nos patients ayant pu endurer une interruption de traitement de plus de 6 mois, la dilution extrême des virus mutés a été faite, et le *nettoyage fonctionnel* des sites TCD4+ pro HIV est devenue une réalité. Une condition pour ces noyades réussies : ne pas avoir maintenu trop longtemps, *oultre temps*, un traitement partiellement efficace. Et chez certains patients dont le VIH avait acquis un profil génétique hyper muté, qui en faisait des résistants à tel et tel médicament antiviral, on aura pu reprendre ces médicaments, et retrouver leur efficacité antivirale pleine et entière, suivant une longue fenêtre *off traitement*.

Opération « noyade » contre des virus résistants¹

¹ Voir aussi *annexe V Recyclage de produits médicamenteux usés*.

Le traitement antiviral administré n'a pas tenu ses objectifs : il n'aura qu'en partie bloqué la reproduction du virus, ménageant un espace de reproduction pour le virus, et exerçant sur lui une pression de sélection en faveur d'espèces virales capables de se reproduire *malgré* le couvercle antiviral ; cette capacité donne la définition opératoire de ce qu'est un virus *résistant* : le VIH qui persiste ou émerge sous traitement antiviral, *résiste à la pression négative exercée habituellement par le médicament antiviral*. Et les mutants résistants occuperont tout ou partie de la niche lymphoïde TCD4+, selon que l'on aura maintenu *plus longtemps* le traitement antiviral partiellement *inefficace*, ou/et que la réplication du virus mutant aura été *plus intense* ¹.

Pour défaire le patient de ses virus empêcheurs de prescrire rondement, le médecin éduqué au Darwinisme se prend de vouloir « noyer » les espèces mutantes dérangeantes dans un flot de virus *sauvage*, prétendant pouvoir le « diluer » *dans la marée immanquable de virus sauvage* qui montera suivant un arrêt prolongé du traitement. En voici un exemple chez l'une de nos patientes :

Madame, depuis ces dernières années, votre virus HIV a été bien contrôlé par la combinaison TRIO (Prezista+Isentress+Intelence). Ce n'était pas le cas autrefois lorsque le virus avait échappé à Viramune + Emtriva + Viread. Le virus échappé avait sans doute développé des mutations de résistance spécifiques pour au moins 1, voire 2, des 3 médicaments de cette première trithérapie. Ces mutants supposés sont là, cachés dans la profondeur des lymphocytes TCD4+, aplatis aujourd'hui sous TRIO – la combinaison écrase les espèces HIV résistantes à Viramune et à Emtriva. Les mutants ont donc été laminés par TRIO, mais pas éliminés. Vous n'avez pas 45 ans, votre avenir – en compagnie du VIH - devrait durer longtemps, très longtemps... Elargissons si possible la palette d'antiviraux qui pourraient vous réserver un jour ; débarrassons nous des mutants , en les « noyant » dans un flot d'espèces HIV d'origine - celles par lesquelles vous avez été contaminée il y a 20 ans ; les espèces « sauvages » sont là, elles aussi, minoritaires, dissimulées parmi les espèces mutées, et tout ce monde viral est tapis sous les coups de TRIO ; donnons aux espèces sauvages le temps et l'espace de reprendre le dessus...

L'opération « noyade » veut donner du champ et du temps aux espèces « sauvages » ; il faut pour cela lever le couvercle antiviral – ici la combinaison TRIO – pendant assez longtemps pour offrir à toutes les espèces sous le tapis la liberté de se propager à nouveau dans la niche TCD4+.

¹Ce pourquoi il faut savoir lever le pied sans trop tarder sur une trithérapie boiteuse, afin de ne pas « enfouir » trop profondément les virus résistants dans l'espace TCD4+. Moyennant quoi, on pourra tenter une opération *aération-noyade des espèces virales mutantes*, qui lorsqu'elle réussit, permet de récupérer le HIV-1 « sauvage » d'origine, et de redéployer contre lui un éventail antiviral des plus larges.

Vous avez arrêté vos antiviraux - ce n'est pas la première fois, n'est ce pas ... Votre HIV a rebondi comme on s'y attendait- il aura fallu 4 semaines d'arrêt de traitement pour le « voir sortir » - et les taux de lymphocytes TCD 4+ vont baisser – sous surveillance rapprochée, s'il vous plait ; nous avons réussi à exhumer dans la collection des virus enfouis sous TRIO un virus mutant dominant dont nous suspicions la présence : sur la protéine transcriptase inverse du VIH « de sortie », nous avons retrouvé les acides aminés 103 et 184 de type N et V, respectivement, et ce ne sont pas ceux que l'on trouve sur des virus « d'origine » ; 103N et 184V sont la marque de mutants résistants à Viramune (N en position 103), et à Emtriva (V en position 184). CQFD... Tenons la fenêtre médicamenteuse ouverte 6 mois, le temps pour le virus sauvage de se réimplanter. Si l'opération noyade réussit, les territoires lymphoïdes TCD4+ seront repeuplés majoritairement de VIH sensibles à tous les antiviraux disponibles, y compris à ces 4 inhibiteurs de transcriptase inverse dont je concocte la combinaison conjointe - pour vous - depuis bientôt ... 10 ans !

Les patients « mauvais observants », sous traitements ... insuffisants

HIV devient résistant aux médicaments antiviraux ...quand le preneur de ces médicaments ne l'est qu'à ses heures, parce que l'adhésion du patient aux prescriptions qui lui ont été faites bat la campagne. Pendant la décennie où les médecins ont fait l'apprentissage des combinaisons antivirales, les échecs - inhérents à l'incomplétude des combinaisons du moment - auront été mis pour une part sur le compte du *défaut d'observance*, notion de prescripteur doloriste qui fait du patient la victime et la cause de ses malheurs antiviraux. Le patient modèle, en parfait coopérant, devrait avaler sans broncher - et pour la vie ? - 95 % au moins des pilules prescrites sous peine de manquer l'objectif, au risque des espèces virales résistantes aux médicaments, de la reprise du cours maladif, avant le pire.

Comment obtenir sans phrase des taux d'observance pharaoniques de la part de patients séropositifs promis à une décennie et plus de traitements antiviraux qu'il ne faudrait plus jamais interrompre ? Un certain « lobbying marketing » pousse ouvertement à la consommation ininterrompue des antiviraux : cf., par exemple, ce VIH a qui la pub a donné la tête d'un scorpion anxiogène avec *queue vénéneuse redressée* (...résonnant de cet *in cauda venenum* que le plus malentendant ne peut pas ne pas entendre...) ; un monstre bestial que l'on ne doit *jamais* laisser s'échapper du dessous de l'antiviral en forme de cloche -bravo la pédagogie- cher très cher à l'une des ex-majeures de cette industrie. Pas une ombre de retenue sur les prescriptions, et tant pis pour les toxicités (cardiovasculaires par exemple) dont voit les marques avec le temps passé sous des médicaments que l'on ne prend jamais à doses homéopathiques...Des patients à l'esprit rebelle, rebelles à des incantations vachardes du style : « *Madame, Monsieur, vous aurez à prendre vos antiviraux ...à vie !* » sont devenus réfractaires à cet autoritarisme bas-médecin

(comme on dirait *haut-latin*), les moins dociles faisant de leurs piluliers *crose en l'air*, obligeant les prescripteurs à revoir leurs commandements surmoïques.

Tous les prescripteurs d'antiviraux endurcis le savent : rebelles ou dociles, nombre de leurs patients auront tantôt sauté les prises d'ARV des samedi-dimanche ; ou divisé par deux le nombre de pilules antivirales que leur médecin leur avait commandé d'avalier, pour des raisons aussi partisans que : la mauvaise oscillation d'un pendule magnétique ; une numérogie médicamenteuse indivisible par 13 ; une consonance mal résonante dans la dénomination des médicaments... Contre toute attente scholastique, ces sauteurs de pilules, parce qu'ils elles bénéficiaient de traitements antiviraux puissants, et surtout parce que le patient se trouvait déjà dans la période des *traitements de suite*, à des mois de distance de la phase initiale du traitement de *réduction attaque*; ces patients n'auront pas vécu de retour de VIH *si, et seulement si*, la combinaison antivirale qu'ils prenaient s'y prêtait – sans que personne ne le sache alors au départ... Ces impénitents pas forcément nonchalants – et leurs médecins qui, nez dans le vent de l'Histoire, après les avoir grondé, les auront suivis – ont ouvert *Le Passage Antiviral du Nord-Ouest* en direction des *traitements de suite intermittents en cycles effectifs courts*.

L' état physiologique règnant sur et dominant dans l'espace cellulaire TCD4+ - activation plutôt que quiescence – influence les niveaux de reproduction VIH dans cet espace

Le rétrovirus HIV est dit *TCD4-lymphotrope* en raison de la dépendance vitale qu'il a établi au cours de l'évolution avec la classe de globules blancs particulière dans lesquels il se reproduit de préférence : les lymphocytes TCD4+. Les lentivirus de ce type se propagent d'autant mieux dans leur niche naturelle en fonction des conditions cellulaires *ambiantes* : ainsi, dans un lymphocyte TCD4+ infecté, un état d'excitation ou d' *activation lymphocytaire* favorisera le *recopiage* de l'ARN HIV en ADN proviral (*réplication*), comme aussi la propagation du matériel infectieux HIV à la cellule suivante (*reproduction*). Au contraire, des lymphocytes *TCD4+* au repos ou *quiescents* (le contraire d'*activé*) se montrent nettement *moins permissifs* à l'imprégnation lentivirale, au point où dans un lit lymphoïde orienté à la quiescence, la réplication-propagation du VIH est lente, partielle, voire en défaut.

L'inflammation péri-VIH génère des conditions ambiantes pro VIH dans l'écosystème lymphoïde

On l'a dit¹, la reproduction du HIV-1 s'accompagne d'un *processus inflammatoire péri VIH* dont le niveau varie d'un porteur de virus à l'autre pour – et son intensité augmente *chez un patient donné* à mesure où l' infection HIV progresse vers le stade SIDA avéré. Le train inflammatoire, plus ou moins accroché, on l'aura compris, au rail de la reproduction du VIH, modifie les

¹ Voir annexe III et Chapitre II, *comment le rétrovirus s'y prend pour faire un SIDA*

conditions cellulaires ambiantes dans un sens favorable dans l'ensemble à la reproduction du VIH ; par son volant *activation cellulaire*, l'un des trois phénomènes biologiques marquants de l'inflammation péri-lentivirale, l'inflammation exerce un contrôle plus direct encore sur les niveaux de reproduction du VIH dans l'espace TCD4+. En clair, d'avantage d' inflammation péri VIH se traduira par d'avantage de *permissivité* pro VIH dans l'espace lymphoïde TCD4+.

Le couple excitation cellulaire / reproduction rétrovirale agit comme boucle auto propulsive circulaire sur le duo lymphocyte / virus

L'excitation cellulaire *naît* avec la réplication-propagation du VIH dans ses moulins TCD4+ où elle engage une série de *transformations biochimiques* favorables à la reproduction du VIH (recopiage de l'ARN et propagation infectieuse). Quelqu'en soient les sous-bas physiologiques, cette mutualité opère en boucle causale ¹ : l'excitation cellulaire génère -ou implique l'existence de- conditions cellulaires propices à l'activité reproductive du VIH ; l'activité reproductrice rétro virale en cours suscite d'une façon ou d'une autre de l'excitation cellulaire, laquelle contribue à créer dans l'écosystème cellulaire un lit favorable à la reproduction du VIH...

Le traitement antiviral, quand il réduit l'activité reproductrice du VIH, entraîne - avec un certain retard- la sédation des phénomènes d'activation cellulaire

Les combinaisons antivirales effectives entraînent l'extinction majoritaire et rapide des foyers CD4+ HIV+ - ceux là même qui fourbissent le matériel HIV qui se propage. Avec les meilleures de nos combinaisons antivirales, l'extinction complète - ou quasi – des foyers productifs HIV+ ne demande pas 6 mois. Privée alors et notamment de la *découpe peptidique* dont elle s'entretient², l'inflammation péri -VIH s'éteindra, elle aussi. Avec la dispersion-raréfaction des foyers inflammatoires péri-VIH, les niveaux d'excitation cellulaire prévalant dans l'écosystème tombent aussi d'un cran - avec un retard notable *de quelques semaines* sur la chute des niveaux de virus HIV. A 6 mois du début du *traitement d'attaque*, l'essentiel – sinon la totalité - de l'inflammation péri-VIH est alors tarie, et la baisse tendancielle de l'excitation cellulaire observée depuis le début d'une attaque antirétrovirale concertée, transforme l'écosystème lymphoïde en un lieu beaucoup moins *permissif* pour le VIH et sa reproduction, et sur ce point assurément moins qu'il ne l'était *avant* traitement, ou encore durant les premières semaines du traitement.

¹ *alias* causalité circulaire en feedback positif

² Voir *chapitre II* et *annexe III* : l'inflammation péri-VIH, et ses sources

L'intermittence des traitements de suite et leurs cycles courts suivent la décrue de l'inflammation péri VIH, et spécialement, le cours déflationniste de l'activation cellulaire

La déflation des phénomènes d'inflammation-activation pourrait bien rendre raison de la faisabilité observée de nos traitements de suite, *intermittents en cycles effectifs courts*, sans perte de contrôle sur le virus¹: la raréfaction des brûlots *TCD4+ HIV+*. Les traitements antiviraux d'attaque continus, par effet *extincteur*, réduisent le *nombre* de sites favorables à l'implantation du VIH et leur *permissivité* vis-à-vis de sa reproduction = traitement dit de *réduction*. Au stade précoce du traitement d'attaque – les 6 premiers mois du traitement pour faire précaution – élargie - le processus *d'inflammation-activation* n'est pas encore suffisamment *éteint* pour laisser au VIH la possibilité de rebondir - et alors, échapper à la pression antivirale – pour peu que l'intermittence médicamenteuse intervienne prématurément. Pour chaque combinaison antivirale à laquelle le prescripteur fait recours, il faut, il faudra bien que la recherche pharmaceutique fournisse les abaques de *temps*, nécessaires et suffisants pour que *l'induction thérapeutique* suivant l'instauration du traitement d'attaque² ait accomplie son œuvre *pacificatrice* - au point où le prescripteur pourra assumer, sans risque d'échappement virologique, le passage aux *traitements de suite en cycles intermittents courts*.

Cinq pierres biologiques immergées soutiennent doctement la démarche ICCARRE :

1) *l'inflammation péri-VIH, connexe à la reproduction du VIH dans l'espace TCD4⁺, comporte un volant activation cellulaire d'amplitude variable ; les lenti rétrovirus agent du SIDA, chez l'homme ou chez le singe, sont dits TCD4 + lymphotropes en raison de leur dépendance vitale à cette classe de globules blancs, assez spéciale à leur goût pour qu'ils y trouvent les conditions de leur reproduction. La multiplication du VIH dans ses niches TCD4+ vient accompagnée d'un train inflammatoire d'intensité variable d'un patient à l'autre, et chez un même porteur de virus, à proportion de la gravité de son infection. L'inflammation péri VIH se fait remarquer par une série d'anomalies parmi lesquelles le biologiste note un processus d'activation cellulaire, plus ou moins soutenue³ ;*

2) *l'inflammation périVIH installe des conditions favorables à la reproduction du virus ; dans l'écosystème lymphoïde, les VIH se renouvellent d'autant mieux que l'activation lymphocytaire y est soutenue. À l'opposé, sur un lit de lymphocytes quiescents = au repos = le contraire de l'état excité – l'imprégnation lentivirale peut se trouver en défaut. Le fait est que : les*

¹ voir *chapitre V* et *Épilogue*

² défini comme le temps d'induction qu'il faut au traitement d'attaque pour obtenir la réduction utile de l'excitation cellulaire pro-VIH, avant l'instauration des traitements de suite intermittents.

³ Pour l'inflammation péri-VIH et son volant *activation cellulaire*, voir *chapitre II* et *Annexe III*.

niveaux d'activation cellulaire prévalant dans le biotope lymphoïde à un instant donné conditionnent les niveaux de reproduction de ces lentirétrovirus ¹;

3) le couple activation cellulaire / reproduction rétrovirale opère comme une boucle propulsive mutuelle sur le duo lymphocyte / virus ; quelques soient les référents physiques chimiques qui rendent compte de la mutualité lymphocyte-virus, les deux s'emboîtent dans une circulaire du style *poule-œuf* ²: l'activation cellulaire ambiante pousse à la *permissivité* de l'écosystème lymphoïde en faveur du VIH ; la reproduction facilitée du VIH enclenche de l'excitation cellulaire *en plus*, laquelle pousse l'écosystème cellulaire à offrir un lit favorable à la reproduction du lentivirus...

4) en réduisant la reproduction du VIH, le traitement antiviral réduit les niveaux d'activation cellulaire ; avec les meilleures combinaisons antivirales d'aujourd'hui, les foyers CD4+ HIV+, fourbisseurs de matériel infectieux HIV, s'éteignent rapidement³. Il s'en suivra une baisse tendancielle *retardée* des niveaux d'excitation cellulaire. L'inflammation péri-VIH laissera derrière elle *pendant quelques temps* des brandons TCD4+ HIV éparses, mais pour l'essentiel, avec l'extinction des feux péri-VIH, l'écosystème lymphoïde sous bombardements anti VIH continus pendant 6 mois devient moins propice à l'implantation du VIH qu'il ne l'était *avant traitement*⁴ ;

5) Les traitements de suite intermittents suivent la *décrue* de l'inflammation péri VIH; lorsqu'un patient HIV+ commence, ou recommence un traitement antirétroviral, il ou elle est avertie de NE PAS brandouiller ses prises d'anti VIH à moins de 7 jours de prises par semaine pendant les 6 premiers mois, sous peine d'échappement du VIH. Pourquoi ? Parce que dans cette période⁵, la rémanence des processus d'inflammation et d'activation cellulaire péri lentivirale, propices à la reproduction du VIH, perdurent *pendant encore quelque temps*, à des niveaux « critiques » (qu'il faudrait bien savoir un jour déterminer objectivement aussi).

Que fait le VIH quand il ne se montre pas, bien que les drogues antivirales aient quitté le plasma

¹ Availability of Activated CD4+ T Cells Dictates The Level of Viremia in Naturally SIV-Infected Sooty Mangabeys, Nichole R. Klatt et coll. *The Journal of Clinical Investigation*, 2008, volume 118.

² alias causalité circulaire en *feedback positif*. L'activation cellulaire naît de la réplication-propagation du VIH dans les moulins TCD4+, tandis que le train inflammatoire y accroche des *transformations biochimiques* généralement *propices* au pouvoir infectieux du VIH (recopiage de l'ARN HIV en ADN proviral, propagation de matériel HIV aux lymphocytes activés de voisinage). NB : le phénomène inflammatoire péri VIH ne vient pas en *proportions linéaires simples* des taux de VIH en cours de moulinage.

³ Dans les meilleurs conditions, l'extinction des foyers TCD4+ HIV+ demande à peine 6 mois.

⁴ *Positive effects of Combined Antiretroviral Therapy on CD4 T cell Homeostasis And Function In Advanced HIV Disease*, *Science* 277, 4 July 1997 (www.science.org). Brigitte Autran et collaborateurs pointent pour la première fois sur le phénomène de *déactivation cellulaire sous traitement*, touchant les lymphocytes TCD4+.

⁵ il faudrait pouvoir en délimiter objectivement les bornes critiques

Dans les milieux liquides où baignent les cellules, là d'où les drogues antivirales font leur passage avant de pénétrer dans les cellules où le prescripteur et le patient souhaitent les voir entrer - dans les cellules TCD4+ en cours de reproduction du virus HIV - 3 jours, 4 jours, ou 5 jours après la dernière prise de médicaments, il n'y a plus tant d'antiviraux en circulation dans le plasma. C'est le cas de la plupart des drogues de la classe des nucléosides analogues – encore que l'on mesure des concentrations sub-antivirales de ténofovir et parfois d'Emtricitabine. Mais pour les médicaments anti protéases, à +48, 72, 96, 110 heures c'est zéro nanogramme de médicament restant dans le plasma. Les antiviraux ont disparu du plasma, certes, mais ne sont-ils pas retenus quelque part, concentrés par exemple dans les cellules du patient - depuis le temps, les mois, les années que le patient les prend ?

C'est possible : les analogues de nucléosides subissent des changements de forme biochimique, et dans la cellule qu'ils pénètrent, peuvent se retrouver avec deux ou trois phosphates supplémentaires, ce qui allonge sensiblement leur durée de vie biologique et chimique dans les cellules où l'opération phosphorylante a pu se compléter. Pour les médicaments antiprotéases, c'est autre chose : certaines de ces drogues semblent- ce n'est pas si clair - retarder leur sortie de la cellule où ils étaient entrés. Ils ont suivi pour ça les gradients de concentrations qui s'élèvent dans le plasma à mesure où s'accomplit l'absorption du médicament depuis l'intestin. Ensuite viendra l'efflux du produit hors des cellules, sous l'effet aspirateur des concentrations en baisse dans le plasma, à mesure que l'on s'éloigne de la dernière prise de médicament. L'efflux des antiprotéases, s'il a tendance à suivre le flot descendant des concentrations plasmatiques du médicament, peut prendre un temps supplémentaire. Si bien qu'à l'instant 12 heures, 24 heures ou 36 heures suivant le repli des taux plasmatiques, il pourrait rester des quantités x ou y supplémentaires de l'inhibiteur de protéase HIV dans les cellules.

un retard au ré allumage du virus HIV

Quelles quantités d'antiprotéase reste t il à l'intérieur des cellules d'un patient, 10 jours, 20 jours suivant la dernière prise du produit ? Pendant combien de temps - en jours - les drogues anti HIV peuvent elles y rester accrochées? Voyez ces patients à qui l'ont a demandé d'interrompre leur traitement deux ou trois semaines - le temps pour la bête rétrovirale de faire une réapparition dans le sang, quand on aimerait lui tirer le portrait (= faire l'analyse du génotype HIV). Il est entendu, attendu, que le virus fasse retour 10-15-20 jours, au plus tard croyait-on, suivant l'arrêt d'un traitement aussi efficace que l'on voudra. Sauf que...depuis que les médicaments antiviraux tapent assurément plus fort contre lui, HIV, suivant une abstinence d'antiviraux, *ne fait pas toujours* le retour attendu dans les délais convenus. C'est un fait, anecdotique, que l'arrêt des médicaments depuis 15-20 jours n'est pas toujours suivi du rebond du VIH. Et le clinicien parti à la pêche d'un VIH, tapi sous les bombes antivirales effectives chez un patient donné, s'est vu rentrer bredouille jusqu'au 25^{ième} voire 60^{ième} jour de l'arrêt des médicaments. Est-il seulement raisonnable d'invoquer des concentrations rémanentes effectives du médicament dans les cellules du patient ? Ou s'agit il d'autre chose comme ...

Une sorte d'inertie virale prolongée...

HIV tapi sous le tapis des bombes antivirale qui pleuvent sur lui depuis des semestres, pourrait-il ne pas pouvoir recréer instantanément les conditions de sa reproduction ? Il faut un minimum d'activation cellulaire rampante dans les rangs TCD4+, et bien d'autres facteurs *physiologiques* qu'on aimerait bien pouvoir aligner si l'on devait comprendre pourquoi le VIH du patient abstinent de médicament antiviral depuis 15 jours 3 semaines n'a toujours pas montré ses spicules ! Avant de s'engager dans ce défilé énigmatique, il faudra essayer une première salve de possibilités: que les drogues antivirales persistent dans les cellules sinon dans le plasma, à des concentrations antivirales effectives. Il faudrait pouvoir doser ces produits dans les extraits de cellules de patients qui ne prennent plus leurs antiviraux que quelques jours par semaines, avec des techniques fines comme la spectrographie de masse avec quoi on peut mesurer trois fois rien d'à peu près n'importe quoi pourvu que la substance soit déjà connue. Si finalement il s'avérait que les drogues antivirales n'étaient plus présentes dans les cellules qu'à doses infimes – et c'est bien ce qui se profile au vu de nos résultats préliminaires, alors s'ouvrirait un chapitre nouveau de physiologie virale et cellulaire : pourquoi le loup HIV ne ressort-il pas des bois où il se cache quand les drogues antivirales n'y sont plus depuis 6 semaines ?

De la « faiblesse intrinsèque » des principes actifs à la « puissance synergique » de leurs combinaisons

Soit la combinaison triple *Nevirapine Tenofovir Lamivudine* (ou *Emtricitabine*, alter ego chimique de *Lamivudine*), 3 inhibiteurs de la *transcriptase inverse* du VIH. Chacun des médicaments, donné séparément, en monothérapie courte, réduit d'un facteur 10 ou plus le virus HIV chez au moins quelques patients-index pendant deux semaines minimum. Des prémisses favorables, et pourtant, les 3 médicaments pris ensemble, sept jours sur sept sans un manque, n'ont pas l'efficacité à laquelle on pouvait s'attendre : 20 % et plus des preneurs voient leur VIH sauter la barre des 50 copies avant le 6^{ième} mois du traitement (Essai DAUFIN, novembre 2008). Et les sponsors ont-ils mis fin à l'essai.

Les trois médicaments réunis dans DAUFIN ciblent chacun différemment la protéine-enzyme *transcriptase inverse* du VIH, enzyme de primo-recopiage du VIH lors de sa phase de reproduction : DAUFIN = 2 *pseudos nucléosides* + 1 inhibiteur *non nucléosidique* (NNRTI) : les pseudos, agissant comme *mimes*, prennent dans la molécule d'ARN HIV en construction la place des produits naturels ; et font capoter le montage bout à bout de la chaîne d'ADN HIV en cours de construction. Le composant NNRTI fait tout autrement : il s'accroche à une boucle externe de la protéine transcriptase inverse, et gêne assez sa mobilité ou et sa plasticité pour faire échouer - plus ou moins – le recopiage en ADN sur le fil ARN HIV. Les 3 molécules antivirales ensembles bloquent plutôt *mollement* la réplication du VIH ; il suffit d'ajouter à ces trois un quatrième larron - dans l'histoire, ce sera *didanosine* – et l'ensemble quadri interfère de façon implacable avec la reproduction du VIH. Il aura suffit d'ajouter aux trois bâtonnets antiviraux, lâchement plantés dans les rayons de la transcriptase inverse, une pichenette quatrième, et le rouet HIV est spectaculairement bloqué !

Quand l'union des (antiviraux) faibles fait la force (de la main antivirale)

Dans le genre antiviral faible, *didanosine* s'était pourtant illustrée comme notoirement insuffisante – même en trio avec Ténofovir + Lamivudine (ces deux produits formaient le couple de nucléosides utilisé dans l'essai DAUFIN). Résultat désastreux, avec 91% d'échecs précoces, un record dans les trithérapies de pochette mauvaise surprise ! Question « puissance antivirale » (cette capacité que possède un produit d'empêcher à lui seul le recopiage du VIH), *didanosine* ne faisait pas le poids non plus ! Même au laboratoire, il est difficile de montrer qu'elle exerce un quelconque effet inhibiteur sur le VIH: il faut pour y arriver « monter » les concentrations de *didanosine* à des taux jamais atteints chez les patients. Et *didanosine monothérapie* – un traitement que l'on avait donné aux patients les plus graves à titre « compassionnel » dans les années 90-92 (essai *Alpha*, ANRS-MRC), n'empêche quasiment pas chez le patient la reproduction de leur VIH. Et voici qu'en dépit de ses faiblesses insignes, lorsque *didanosine* s'inscrit dans une quarte anti transcription inverse, le VIH souffre : 4 petites pierres antivirales de pas grand-chose une par une, mais là, déposée à la queue-leu-leu, sur le rail ARN conducteur de la protéine transcriptase inverse...et le train de recopiage HIV s'immobilise en rase-campagne, pour 6 jours au moins !

Adossons ces résultats à ceux de l'essai DAUFIN rappelé ci-dessus, et reformons le quarteron anti HIV fait de *Nevirapine Tenofovir Emtricitabine Didanosine* : les deux tierces antivirales manifestement mineures se sont transformées en une camisole majeure à quatre épingles !... Les 4 produits anti réverse transcriptase montent ensemble une sorte d'opération à la Lilliput ...où HIV Gulliver se fait tacler par des *liens faibles mais multiples* !

Synergie : quand les produits antiviraux se renforcent mutuellement

En présence d'une première drogue, une deuxième est dite synergique de la première si l'effet inhibiteur résultant des deux ensembles est au moins égal (synergie additive) ou supérieur (synergie multiplicative) à la somme des effets antiviraux attendus de chacune. Quatre breloques antivirales, dont 3 interfèrent dans le montage des nucléosides ADN durant le processus de filage de la chaîne d'ADN proviral, tandis que la quatrième accroche par sa jante le rouet de la protéine transcriptase, et voilà le recopiage du VIH arrêté en cours de route, pour longtemps ! Synergie antivirale : *force additive ou multiplicative de contraintes unitaires en elles mêmes peu contraignantes* !

Sortir de l'empirisme pour dénicher les bonnes combinaisons futures

Démontrer l'existence d'une synergie anti-VIH à plus de deux produits antiviraux est déjà un peu compliqué, *a fortiori* pour plus de trois produits. L'empirisme qui a prévalu dans le choix des "bonnes" trithérapies s'est payé en essais et , bien sûr, en erreurs - avec des pertes de *bénéfice*

thérapeutique potentiel pour les patients inclus dans ce type d'essais : par exemple, quand la combinaison à tester s'est avérée moyenne (avec 20 % d'échappements virologiques à six mois), ou médiocre (40 % d'échecs en moins d'un an), voire désastreuse (91 % de VIH en fuite en trois mois...) . Il serait bon de pouvoir s'aider de moyens plus savants, de moteurs de recherches, d'algorithmes en forme d'arbres de décision, afin de repérer de façon mieux réglée et plus rationnelle les futures combinaisons capables de performances optimales, celles dont la puissance antivirale exploiterait au maximum les synergies entre les composants choisis. Il faudrait craquer la martingale obscure des *synergies antivirales* entre plus de trois médicaments antiviraux, parfois positives, mais, dans la réalité de la clinique, souvent contraires. Sans se vouer non plus aux hasards de l'inspiration d'un clinicien, ou aux sollicitations biaisées du marketing.

Le VIH sous le tapis n'a pas disparu

Sous les traitements antiviraux les mieux ajustés, les plus longtemps administrés, le VIH continue sa course, croit-on, *a minima*, sans faire de bruit, hors l'étonnement de le retrouver jaillissant chaque fois que le patient interrompt plus d'une semaine ou deux –ou trois, ou même quatre...un traitement antiviral bien combiné, même s'il le suit scrupuleusement depuis 5 ou 10 ans. HIV est là, sous le tapis des frappes antivirales, dans des grottes lymphatiques cryptiques où il continue d'entretenir une descendance discrète, sans que nos antiviraux ne parviennent à en venir définitivement à bout. Impossible aujourd'hui de penser éradiquer le VIH de l'organisme qui en est infecté. Personne n'en a encore jamais guéri - en dehors de quelques *miraculés* qui, l'affaire est classée, n'en avaient *jamais* été infectés. L'impasse en matière de guérison ne devrait pas changer sensiblement pour les dix ans à venir. On ne s'attend pas non plus à la *rémission virologique complète*, autrement dit à l'*absence de retour* du virus pendant 1 mois, 2 mois, *a fortiori* 6 mois, en cas de suspension durable du traitement. Il faudra pour cela de nouvelles drogues antivirales, ou une vaccination thérapeutique miraculeusement effective, ou d'autres points d'impact contre le virus ou les cellules qui l'abrite et le sustente, d'autres scénarios savants, d'autres informations sur l'entretien d'une masse inépuisée de virus dans le fond des *réservoirs obscurs* où il persiste. Non que l'on ne sache rien sur ces sanctuaires : dans des lymphocytes TCD4+ quiescents à renouvellement lent, par exemple. Mais on ne peut que conjecturer ce qui s'y passe *vraiment*, pour que, 10 ans, 15 ans après la suppression d'une dizaine de millions de virus, les réservoirs d'ADN proviral soient à peu près aussi remplis, et donc capables de reproduire bientôt, si on lève durablement le frein antiviral des médicaments, l'équivalent de la population virale pléthorique que ces médicaments avaient fait disparaître !

EFFETS COLLATERAUX DES ANTI RETROVIRAUX

Les effets indésirables des antiviraux sont nombreux et un simple aperçu des troubles qu'ils peuvent entraîner (même si certains surviennent rarement ou sont liés à des médicaments

tombés en désuétude) suffit à faire sentir la nécessité de poursuivre intensément les recherches en la matière, comme l'impératif d'être à l'écoute des inquiétudes des patients. On y trouve, notamment, des déformations, des pathologies du cœur et des vaisseaux, des dérèglements dans la production et la fixation des graisses, mais aussi des accélérations du transit, des flatulences, des symptômes d'excitation ou de dépression, enfin des neuropathies, toxi-allergies, myopathies...

La lipo-dystrophie (Lipo = graisse, dystrophie = mauvaise nutrition) traduit une malnutrition du tissu graisseux. Certains antiviraux s'avèrent particulièrement toxiques - de façon à vrai dire mystérieuse - pour le tissu graisseux. La lipodystrophie aux anti rétroviraux revêt l'aspect d'une répartition singulière et insolite des graisses dans et sur le corps de la personne séropositive quand elle prend depuis un certain temps - pas même nécessairement très long - certaines combinaisons anti VIH. La lipodystrophie aux anti VIH combine deux processus distincts, souvent connexes, sans doute physiologiquement reliés, mais séparables en clinique : *hypertrophie* et *atrophie* graisseuses.

La lipo hypertrophie aux anti VIH est représentée par des dépôts de graisses molles qui s'infiltrent derrière les seins - surtout chez les femmes - et dans l'abdomen où les dépôts huileux sont chiffrables en litres, voire en décalitres - autour des viscères profonds. L'hypertrophie graisseuse des anti VIH peut se présenter sous la forme d'un dépôt circonscrit de graisses solides, entre l'arrière du cou et de la tête et le haut du tronc. La bosse graisseuse cervico dorsale haute plus ou moins saillante qui se forme là "en bosse de bison" est faite de graisses "dures".

La lipo atrophie sculpturale fait que le pannicule graisseux, doublant la peau par-dessous en lui conférant sa consistance plus ou moins souple, s'évanouit au fil des mois. La fonte évanescence du pannicule adipeux sous-cutané fait ressortir les structures anatomiques sous-jacentes, auparavant enrobées dans ce molleton plus ou moins rebondi qui estompe les contours. Le dessin et les trajets des muscles, tendons, veines, apparaissent, ces dernières faussement "grossies" ("veinomégalie") sur les avant-bras, ou des mollets affinis. Le fanage du pannicule adipeux sous-cutané affecte particulièrement le visage, creusant les tempes, enfonçant les yeux dans des orbites décapitonées, appuyant les muscles masticateurs, et le muscle digastrique - dont le tendon fait son trajet en diagonale en barrant la joue à l'oblique en dessous des pommettes, pour finir à la commissure des lèvres... Une mini excavation numulaire, sous l'os malaire, ou au dessus de lui, taillée en cupule symétrique sur les pommettes comme à l'emporte-pièce, et la déformation trouve sa signature d'ensemble pour devenir caricaturale. Il n'y a guère que les grands vieillards - ou les grands dénutris des camps - qui présentent des émaciations graisseuses pareilles, parce que en vieillissant longtemps il se trouve que l'on finit par perdre son

pannicule adipeux sous cutané. L'évocation est celle des écorchés du XVIe XVIIe siècle, peints à partir de cadavres disséqués par des génies du pinceau à l'huile, dévoilant au monde la force picturale de l'anatomie ... Les écorchés ici sont vifs à souhait, et la santé générale du patient lipoatrophique du fait des drogues n'est pas en jeu, quand leur image corporelle et la collerette d'imaginaire qui immanquablement l'accompagne, s'en prennent un coup ...exorbitant !

Un profil de polichinelle...

On a vu des personnes sous certains antiviraux combinés avec un cou littéralement doublé d'un mur de suif saillant, du col vers l'arrière de la tête ; ce col en suif dur contraste avec un visage vidé de tout pannicule sous cutané, sculpté au tendon prêt, avec de profil, un ventre bedonnant parce que rempli des graisses profondes et molles de la *lipo hypertrophie péri viscérale*. Visage décharné, bosse dure en arrière du cou, ventre proéminent...Et chez une femme, les seins peuvent en outre prendre 2 ou 3 bonnets de taille supplémentaire.

Réparations plastiques volontaires

au moyen d'injections de produits inertes et remplisseurs, ou de produits organiques inducteurs de prolifération des cellules avoisinantes, destiné à compenser par un remplissage local le vide cellulaire iatrogène. Aujourd'hui prise en charge par la collectivité solidaire, il y a – mieux peut être – avec les *auto-transplantations de cellules graisseuses* prélevées sous anesthésie générale par le chirurgien ailleurs que sur le tronc déplumé, pour leur réinjection immédiate dans les plis du visage, les tempes, les pommettes, les orbites (*opération de Colemann*) ...La lipo atrophie qui avait pris un tour désastreux par sa visibilité et le nombre de ses victimes est heureusement en passe de disparition, depuis qu'on ne prescrit plus ici les médicaments qui en suscitent, encore, régulièrement l'apparition là-bas.

L'effet est d'autant plus cruel quand après coup, on (patient et prescripteur) se demande si le temps des antiviraux avaient absolument été obligatoire ou seulement opportun. Pour des gens malades, proches ou immergés déjà dans le SIDA, le prix d'une vie sauvée aura pu être cette lipoatrophie / lipohypertrophie défigurante ; pour des porteurs de virus en bonne santé au moment où la prescription avait été instituée, pour prévenir des menaces - ou seulement des ennuis ? - programmés des années plus tard, le patient se voyant dans la glace peut s'interroger : cette médecine était elle absolument nécessaire, au point de ce désastre défiguratif – spontanément bien peu – voire pas du tout - réversible ?

Lipodystrophie Dénonciation

L'émaciacé lipo-atrophique a perdu le gras de ses jambes, ses bras, et de ses fesses souvent et d'abord . Une patiente chez qui on ne voyait pas de perte de graisses évidente sous un traitement antiviral repéré comme lipodystrophiant chez bien d'autres patients : "*Madame*,

n'auriez vous pas perdu un brin d'arrondi de vos fesses d'autrefois ?" ... « Ah si , docteur, j'ai des fesses de blanche ... » dit cette dame brune et ronde, et de Madagascar. Le moins innocent de l'émaciation lipo atrophique vient de ce qu'elle désigne à l'entourage intime, familial, professionnel, urbain, bref à tous les voyants alentour, que la personne qui se promène, là, dans le 4^{ème} arrondissement de Paris, là dans ce visage aperçu dans un film ou à la télé, ces gens là, monsieur, sont des personnes séropositives écorchées vives et affligées de VIH et de leurs médicaments. La lipoatrophie aux anti VIH est un stigmate, et avec elle, l'acting out ne se discute pas, on le pointe. Visible à cent mètres sans équivoque : il n'y a pas en médecine d'autre pathologie courante, à 25-60 ans, qui puisse donner au corps et au visage un aspect si insolite. La dissolution et le repositionnement des tissus graisseux des lipodystrophies iatrogènes n'ont rien de commun, dans leurs mécanismes ou leur présentation clinique, avec la cachexie consomptive, liée au VIH ou à d'autres causes, et la dissolution de la masse maigre dont elle atteste.

Lipodystrophies iatrogènes sans médicament antiprotéase

Les lipodystrophies iatrogènes sont apparues en clinique, de manière apparemment « explosive », dans les mois ou les semestres qui ont suivi l'introduction en thérapeutique courante des trithérapies combinant un inhibiteur puissant de la protéase du VIH et tel couple d'analogues de nucléosides. Il est vrai que durant la première décennie antivirale, lorsque l'on prescrivait un ou deux antiviraux (monothérapie bithérapie) de type analogues de nucléosides, on n'avait pas observé ces anomalies de répartition des graisses solides. Il faut dire qu'avant 1996, peu de patients ont été traités suffisamment longtemps avec des analogues de nucléosides pour savoir, comme on le sait depuis sans équivoque, que tels analogues de nucléosides sont facteurs de lipodystrophie, dans sa forme atrophique notamment, sans contribution nécessaire d'un inhibiteur de protéase du VIH, contrairement à ce que l'on avait d'abord cru. Il est vrai, en logique causaliste, que séquence n'est pas nécessairement conséquence, et que la médecine n'en est pas à une précipitation sur les apparences causales près... Dans le cas de la lipodystrophie, quelques médecins indépendants, résistants aux pressions du lobby pro pharma, ont pu apporter la preuve irréfutable du rôle des analogues de thymidine (AZT et surtout D4T) dans la fabrication des lipo dystrophie aux anti VIH. Le zérit D4T *déoxy thymidine* est LE médicament le plus lipo-atrophiante de tous, en avant sur ce point iatrogène du Retrovir AZT *azido thymidine* - les deux médicaments étant de la classe des pseudos nucléosides inhibiteur de la reproduction du VIH, deux analogues, on l'aura compris, de la *Thymidine*, le nucléoside naturel qui leur correspond.

Si ces analogues de nucléosides peuvent induire une lipodystrophie iatrogène, sans adjonction d'une antiprotéase, la combinaison antiprotéase Zérit, ou Rétrovir a donné comme un coup de fouet aux lipodystrophies iatrogènes à partir des années 1996 -97 : de 20 % à 80 % des patients

sont concernés, selon la trithérapie dont on parle. Les effets du zérit sur le tissu graisseux sous cutanée sont si durables que des années après avoir définitivement renoncé au médicament, les patients n'auront pas toujours, ou pas encore recouvré, qui leurs fesses, leur avant-bras, le dessin de leur visage. Sans demander l'avis de leurs médecins, nombre de patients ont alors forcé sur les arrêts de traitements. Et c'est ainsi que les médecins auront appris malgré eux que le virus faisait son rebond, immanquablement, en 10 à 30 jours, jamais plus, suivant l'arrêt d'un traitement jusqu'ici efficace ; que ce retour de Djeddaye était tolérable, au moins pour un temps quelquefois long - un an, deux ans, quatre ans, voire plus... - confirmant ce que d'aucuns suspectaient à savoir : que la réplication du VIH à elle seule ne fait pas le sida. Retour de VIH ok pour un temps, dont acte. Sauf pour 10 à 15% de personnes chez qui le retour immanquable du VIH *off* antiviraux est marqué d'un état grippal fébrile tout à fait désagréable voire sévère, avec des courbatures et des myalgies (douleurs musculaires) parfois si inconfortables qu'elles obligent à suspendre l'interruption, et à retourner au traitement anti VIH. L'essai SMART insiste sur les données statistiques –compliquées - pointant les risques que fait courir la réplication libre du virus *off* antiviraux à la souplesse des gros vaisseaux sanguins.

A qui aura dans ces conditions interrompu son traitement sans trop en souffrir, aura donné à constater que : la lipoatrophie se répare, sans doute, mais avec une lenteur extrême, sur plusieurs années, et pas toujours complètement. Comme si le décapage du terreau tissulaire par le médicament, un terreau sur lequel les cellules adipeuses prospèrent habituellement, avait atteint la limite du réversible. Patients échaudés et « sculptés », et médecins avertis du principe de précaution, auront tôt fait de faire l'impasse sur les antiviraux réputés les plus gras désherbants - l'azido thymidine, deux fois moins décapante que la terrible didéoxy thymidine (AZT et D4T, respectivement), des produits que l'on avait prescrits utilement, chacun dans des combinaisons trithérapeutiques majeures, dans les années 1996-2000. Renoncer à ces drogues est assez simple aujourd'hui, dans les pays où le prescripteur dispose d'une vraie palette antivirale. Ce n'est évidemment pas le cas le plus souvent dans les pays émergents. *Zerit* (Didéoxy thymidine) est l'un des composants d'une trithérapie comportant aussi la Nevirapine (*Viramune*) et la Lamivudine (*Epivir*).

Cette combinaison dite *TRIOMUNE* fut LA première des trithérapies COMPACTES : trois antiviraux comprimés en un seul comprimé = une seule pilule à prendre chaque jour. Ce fut aussi la première des trithérapies faites de médicaments génériques = la MOINS chère du monde. Une bonne raison pour qu' ONU SIDA en ait parrainée la diffusion, avec le soutien actif d'organisations humanitaires non-gouvernementales opérant en pays émergent, autour des années 2005, dans la vague progressiste du 3 (millions de sujets sous traitement) en 5 (qui devait culminer en 2005). Et *TRIOMUNE* aura fait figure de progrès réel dans l'histoire des traitements anti VIH en pays émergent. Mais les taux d'échecs virologiques cumulés, atteignant

deux ou trois dizaines avec les années de prise du médicament, le fait que Zerit se soit révélé un lipo-atrophiant dur, le tout aggravé - chez 10 à 20 % de ses preneurs - d'atteintes nerveuses sensibles particulièrement douloureuses (peu ou pas réversibles suivant l'arrêt du produit), la conjonction des aléas ne peut pas ne pas inciter à se passer de cette « commodité » médicamenteuse. Le monde attend prochainement le déploiement en pays émergent d'une autre combinaison triple anti VIH compacte, puissante, œcuménique : *Atripla* dans laquelle Efavirenz (des laboratoires Bristol Myers Squibb / Merck) vient en place de Nevirapine, et le couple Ténofovir+Emtriva (des laboratoires Gilead) remplace le duo Didéoxythmidine +Lamivudine que l'on n'imagine pas prescrire autrement qu'avec la plus grande circonspection.

Maladie des gros vaisseaux artériels

Les grosses artères du cou (carotides), cœur (coronaires), membres inférieurs (iliaques et fémorales), peuvent souffrir d'autres effets anti corporel liés aux médicaments anti VIH, comme à l'infection VIH elle-même par le biais des anomalies métaboliques suscitées par l'inflammation péri-lentivirale. Ces complications ne concernent dans l'ensemble qu'une fraction de patients sous traitement anti VIH. Moins fréquents sans doute, mais autrement plus dangereux que les lipodystrophies: sous traitement antiviral, les parois des grosses artères s'épaississent, plus particulièrement – sinon exclusivement - sous médicaments inhibiteurs de la protéase HIV. On peut voir cet épaississement par la mesure du calibre des gros vaisseaux (par une échographie spécialement calibrée), un épaississement qui s'accompagne d'une rigidification fonctionnelle des parois, annonciatrice d'un processus d' artérite oblitérante dont le résultat peut être une maladie aussi grave qu'un infarctus du myocarde (par thrombose d'une artère coronaire), une attaque cérébrale (par thrombose d'une carotide), une ischémie aiguë d'un membre inférieur (suite à l'oblitération d'une artère iliaque ou fémorale). Le risque de maladie vasculaire grave sous traitement antiviral cumulé est statistiquement démontré avec le temps sous antiprotéases. Et le risque d'infarctus augmente d'un facteur +25 à +50 % des fréquences observées dans les populations HIV négatives appariées – sur l'âge, le genre, les facteurs de risques communs comme les antécédents familiaux d'accidents vasculaires, les taux de lipides sanguins, la consommation de tabac, le diabète, un surpoids). Prendre des antiviraux, ou fumer du tabac, il faut choisir....Encore que le risque tabagique même sans HIV, demeure ...

Ne pas prendre d'antiviraux, pour un porteur de virus HIV, ne confère pas à l'inverse de réduction des risques de maladie vasculaire oblitérante, au contraire : indépendamment de la fumée inhalée, l'infection HIV elle-même comporte un risque statistique de ce type, nettement plus élevé encore que dans la population HIV négative de référence. Il est vrai que le syndrome inflammatoire péri-VIH, dont on a dit qu'il accompagnait avec plus ou moins d'ampleur la réplication libre du VIH dans l'organisme de son porteur, est un facteur de désordres métaboliques eux-mêmes générateurs d'*athérome* : on trouve d'autant plus d'amas de

cholestérols dans les cellules qui infiltrent la paroi des gros vaisseaux (dépôts d'athérome) que la réplication du virus est soutenue, ancienne, gravative. Et surtout d'autant plus que les lymphocytes TCD4+ sont abaissés. C'est que les pulsions lipophiles des lymphocytes TCD4+ (voir chapitre II et annexe IV) se manifestaient *in absentia* : moins de lymphocytes TCD4+, c'est moins de ramonage des grosses artères engraissées.

Le risque de maladie vasculaire impartie aux antirétroviraux n'est pas simplement réductible aux désordres des lipides qu'ils induisent souvent, plus particulièrement les antiprotéases (mais pas uniquement elles)- certaines antiprotéases sont sur ce point plus lipidogènes que d'autres. Les médecins, influencés par le marketing pharmaceutique, sont incités à prescrire à leurs patients sous trithérapie un supplément de médicaments hypo lipémiant (statines ou fibrates, destinés à faire baisser les cholestérols ou les triglycérides, respectivement). Le sens commun préférerait qu'on essaie d'autres combinaisons antivirales, quand cela est possible, aussi effective contre le VIH mais sans les effets lipidogènes collatéraux. Prescrire – ou prendre - des médicaments supplémentaires - avec leurs effets secondaires potentiels - pour neutraliser les effets indésirables d'un premier médicament, c'est peut-être pousser le bouchon iatrogène un peu loin...

Dissuasifs au quotidien, les troubles digestifs

Jamais dangereux au point d'attenter au pronostic vital, beaucoup moins tragiques par conséquent, mais parfois bien insupportables, les embarras gastro-intestinaux Certains médicaments – parmi les anti-protéasiques surtout - sont nettement plus embarrassant sur ce plan que d'autres, et les évacuations impérieuses au quotidien peuvent être un élément fort dans le souhait du patient d'abandonner son traitement....La diarrhée infamante, socialement inacceptable, mal compatible avec l'intimité du couple, ces ennuis digestifs n'attendent que leur réparation = changement de traitement. Pour contourner cette difficulté, il vaut mieux vivre ici, sous nos climats, sous un régime de solidarité où les ayants-droits à une couverture sociale, au moins eux, ont accès à des traitements moins dysentériques, que ce soit d'autres combinaisons sans anti protéase « dure » sur l'intestin, ou sans anti protéase tout court.

Les nausées sont la règle des débuts de presque tout traitement médicamenteux complexe. Le plus souvent elles passeront, tant mieux, car personne ne sait bien vivre durablement en étant la proie de nausées récurrentes. Les malades cancéreux en témoignent, eux qui sous chimiothérapie peuvent en souffrir, malheureusement ou heureusement de façon transitoire. Ici, le traitement de l'infection à VIH n'est pas un palliatif, la longue durée est inscrite sur son agenda dès le départ, alors pas de nausées à termes non échus : il faut encore changer de traitement.

Cauchemars et autres effets psychédéliques

Efavirenz (*Sustiva*) est un antiviral puissant, doublé comme ses alter-égos Nevirapine et Etravirine, d'un métabolisme assez lent pour que dans l'organisme de son preneur, on trouve encore des concentrations antivirales des produits 3, 4 ou 5 jours après la dernière prise du médicament en question. Si bien qu'il n'est plus tout à fait inconcevable de pouvoir – un jour, mais PAS MAINTENANT – pouvoir les prendre seulement quelques jours seulement par semaine. En attendant, Efavirenz a pour effet non exceptionnel, parfois déplaisant et quelques fois dissuasif, des effets rappelant les drogues *psychédéliques*. Pour les connaisseurs amateurs de trip à l'acide lysergique, Efavirenz serait enfant de sansonnet. Chez la plupart des gens qui en sont incommodés, le *trip* Efavirenz peut être bien embarrassant, avec la sensation de *tête dans le gaz matinal*, ou la vision de son patron avec une trompe d'éléphant à la place du nez ... Ca, ou des vertiges, avec une sensation d'ébriété jusque vers 11h du matin, ces effets psycho-cérébraux passent, et rapidement sous traitement, bientôt remplacés par des rêves intenses, ou autres équivalents oniriques d'hallucinations nocturnes. Après quoi, et quelques mois ou semestres, les patients auront pu insister pour retrouver le calme avec une autre combinaison antivirale.

Nirvana anti rétroviral No !

Après ce tour succinct des glaciations iatrogènes – et l'omission consciente des anémies dues à l'AZT, de ses atteintes musculaires sévères, périphériques ou cardiaque, des cas d'acidose lactique par empoisonnement mitochondrial hépatique...- personne ne saurait dire qu' être séropositif, être suivi ou poursuivi par la médecine et ses docteurs - des gens qui parlent, ordonnent contrôlent, insistent à faire entendre leur version des choses – soit aujourd'hui une sinécure dans nos pays encore nantis. Prendre des antiviraux peut bien ne représenter à présent pour les mieux traités qu'un petit tas de moins d'une dizaine de pilules par semaines, il n'est pas, il ne sera jamais ordinaire de prendre ces médicaments. Les antiviraux ne sont ni de l'aspirine ni de l'eau de Lourdes. Et si ce ne sont pas 100% de personnes sous antiviraux qui éprouvent les effets indésirables, il n'empêche : la route iatrogène des antiviraux est loin d'être lissée. Le chemin est tracé dans la direction du vivre retrouvé annoncé aux séropositifs s'ils adhèrent au suivi, ok, mais tout ça reste un parcours de gymkhanas récurrents. Pas de guérison en vue, pas de guérison annoncée, l'avenir des séropositifs devraient leur durer longtemps, assurément, en tant que séropositifs permanents, sans aucun doute non plus.

Quatre vingt dix porteurs de VIH non traités sur cent développeront une maladie SIDA, plus tôt ou plus tard, parfois très tard, 20 ans après. Et là bas, en pays émergents, les porteurs de virus HIV meurent. Et ici encore, lorsque le séropositif s'est retranché dans ses phobies, ou quart-mondiste, ou dénégateur, quand il / elle échappe au système de soins encore pourvus. L'infection au virus HIV est mortelle quand elle n'est pas soignée quand il le faut. C'est toujours une infection mortelle en soi, et transmissible par voie de sexe ou de sang. Même si le virus

prend son temps. Et depuis la syphilis du 14^{ème} siècle - qui donnait lieu à des infections mortelles par surinfection des lésions cutanées et muqueuses, plus que par la syphilis elle-même - on n'avait pas eu çà : une maladie mortelle acquise et transmise par voie de sexe. Retour aux archaïsmes et à la peur, quand même, il faut le dire, marquer un temps et s'arrêter pour réfléchir, prendre acte de ce que ce n'est pas rien de contracter une infection à VIH, ou de la transmettre. Inguéri ou mortel, même si l'infection se présente comme de plus en plus *manageable* grâce aux progrès médicamenteux extraordinaires. Pour un moment de folie, pour un coup de travers, c'est beaucoup, c'est énorme.