

Bac to basics
LE SIDA

P. 83



**LIVRES
POUR
JEUNES**

P. 87

Comment ça
marche ?
**LE PASSE SANS
CONTACT**

P. 88



Wxyz
**SOUS LA PROTECTION
DES COURBES
ELLIPTIQUES**

P. 90

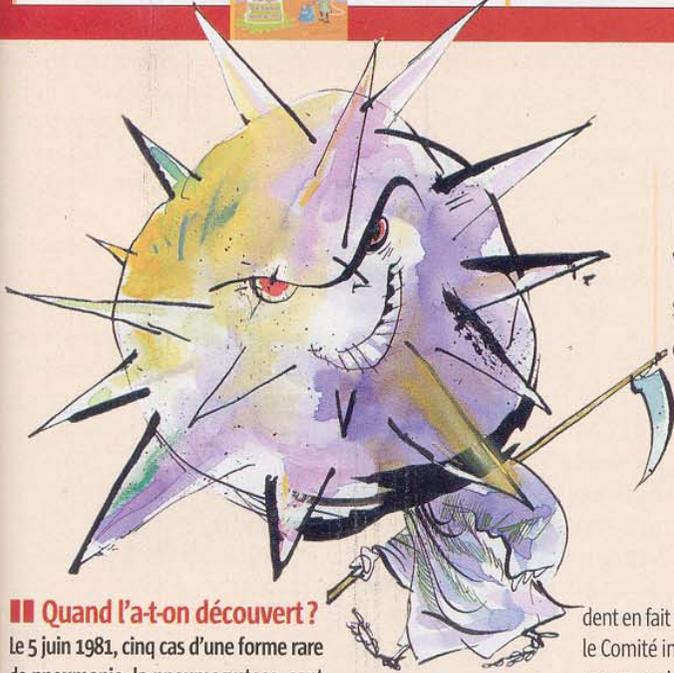
Chercher jouer trouver
**LE ROND
DANS L'ÉVIER**

P. 92

BAC TO BASICS

Quelque 42 millions de personnes infectées de par le monde, dont 29 millions en Afrique subsaharienne... Vingt ans après sa découverte, le virus du sida continue ses ravages. L'an dernier, la maladie a tué 3,1 millions de personnes.

Le sida



■ ■ Quand l'a-t-on découvert ?

Le 5 juin 1981, cinq cas d'une forme rare de pneumonie, la pneumocystose, sont rapportés à Los Angeles par les services de surveillance sanitaire américains (CDC).

Les victimes souffrent d'un déficit immunitaire inexpliqué. L'alerte lancée, les Américains recensent d'autres infections inhabituelles et plusieurs cas d'un cancer très rare, le sarcome de Kaposi. Le fait que tous les malades soient homosexuels attire l'attention des CDC et fait soupçonner une transmission par voie sexuelle. Le problème est international : fin 1981, la France compte 17 malades. Très vite, apparaissent les premiers cas chez les usagers de drogues injectables, puis chez des hémophiles ayant reçu des transfusions de produits sanguins. C'est en août 1982 que la maladie est baptisée syndrome d'immunodéficience acquise, ou sida. En mai 1983, une équipe de chercheurs français dirigée par Luc Montagnier et Françoise Barré-Sinoussi, de l'institut Pasteur, isole dans un ganglion lymphatique d'un malade un rétrovirus* susceptible d'en être la cause. Plusieurs échantillons du virus, alors appelé LAV (Lymphadenopathy Associated Virus), sont envoyés aux États-Unis. Un an plus tard, le gouvernement américain annonce qu'un chercheur du National Cancer Institute, Robert Gallo, a découvert le virus du sida - baptisé HTLV-III - et qu'un test de dépistage va suivre. LAV et HTLV-III correspon-

Laure Schalchli,
journaliste scientifique.

Avec la collaboration
de **Pierre Sonigo,**
directeur de recherche
à l'Inserm et codirecteur
du département
des maladies infectieuses
de l'institut Cochin, à Paris ;
et de

**Jean-François
Delfraissy,**
professeur, chef du service
de médecine interne à
l'hôpital Bicêtre, au Kremlin-
Bicêtre, et président
du groupe d'experts français
sur l'infection à VIH.

* **Un rétrovirus**
est un virus dont
le matériel génétique,
constitué d'ARN, est
transcrit dans la cellule
en ADN par une enzyme
virale spécifique,
la transcriptase inverse.

dent en fait au même virus : en mai 1986, le Comité international de taxonomie le renomme VIH, ou « virus de l'immunodéficience humaine ». Cela ne suffira pas à apaiser la controverse franco-américaine sur la paternité de la découverte, qui se soldera par un accord à l'amiable sur le partage des royalties issues de la vente des tests de dépistage. Fin 1985, un deuxième type de VIH est isolé chez un malade du Cap-Vert. Le VIH-2 se transmet comme le VIH-1 et provoque les mêmes symptômes, bien que l'évolution de la maladie soit plus lente.

■ ■ Quels en sont les symptômes ?

Deux à quatre semaines après l'exposition au virus, jusqu'à 70 % des personnes infectées souffrent d'un syndrome gripal. Suit une longue période sans symptômes, qui peut durer de quelques mois à plus de dix ans. Pendant ce temps, le virus continue à se multiplier dans l'organisme, infectant des cellules du système immunitaire (lymphocytes et macrophages principalement). Le signe biologique le plus évident de progression de la maladie est la chute du nombre des lymphocytes CD4 (ou T4), qui jouent un rôle pivot dans l'immunité. Leur taux est inversement corrélié à la quantité de VIH présent dans le sang. Un taux de CD4 inférieur à 200 par ml, contre 1 000 en temps normal, est une

marque de l'entrée dans le sida proprement dit. À ce stade, les défenses immunitaires s'effondrent, et les malades, s'ils ne sont pas traités, meurent d'affections opportunistes comme la pneumocystose, la tuberculose ou l'infection à cytomégalo-virus. Ils sont aussi plus vulnérables à certains cancers : sarcome de Kaposi, cancer du col de l'utérus, lymphomes, et présentent souvent une atteinte du système nerveux central, marquée par des pertes de mémoire, des problèmes de concentration ou encore des symptômes moteurs.

■ ■ D'où le virus provient-il ?

Très certainement du singe : les analyses génétiques montrent en effet que le virus du sida est très proche de certains virus de l'immunodéficience simienne (SIV). Selon le scénario actuellement privilégié, plusieurs transmissions singe-homme ont donné naissance aux diverses souches* de VIH-1 et de VIH-2 retrouvées autour du Globe. Ainsi, les souches de VIH-1 les plus courantes, appartenant au groupe M, seraient issues du SIVcpz retrouvé chez les chimpanzés *Pan troglodytes* du Cameroun. Le VIH-2 est, quant à lui, apparenté au SIVsm des mangabeyns enfumés d'Afrique occidentale. Selon les calculs de l'équipe américaine de Bette Korber, publiés en 2000, tous les virus M se sont individualisés vers 1930, à partir d'un ancêtre commun. La propagation du sida au sein →



⇒ de l'espèce humaine daterait de cette époque, son explosion ultérieure découlant de l'intensification des échanges internationaux, des transfusions sanguines et de l'usage de drogues injectables. Mais le passage du chimpanzé à l'homme remonterait, quant à lui, au moins au XVII^e siècle. Toutes les données infirment une hypothèse médiatisée en 1999 par le journaliste Edward Hooper, selon laquelle le VIH aurait été transmis, dans les années cinquante, par des vaccins contre la polio.

■ Comment le virus échappe-t-il au système immunitaire ?

C'est encore une grande énigme ! En fait, le système immunitaire réagit d'abord vigoureusement à l'infection. Il produit des anticorps et des lymphocytes dits cytotoxiques qui détruisent les cellules infectées et freinent l'invasion virale pendant des années. Pourquoi ne parvient-il pas à éliminer le virus ? Trois types d'explications, non exclusives, sont avancées. D'abord, le taux d'erreur lors de la réplication du génome viral étant élevé (1/10 000 environ), le VIH mute sans cesse : il échappe ainsi à toute reconnaissance. Ensuite, il reste silencieux au sein de cellules immunitaires à très longue durée de vie situées dans les ganglions lymphatiques, et qui jouent le rôle de réservoirs viraux. Le cerveau ou le tissu graisseux pourraient constituer d'autres refuges. Enfin, il perturbe le dialogue entre les différents acteurs du système immunitaire (il altère en particulier les taux de certains messagers solubles, les cytokines). Tous ces mécanismes doivent participer au maintien d'un équilibre entre production et destruction virale. Quant au déficit immunitaire terminal, sa cause est encore très débattue. Est-il lié à un épuisement des stocks de précurseurs des lymphocytes ? Au fil des ans, la fibrose des ganglions lymphatiques, induite par l'infection, les empêche-t-elle de jouer leur rôle de carrefour immunitaire ? Une autre hypo-

* Les souches de VIH-1, génétiquement distinctes, sont réparties en 3 groupes : le groupe M (*main*), le groupe O (*outlier*) et le groupe N (*ni M ni O*). Le groupe M rassemble la majorité des souches isolées dans le monde. Il comprend 9 sous-types (de A à K, sans E ni I). Le VIH-2, lui, compte 6 sous-types (de A à F).

thèse est que les cellules immunitaires, accaparées par la lutte contre le VIH, sont détournées d'autres tâches et laissent la voie libre aux infections opportunistes. Notons que de très rares « porteurs sains » semblent ne pas développer la maladie, sans que l'on sache si ce privilège vient d'une moindre virulence du virus ou de particularités de leur système immunitaire. Un indice : la mutation de la protéine CCR5, présente à la surface des lymphocytes et jouant le rôle de corécepteur pour l'entrée du virus, confère une certaine protection face au sida.

■ Comment se propage-t-il ?

Les modes de transmission du VIH sont maintenant bien identifiés : par les rapports sexuels, lorsque le sperme ou les sécrétions vaginales entrent en contact avec les muqueuses ; par injection, transfusion, ou dépôt de sang infecté sur une muqueuse ou une coupure ; par passage de la mère à l'enfant, pendant la grossesse, l'accouchement ou l'allaitement. Entre un quart et un tiers des enfants nés de mère contaminée sont infectés, mais ce taux peut être réduit à moins de 2% par traitement antirétroviral de la mère pendant la grossesse et accouchement par césarienne. On a retrouvé des traces de virus dans la salive et les larmes, mais il n'existe aucun indice d'une transmission par ce biais. Le VIH n'est pas non plus transmis par la sueur, ni par les piqûres d'insectes.

En France, une contamination sur deux se fait aujourd'hui par voie hétérosexuelle, une sur quatre par voie homosexuelle. L'injection de drogue n'est plus responsable que de 12% des contaminations, contre 26% en 1991. Mais les enquêtes montrent une recrudescence des comportements sexuels à risques (c'est-à-dire sans usage de préservatifs) associée à une hausse des nouvelles infections par le VIH : +23% en Europe de l'Ouest entre 2001 et 2002, selon l'OMS. Pour contrer cette hausse, les scientifiques tentent de mettre au point des gels microbicides capables de barrer la route au virus lors d'un rapport sexuel.



■ Les tests de dépistage sont-ils efficaces ?

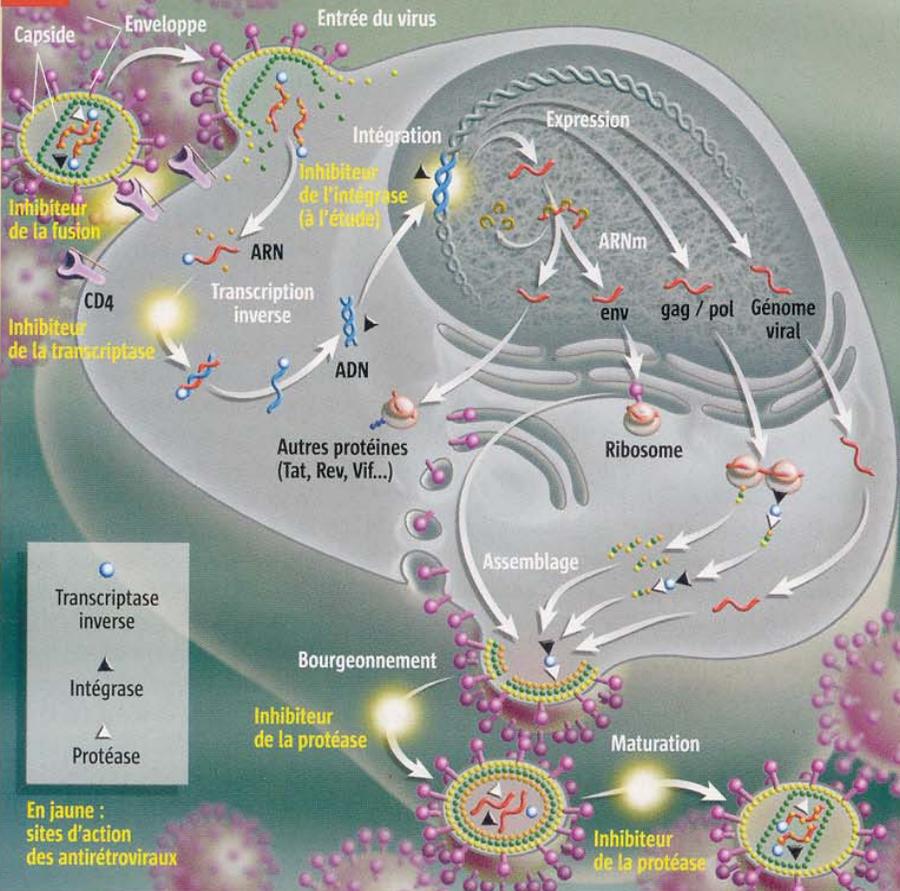
Du point de vue technique, oui. Depuis leur mise sur le marché en 1985, les tests utilisés en routine suivent le même principe. Ils détectent la présence dans le sang d'anticorps contre le VIH. Ces tests ne décèlent pourtant pas les contaminations récentes : les anticorps anti-VIH n'atteignent un niveau détectable dans le sang que trois semaines, au mieux, après exposition au virus. La détection d'une protéine virale, l'antigène p24, permet aujourd'hui de trancher quinze jours après exposition, et ce délai est ramené à une semaine si l'on recherche l'ARN viral. Quant aux échantillons sanguins destinés à la transfusion, on y recherche systématiquement, depuis juillet 2001, la présence du génome viral. Compte tenu de la fenêtre de séro-négativité, le risque résiduel de contamination pour les produits sanguins frais est ainsi estimé à 1 sur 3,5 millions.

Reste que les tests sont efficaces... si l'on se fait dépister. Aujourd'hui, en France, plus d'un malade sur deux n'apprend sa séro-positivité qu'au moment du sida. Cette proportion atteint 63% chez les hétérosexuels. Malgré ce taux de dépistage encore très insuffisant, la déclaration obligatoire de séro-positivité, opérationnelle en France depuis janvier 2003 avec bien du retard sur d'autres pays européens, devrait à l'avenir donner une idée plus fiable de l'évolution de l'épidémie. Jusqu'ici, l'estimation du nombre de personnes infectées dans l'Hexagone – environ 110 000 – reposait exclusivement sur une extrapolation à partir des cas de sida déclarés.

■ Qu'est-ce qu'une trithérapie ?

Le traitement actuel du sida repose sur l'association de trois antirétroviraux, choisis parmi la vingtaine disponible. Ces composés se classent en trois groupes, selon leur mode d'action. Le premier groupe bloque l'action de la transcriptase inverse, l'enzyme virale qui convertit l'ARN viral en ADN [fig. 1]. Comme l'AZT, premier antirétroviral mis sur le marché en 1987, ce sont des analogues des nucléosides, les constituants de l'ADN. Le deuxième groupe bloque aussi la transcriptase inverse, mais par d'autres voies : on parle d'inhibiteurs non

Fig. 1 Cycle viral dans la cellule infectée



APRÈS S'ÊTRE FIXÉ À SA CELLULE CIBLE au niveau d'un récepteur (CD4) et de corécepteurs, le VIH entre dans cette dernière par fusion des membranes cellulaires et virales. Son génome ARN y est libéré, puis converti en ADN par la transcriptase inverse virale et intégré dans le génome de la cellule par l'intégrase, elle aussi virale. Pour se répliquer, le VIH utilise ensuite la machinerie cellulaire. Différents ARN sont alors produits : l'ARN génomique du futur virus, et des ARN messagers de différentes longueurs. Ceux-ci codent la synthèse des protéines constitutives du virus (protéines de l'enveloppe virale pour *env*, protéines de la capside pour *gag*, et enzymes virales pour *pol*), ainsi que d'autres protéines qui favorisent la répllication du génome viral (*Tat*, *Rev*, *Vif*...). ARN et protéines s'assemblent ensuite en de nouvelles particules virales, dont la protéase assure la maturation à la fin du bourgeonnement et une fois les nouvelles particules libérées. © INFOGRAPHIE S. DESSERT

nucléosidiques. La troisième classe d'antirétroviraux agit sur une autre enzyme virale, la protéase, indispensable à l'obtention de particules virales matures. Le traitement type associe deux inhibiteurs nucléosidiques et un inhibiteur non nucléosidique, ou bien deux inhibiteurs nucléosidiques et un antiprotéase. L'introduction des trithérapies, en 1996, a révolutionné le pronostic du sida. En deux ans, le nombre de décès attribués au VIH en France a chuté de 60%. Un nouveau médicament, le Fuzeon, mis sur le marché en septembre dernier, devrait venir complé-

ter l'arsenal des trithérapies. Comme d'autres molécules en développement, son mode d'action est novateur : il bloque l'entrée du virus dans les cellules. Enfin, des inhibiteurs de l'intégrase, l'enzyme qui permet au génome viral de s'intégrer dans l'ADN cellulaire, sont à l'étude [1]. Mais les trithérapies ne permettent jamais une guérison. Même si le virus reste indétectable dans le sang pendant des années, l'arrêt du traitement aboutit en quelques semaines à un retour aux quantités virales initiales. De plus, le fait d'utiliser trois médicaments ne suffit pas à empêcher l'apparition de

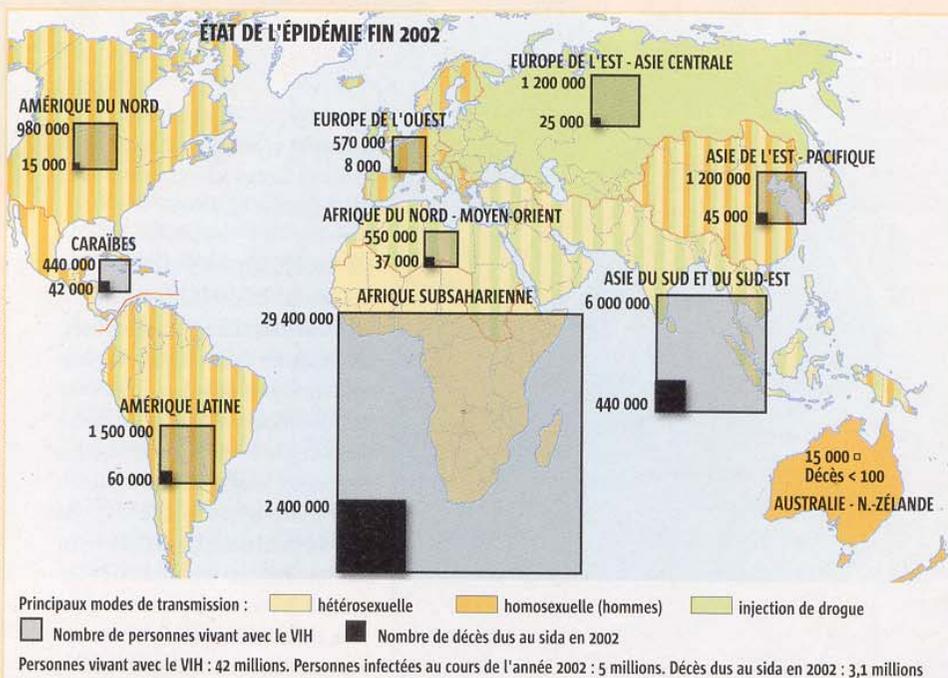
souches résistantes : aujourd'hui, en France, 7% à 8% des patients sont en échec thérapeutique sévère, et ce taux devrait augmenter à mesure que les traitements se prolongent – mais le pourcentage de multi-résistance chez les patients nouvellement infectés semble, lui, stable.

Quels sont les effets secondaires du traitement ?

Le plus déroutant est une obésité du tronc, accompagnée d'une maigreur extrême des membres et du visage. La majorité des patients sous trithérapie souffrent de divers degrés de ce « syndrome lipodystrophique », souvent associé à d'autres anomalies métaboliques et à un risque de thrombose vasculaire. Les mécanismes en sont hypothétiques : perturbation de l'expression des gènes dans les tissus gras, ou bien anomalie du fonctionnement des mitochondries, les centrales de production énergétique des cellules. La toxicité des antirétroviraux envers les mitochondries peut provoquer d'autres effets secondaires : atrophie musculaire, anomalies cardiaques, atteinte des nerfs périphériques, chute du nombre de cellules sanguines, dégénérescence du foie, inflammation du pancréas. Sans compter les nausées et les diarrhées dues aux antiprotéases. Le consensus actuel est donc de commencer la trithérapie le plus tard possible, lorsque le taux de CD4 descend entre 350 et 200 par ml. De gros efforts ont aussi été faits pour simplifier les posologies : on peut aujourd'hui n'avalier qu'un comprimé matin et soir, au lieu d'une vingtaine auparavant. De fait, un niveau d'observance très élevé, supérieur à 95% des doses prescrites, est indispensable pour une efficacité optimale, l'oubli de comprimés entraînant l'apparition de souches résistantes. Inversement, on cherche aussi à ménager des pauses de longue durée dans le traitement, pour favoriser le retour de souches sensibles et limiter les effets secondaires. Les bénéfices d'une telle stratégie chez les malades en échec thérapeutique font l'objet d'une grande controverse ; d'autres essais en cours, dans les cas où la trithérapie est efficace, devraient donner leurs résultats d'ici un an et demi – en France, 8% à 9% des patients sont ainsi en interruption de traitement. ⇨

[1] P. Kaldy, « Sida : des médicaments novateurs », *La Recherche*, mai 2003, p. 56.

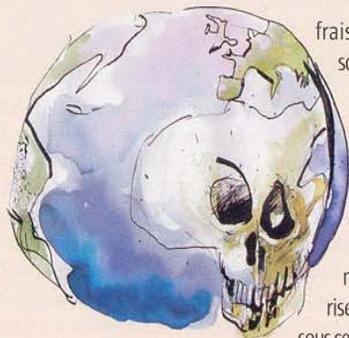
SOURCE : DONNÉES ONU/SIDA/OMS DÉCEMBRE 2002 / © INFOGRAPHIE : LÉGENDES CARTOGRAPHIE



EN AFRIQUE SUBSAHARIENNE, de loin la région la plus touchée, l'épidémie généralisée ne fait que commencer : c'est maintenant que les personnes infectées au cours des années passées tombent malades. Les décès dus au sida devraient y atteindre leur pic vers la fin de la décennie. Concernant les nouvelles infections, les projections disponibles indiquent que, d'ici à 2010, 45 millions de personnes supplémentaires pourraient être infectées dans 126 pays à faibles et moyens revenus. Plus de 40 % de ces infections devraient se produire en Asie et dans le Pacifique. À l'heure actuelle, c'est en Europe orientale et en Asie centrale que la croissance de l'épidémie est la plus rapide.

⇒ ■■ Qui a accès aux soins ?

Selon l'OMS, dans les pays en développement, moins de 300 000 personnes prennent des antirétroviraux, alors que 5 à 6 millions en auraient besoin. En Afrique subsaharienne, la région du Globe la plus touchée par le sida, seuls 1 % des malades ont accès aux traitements. Pourtant, avec l'apparition de versions génériques, on peut aujourd'hui traiter le sida pour moins de 1 euro par jour (à titre de comparaison, en France, le coût annuel d'une trithérapie avec des médicaments standard est de 6000 euros). Depuis novembre 2001, la Déclaration de Doha signée par les États membres de l'OMC permet à tout pays de passer outre aux brevets des compagnies pharmaceutiques pour produire ses propres antirétroviraux, si l'intérêt public l'exige. C'est ce que font l'Inde, la Thaïlande ou le Brésil. Ce dernier a développé un programme modèle de fourniture d'antirétroviraux à plus de 100 000 patients, qui a coûté 1,8 milliard de dollars entre 1996 et 2002, mais a permis d'économiser, selon l'OMS, 2,2 milliards de dollars en



frais hospitaliers et soins ambulatoires. Reste que nombre de pays n'ont pas les moyens de produire des génériques. Depuis août dernier, l'OMC autorise leur importation sous certaines conditions, mais des associations de malades dénoncent la lourdeur des procédures administratives. De fait, depuis les débuts de l'épidémie, les associations qui se consacrent à la lutte contre le sida ont joué un rôle majeur pour accélérer les procédures d'homologation des médicaments et inciter les compagnies pharmaceutiques à baisser leurs prix. Plus généralement, elles ont constitué un facteur déterminant dans l'évolution de la relation médecin-malade, l'amélioration des systèmes de santé et de protection sociale, et la reconnaissance des droits légaux des patients.

POUR EN SAVOIR PLUS

- P. Debré, *Les Traitements du sida*, Flammarion, coll. « Dominos », 1997.
- « 20 years of HIV science » (dossier spécial), *Nature Medicine*, 9 (7), juillet 2003.
- www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/SIDA/
- www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/trithérapie
- www.unaids.org/en/default.asp
- www.eurohiv.org/sida.htm

■■■ Un vaccin est-il utopique ?

Pour être efficace, un vaccin préventif devrait stimuler non seulement la production d'anticorps contre le virus, mais aussi activer les lymphocytes dits cytotoxiques, qui détruisent les cellules infectées. De nombreuses préparations à base d'ADN viral nu, de virus de la vaccine recombinant portant des gènes du VIH, ou encore de protéines d'enveloppe du virus, vont dans ce sens. Mais toutes les tentatives se sont jusqu'ici soldées par des échecs cuisants. De fait, tous les vaccins efficaces depuis Pasteur et Jenner concernent des maladies aiguës, qui peuvent guérir spontanément. Les maladies virales chroniques comme le sida, mais aussi l'herpès ou l'hépatite C, posent un défi nouveau. Certes, une bonne cinquantaine de vaccins candidats ont déjà été expérimentés chez l'homme, ou sont en phase de test. Mais ces essais à petite échelle, sur quelques dizaines de volontaires, ne visent qu'à vérifier l'inocuité des produits et leurs éventuels effets sur le système immunitaire (on parle d'essais de phases I et II). À ce jour, un seul candidat a fait l'objet d'essais de phase III, pour évaluer son efficacité. Il s'agit d'une mixture à base de protéines d'enveloppe du VIH, développée par la firme californienne Vaxgen et testée depuis 1998 sur plus de 5 000 volontaires essentiellement homosexuels aux États-Unis, au Canada et aux Pays-Bas. Les résultats, sortis début 2003, sont négatifs : le produit ne diminue pas les risques de contamination. Pour leurs détracteurs, ces essais répondent à une logique autant économique et médiatique que scientifique, et posent le problème d'une éventuelle augmentation des comportements à risques chez les volontaires. Une piste différente a été relancée récemment : la vaccination thérapeutique, ou immunothérapie, qui vise à stimuler les défenses immunitaires des patients déjà infectés. En février 2003, deux équipes françaises ont présenté des résultats encourageants chez des patients sans virus détectables et en interruption de traitement. Le «vaccin» a permis, dans certains cas, de retarder de quelques semaines la remontée du virus dans le sang et de différer d'autant la reprise du traitement. Mais ces résultats sont encore très préliminaires. ■■