

prévention de la transmission du VIH

En 1983, à peine avait-on identifié l'agent responsable du sida et donc compris que cette maladie était contagieuse, que la première question posée a été de savoir se prémunir contre le risque de transmission de cet agent. Pour cela, la première analyse nécessaire a été celle consistant à identifier de manière claire les modes de transmission. La recherche a alors permis de circonscrire la transmission du VIH autour de trois voies : la transmission sexuelle, la transmission par voie sanguine surtout mise en évidence par les contaminations d'usagers de drogue injectable échangeant leurs seringues et la transmission de la mère à l'enfant. Ils sont maintenant bien connus des scientifiques mais moins du grand public comme en attestent les enquêtes. De nombreuses croyances existent encore bien souvent, notamment chez les personnes les moins instruites qui sont aussi souvent celles qui ont le moins accès à l'information. La réalisation et la publication régulière des résultats de ces enquêtes constituent des outils de travail indispensables pour évaluer la qualité des plans d'action de prévention et en élaborer de nouveaux.

Le préservatif a rapidement été reconnu comme le meilleur outil de protection contre la transmission sexuelle. Cette reconnaissance a dû s'accompagner de la mise en place de mesures de qualité et de normes de production des produits. Bien que pour des raisons essentiellement économiques il reste un moyen de protection insuffisamment répandu surtout dans les pays pauvres, le préservatif « constitue la technologie la plus efficace, simple et disponible pour réduire la transmission sexuelle du VIH et des autres infections sexuellement transmissibles » selon l'**ONUSIDA** (mars 2009).

Pour autant, depuis la découverte du VIH, la science s'intéresse au développement de solutions de protection des personnes plus définitives ou moins contraignantes à commencer par la recherche d'un vaccin. Au fil des ans d'autres recherches de solutions prophylactiques ont émergé : microbicides, circoncision, traitements pré et post exposition. Certaines de ces recherches sont dérivées des études cherchant à réduire la transmission mère-enfant commencée dès l'apparition des premiers antirétroviraux.

5

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

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

Epidémiologie et prévention

L'**épidémiologie** est l'étude des facteurs influant sur la santé et les maladies des populations humaines. Elle s'intéresse pour cela à la répartition, la fréquence et la gravité des états pathologiques. Ses observations servent à concevoir des interventions dans les domaines de la **santé publique** et de la **médecine préventive**.

Les données épidémiologiques les plus classiques sont la prévalence et l'incidence. La **prévalence** est une mesure du nombre de cas dans une population à un instant donné sans tenir compte de l'ancienneté du diagnostic. Elle s'exprime en nombre de cas total rapporté à la population ou en pourcentage de celle-ci. Elle constitue donc une sorte d'état des lieux. L'**incidence** est la mesure du nombre de nouveaux cas dans une population donnée dans un temps donné. Elle s'exprime en nombre de nouveaux cas par nombre de personnes - année, ou plus simplement, en pourcentage de nouveaux cas par an. Elle représente la dynamique ou l'évolution de la situation.

Quelques définitions :

- < Une **endémie** désigne la présence habituelle d'une maladie dans une région déterminée.
- < Une **épidémie** se déclare lorsque l'incidence d'une pathologie est en forte augmentation en un lieu donné à un moment donné. Très souvent utilisé à propos d'une maladie infectieuse contagieuse, l'épidémie peut aussi caractériser une forte incidence de l'obésité ou de la fracture du col du fémur. Elle régresse lorsque l'incidence devient très faible, nulle ou même négative.
- < Lorsque l'épidémie s'étend, elle devient une **pandémie** dès l'instant qu'elle touche une part exceptionnellement importante de la population et qu'elle s'étend sur une large zone géographique

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

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

Les enquêtes sont de différents types :

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

Les autres études :

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

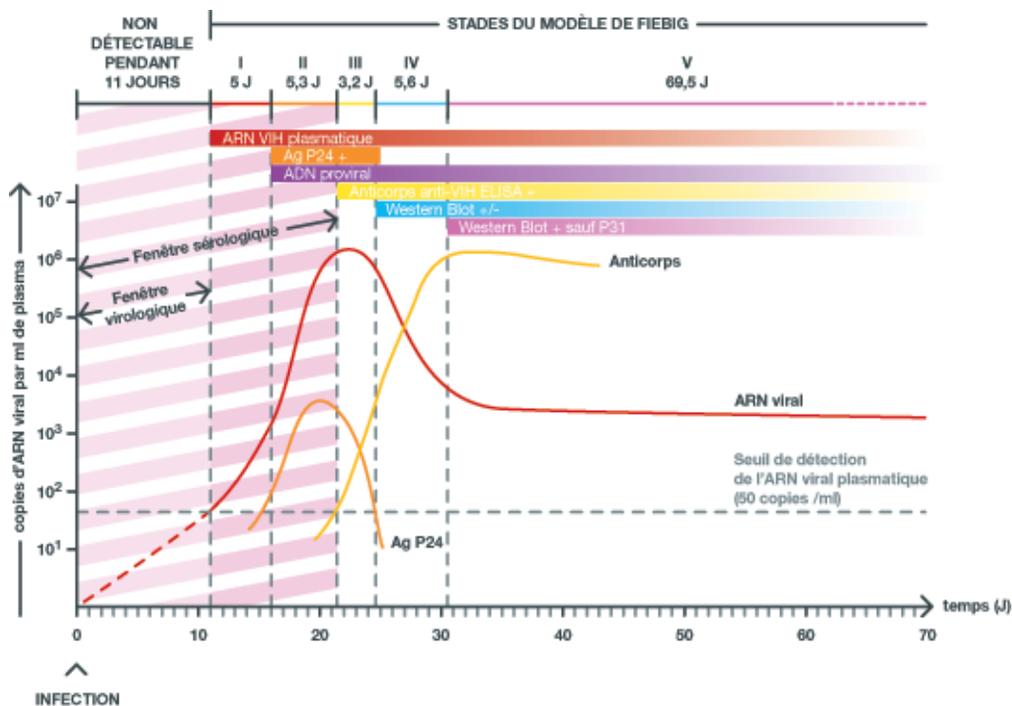
dépistage et diagnostic

Le premier outil de la lutte contre le sida n'a pas été le préservatif mais le **dépistage**. La première chose permise par la découverte du virus en 1983 fut la conception et la fabrication de moyens de diagnostic notamment par les **tests de dépistage**. Depuis, ces tests ont considérablement évolué tant en sensibilité qu'en précision. Pourtant, quelle que soit la technique employée, il reste toujours un problème : le temps nécessaire entre la contamination et le moment où un test peut la détecter.

Mais comment s'y prend-on pour dépister cette infection? On utilise des signes biologiques objectifs observables à l'aide de techniques, de marqueurs, dont le plus classique est la présence dans le sang d'anticorps fabriqués par le système immunitaire contre l'envahisseur. Comme précédemment décrit (*voir reconnaître l'envahisseur : l'anticorps p.45*), il faut un certain temps à l'immunité pour déclencher la fabrication d'anticorps puis pour en obtenir une quantité détectable dans le sérum sanguin, c'est-à-dire le sang débarrassé des cellules (globules rouges et blancs notamment) qu'il contient.

Les tests de dépistage consistant à détecter la présence d'anticorps anti-VIH spécifiques et la période d'apparition de ces anticorps s'appelle la **séroconversion**.

Fig. 59 Modèle de Fiebig et marqueurs permettant le dépistage



Sans revenir sur les détails de l'histoire, c'est grâce à de nombreux travaux que le modèle actuel décrivant l'évolution des **marqueurs** de l'infection a été établi. Il porte le nom de son auteur, Fiebig., qui, en 2003, a affiné avec son équipe celui proposé dès 1995 par Busch et ses collaborateurs. Bien que ce modèle ne soit pas systématiquement applicable à chaque individu, il représente le déroulement type d'une séroconversion, c'est à dire la succession des événements biologiques décelables permettant de caractériser la séroconversion.

< **Phase indétectable** : pendant les **11 premiers jours** environ qui suivent la transmission, la réplication virale est limitée aux muqueuses puis aux tissus lymphatiques. Cette réplication étant locale, rien ne permet alors de la mettre en évidence, de la détecter ou même de l'étudier.

< **Stade I** : à partir du **12^e jour**, l'ARN viral est présent dans le sang en quantité suffisante pour être détectable. Cette phase a une durée de 5 jours (Intervalle de Confiance de 95 % : entre 3,1 et 8,1 jours) durant laquelle seule la détection de l'ARN du VIH est positive. Cette recherche se fait comme une mesure de charge virale utilisée pour le suivi médical des séropositifs, en amplifiant par la technique de PCR, l'ARN du virus susceptible d'être présent dans un échantillon de sang prélevé à la personne testée.

< **Stade II** : à partir du **17^e jour**, commence la phase II d'une durée de 5,3 jours (IC 95 % [3,7 - 7,7]) à partir de laquelle une recherche de l'antigène p24 devient positive. Il s'agit là d'une recherche dans un échantillon de sang de la protéine p24 (*capside, voir les gènes structurels du virus p.80*) qui se fait en laboratoire en utilisant un test de type ELISA capable de détecter l'antigène p24. C'est aussi à ce stade que l'ADN proviral devient détectable dans un échantillon de sang.

< **Stade III** : d'une durée de 3,2 jours (IC 95 % [2,1 - 4,8]), il commence environ **22 jours** après la transmission. À partir de ce stade, le **test de dépistage du VIH** ELISA est **positif**. Ce test consiste à détecter la présence d'anticorps anti-VIH sans un échantillon de sang prélevé à la personne testée.

< **Stade IV** : d'une durée de 5,6 jours (IC 95 % [3,8 - 8,1]), il commence environ **25 jours** après la transmission. C'est à partir de là que le **test VIH de confirmation** type Western Blot commence à réagir. Comme ce test consiste à détecter de manière précise et détaillée les différents anticorps anti-VIH présents dans un échantillon de sang prélevé, ce sont les premiers qui apparaissent à ce stade et le test donne un résultat **incertain**.

< **Stade V** : d'une durée de 69,5 jours (IC 95 % [39,7 - 121,7]), il commence environ **31 jours** après la transmission. À ce stade, le **test VIH de confirmation** type Western Blot est **positif**. Il est capable de détecter l'ensemble des anticorps anti-VIH à l'exception de ceux dirigés contre la protéine p31. Le résultat positif de ce test confirme la **séroconversion** (passage de séronégatif à séropositif pour le VIH) de la personne testée.

< **Stade VI** : au-delà du stade V, c'est-à-dire environ **100 jours** après la transmission, commence le dernier stade. Ce n'est qu'à ce stade que le **test VIH de confirmation** type Western Blot est **complet**.

Encore une fois, les durées de ce modèle sont des valeurs moyennes dont se rapprochent le plus la majorité des cas étudiés. Elles sont susceptibles de varier d'un individu à l'autre comme le traduisent les intervalles de confiance des valeurs de référence. Ces intervalles sont ceux dans lesquels se trouvent 95 % des résultats des personnes qui ont permis d'établir ce modèle. Les durées réelles peuvent varier notamment avec l'état de la personne. Par exemple, les hépatites sont susceptibles de rallonger le délai de séroconversion de manière importante.

Chaque fois qu'un test est dit positif, cela signifie qu'il a atteint le seuil dans la technique employée à partir duquel il est détecté comme positif. Tous les tests décrits ici restent positifs au moins tant qu'aucune intervention n'est réalisée à l'exception de l'antigénémie p24 (stade II). Cette mesure atteint typiquement un maximum 21 jours environ après la transmission puis décroît au fur et à mesure de l'apparition dans le sang des anticorps anti-p24, vers le 25^e jour selon le modèle.

On constate sur ce modèle que la détection de l'infection chez une personne ne peut se faire qu'après un certain temps alors que le virus est déjà présent dans l'organisme et donc que cette personne est potentiellement en mesure de transmettre le virus. Ce modèle explique aussi pourquoi la bonne pratique consiste à recommander un test trois mois après une suspicion de transmission et non pas tout de suite.

Pendant cette phase de séroconversion la charge virale dans le sang atteint une valeur souvent très importante. Tandis que, selon les techniques employées, le dépistage de l'infection n'est pas toujours positif, le risque de transmettre le virus lors de rapports sexuels est alors très élevé. En France, en 2009, la réglementation impose des conditions très précises au dépistage de l'infection par le VIH. En dehors du don du sang ou d'organes, le dépistage ne peut être que librement consenti. Il doit s'entourer d'un respect absolu de la confidentialité et les personnes testées doivent recevoir les informations et conseils nécessaires et adaptés au résultat. En pratique, la réglementation impose que soit réalisé un dépistage des anticorps anti-VIH par deux techniques de dépistage mixte (capables de détecter à la fois les anticorps dirigés contre le VIH-1 et le VIH-2) dont l'une au moins doit être un ELISA. Pour être validé, les résultats des deux techniques doivent être concordants. En cas de positivité ou de discordance de ces résultats, on procède sur le même prélèvement à un test de confirmation Western Blot ou Immuno blot (une technique similaire). Enfin, une confirmation finale par une recherche d'anticorps sur un deuxième prélèvement selon les mêmes modalités que le premier test est obligatoire.

Un test **ELISA** (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) est un test biologique destiné à détecter dans un échantillon la présence d'une protéine précise. Il utilise un récipient (très souvent miniature) sur la paroi duquel sont fixés des anticorps que l'on a fabriqué afin qu'ils puissent se lier à la protéine recherchée. Lorsque l'on met l'échantillon à tester préalablement dilué dans le récipient, la protéine recherchée se fixe sur ces anticorps. Après un lavage, il ne reste dans le récipient que les protéines retenues par les anticorps fixés à la paroi. Il reste ensuite à appliquer une méthode de coloration. Elle consiste à verser dans le récipient une solution d'anticorps secondaires capables de se lier aux complexes anticorps-protéine, de rincer ce mélange pour éliminer le surplus non fixé, puis d'ajouter une substance colorante se liant aux anticorps secondaires et de rincer à nouveau le surplus non fixé, pour rendre visibles les protéines recherchées.

Les **tests ELISA de dépistage du VIH** permettent de détecter des anticorps anti-VIH dans un échantillon de sérum sanguin d'une personne testée, d'où le terme de séropositivité, sans en mesurer la quantité. Ce sont des tests qualitatifs qui sont considérés comme positifs au-delà d'un seuil. Leur qualité est déterminée par la sensibilité qui exprime le risque de détecter des faux négatifs et la spécificité qui exprime le risque de faux positifs. Plusieurs industriels commercialisent ces tests en formule prête à l'emploi. Les tests combinés utilisés aujourd'hui détectent aussi bien des anticorps dirigés contre le VIH-1 que le VIH-2 et l'antigène P24. Ils améliorent ainsi la sensibilité du test et donnent un résultat plus tôt au cours de la séroconversion. Le test ELISA est actuellement le moyen le plus économique de dépister le VIH.

Les **tests de dépistage rapides du VIH** sont des tests de détection d'anticorps fabriqués sous une forme qui permet leur utilisation dans un environnement commun. Ils donnent généralement un résultat en une demi-heure. Certains tests sont faits pour fournir un résultat sur une simple goutte de sang prélevée au bout d'un doigt (test capillaire) ou avec un prélèvement de salive. Ils sont souvent moins fiables et sont surtout moins spécifiques (risque de faux positifs).

Un **Western Blot** est un test biologique destiné à détecter et à identifier des protéines bien spécifiques dans un échantillon. La technique du Western Blot est assez complexe. Elle consiste à faire subir un certain nombre d'opérations de préparation à l'échantillon afin de dénaturer les protéines qu'il contient. Cette solution est ensuite placée dans une cuve où trempe un film recouvert d'un trait de gel perméable auquel on applique un courant électrique. Les protéines migrent alors dans le film en suivant le sens du courant en allant d'autant plus vite qu'elles sont légères. Au bout d'un certain temps, elles sont donc réparties dans le gel selon leur poids. On applique alors au film une série de traitements destinés à sélectionner, à l'aide d'anticorps spécifiques, puis à fixer les protéines recherchées sur le film et enfin à les colorer avec une méthode similaire au test ELISA. La lecture se fait par comparaison avec un autre trait de gel présent sur le film et traité en même temps mais avec une solution de référence contenant toutes les protéines que l'on recherche. Cette procédure nécessite en général plusieurs jours.

Les **tests VIH de confirmation de type Western Blot** sont conçus pour détecter la présence de différents anticorps dirigés contre les principales protéines du VIH. Ces tests sont utilisés comme tests de confirmation du diagnostic d'infection par le VIH parce qu'ils indiquent avec une grande précision les anticorps présents dans le sérum sanguin de la personne testée. Ils sont considérés comme positifs lorsque l'on détecte au moins deux anticorps dirigés contre l'enveloppe et un anticorps dirigé contre une protéine interne du virus.

transmission sexuelle du VIH

En adoptant un regard très technique, tout ce que l'on classe dans la transmission sexuelle du VIH démarre par un contact entre un fluide corporel émis par une personne porteuse du VIH et une muqueuse d'une personne séronégative au VIH, réalisant le passage du virus de la première personne à la deuxième. Cela inclut donc aussi bien les contacts hétérosexuels que homosexuels, les rapports vaginaux, anaux, buccaux aussi bien insertifs que réceptifs. Cependant, la science, et plus particulièrement l'épidémiologie, a pris pour habitude dans les études sur l'infection par le VIH de classer les transmissions sexuelles du VIH de manière assez normative, en rangeant les protagonistes selon une identité qu'on associe à une pratique contaminante. Ainsi, quelques études rigoureuses mises à part, on parle surtout de contamination hétérosexuelle ou de **HSH** (expression neutre désignant des « hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes », traduction de l'anglais MSM, men who have sex with men). Mais il s'agit bien souvent d'un raccourci extrêmement simplificateur pour différencier la transmission résultant de rapports vaginaux ou anaux. Ces classifications, hélas, ignorent bien souvent que la réalité de la sexualité est sensiblement plus complexe que ça.

Pour comprendre un peu mieux comment s'opère la transmission du VIH, analysons les choses d'un point de vue très physiologiste. Côté émetteur, pour commencer. Les sécrétions corporelles contaminantes sont essentiellement le **liquide préséminal**, le **sperme**, les **sécrétions vaginales**. Ces sécrétions peuvent contenir du virus en quantité suffisante pour être contaminante mais elles peuvent aussi contenir des cellules de l'immunité infectées par le VIH susceptibles de transmettre l'infection. Lors de contacts sexuels, ces sécrétions de l'un viennent en contact de la muqueuse de l'autre. Il ne reste plus au virus qu'à passer la barrière de cette muqueuse.

Les muqueuses sont de deux types. Soit elles sont formées de multiples couches de cellules superposées (muqueuse vaginale, prépuce, anus), dite **muqueuse polystratifiée** soit il s'agit d'une seule couche de cellules (muqueuse de l'utérus, rectum, paroi intestinale), dite **muqueuse monostratifiée**. Elles constituent des barrières destinées à filtrer les échanges entre l'intérieur et l'extérieur de telle sorte à ne laisser passer que ce que l'on veut. Le passage d'un virus à travers une muqueuse résulte donc d'un accident ou bien d'une action de passage élaborée par l'envahisseur lui-même. Etudier cela n'a pas été chose aisée. En effet, on imagine bien qu'il n'est pas possible, même sur un animal, d'observer la réalité du passage du VIH à travers une muqueuse. C'est donc avec beaucoup de patience et de persévérance que les spécialistes ont reconstitué ce qui se passe. D'ailleurs, une bonne partie de la description de ce passage reste encore à l'état de suppositions et certains éléments sont encore à découvrir.

Les muqueuses constituent aussi une protection de l'organisme contre la pénétration de corps étrangers indésirables. Les cellules de l'immunité sont en général plus nombreuses

au voisinage des muqueuses et assurent la défense contre l'invasion par différents moyens : sécrétion d'anticorps dont certains sont spécifiques des muqueuses et sont excrétés en même temps que les autres sécrétions comme le mucus. Les cellules dendritiques, fréquemment appelées **cellules de Langerhans** lorsqu'elles sont associées aux muqueuses, peuvent s'insérer dans la paroi, voire même déboucher à l'extérieur, ce qui permet la capture d'antigènes et le déclenchement des processus adaptatifs de l'immunité nécessaire notamment pour la génération d'anticorps adaptés.

La muqueuse polystratifiée est moins perméable et nécessite pour être traversée des lésions même invisibles. En revanche, la monocouche est plus vulnérable. Trois hypothèses ont été avancées pour expliquer la pénétration du virus. Le VIH est susceptible d'être capté ou même d'infecter les cellules dendritiques dont ces tissus sont riches. Ces cellules vont ensuite convoier les virus à l'intérieur, à destination d'autres cellules immunitaires comme les lymphocytes CD4. Les cellules infectées par le VIH contenues dans les sécrétions de la personne séropositive peuvent entrer en contact avec les cellules dendritiques de la muqueuse et leur transmettre le virus par contact. Ce passage, appelé **synapse virologique** a été très bien étudié et montré notamment par le laboratoire de virologie de l'institut Pasteur. Enfin, les cellules de la barrière mucosale sont capables de transporter des éléments d'une face à l'autre de la paroi en les ingérant d'un côté et en les excréant de l'autre. Cette manœuvre appelée transcytose, a été vérifiée en laboratoire. Il est possible que toutes ces solutions concourent à la pénétration du VIH dans l'organisme. Il est aussi probable que le mode de passage soit différent selon les muqueuses considérées.

Lorsque le virus a passé la barrière mucosale, il est susceptible d'être capturé et transporté par les cellules de l'immunité. Mais il peut tout aussi bien être détruit par les mécanismes de l'immunité innée. Tout laisse penser qu'une certaine quantité de virus est nécessaire pour que l'infection soit effective. Mais pour autant, des résultats de plus en plus nombreux montrent que dans neuf cas sur dix il n'y a qu'un seul virus à l'origine de l'infection. Ceci pourrait s'expliquer par la sévérité de la sélection qui s'opère au moment de la contamination bien qu'on n'en ait pas la confirmation pour l'instant.

Comme dit, personne n'a pu observer la transmission au moment où elle se passe. Comment peut-on être si sûr que la transmission n'est le résultat que d'un seul virus ? Tout simplement grâce à un outil essentiel de recherche : la phylogénie moléculaire (*voir encadré les études phylogénétiques p. 141*). Ainsi, chez des personnes chez qui on a découvert une infection très récente d'une quinzaine de jours, on a étudié la diversité des virus et reconstitué un arbre phylogénétique. En le comparant à l'arbre établi selon les virus de la personne source (Ce type d'étude a été mené avec des couples sérodifférents au départ), on constate que tous les virus trouvés chez le « receveur » s'apparentent à un seul virus du « donneur ».

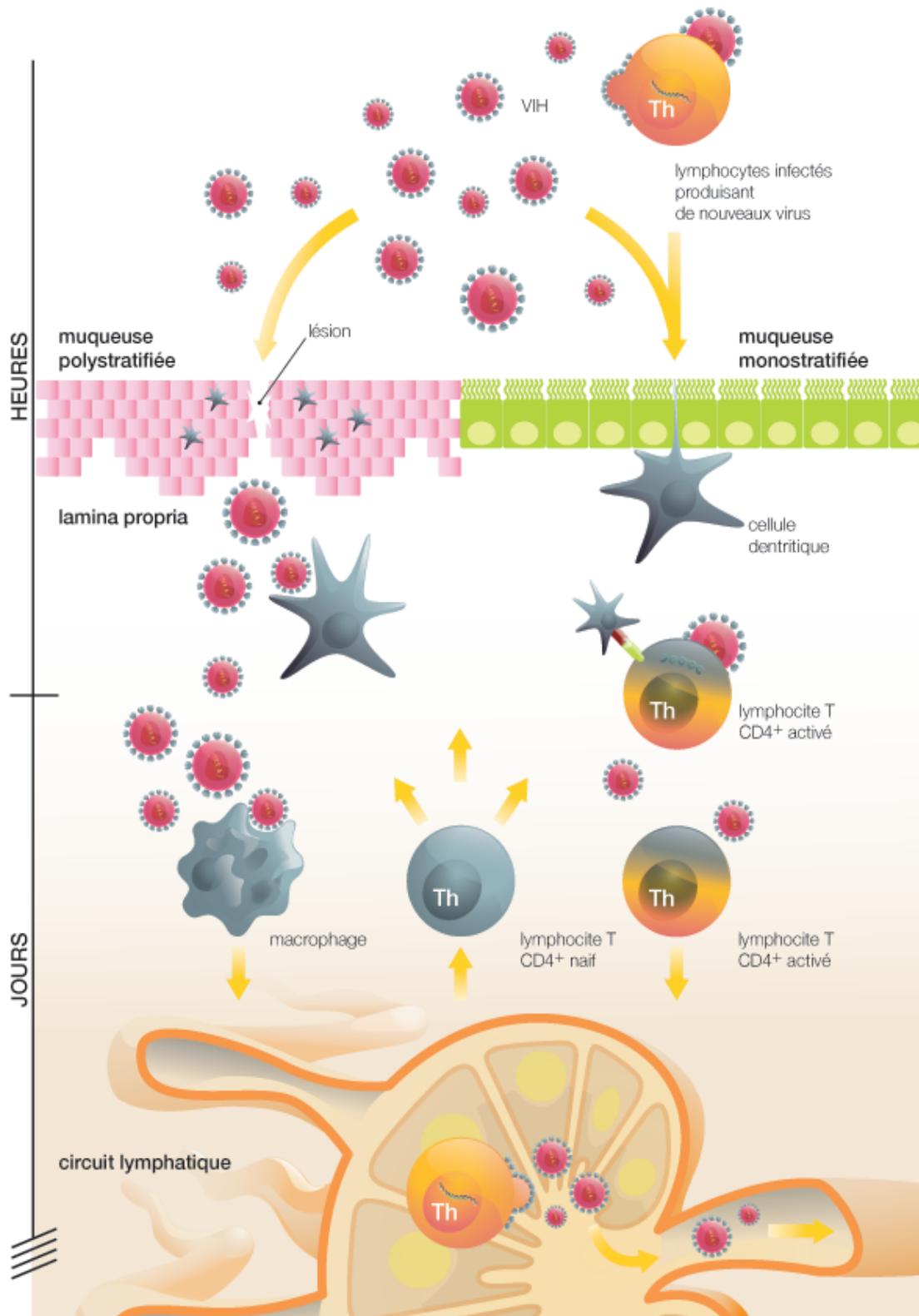
Ainsi, plusieurs études ont montré que très majoritairement un seul virus est à l'origine de la contamination à la suite d'un rapport vaginal ou anal. Mais dans ce dernier mode, il y aurait

un peu plus souvent deux, trois, ou plus de variants viraux transmis. En cas de contamination par le sang, il n'est pas surprenant de trouver plusieurs variants différents du VIH puisqu'il n'y a pas de filtre. Ce résultat renforce l'idée d'une difficulté de passage plus ou moins grande selon la muqueuse à traverser. Mais il reste à expliquer ce mécanisme de goulot qui sélectionne drastiquement la population virale transmise. Face à cette incertitude, les travaux foisonnent pour apporter une explication. Ainsi, David Butler et ses collègues, en étudiant aussi les cas de transmission survenues dans une étude menée avec des couples sérodifférents, n'ont trouvé que des transmissions par du virus libre dans une étude sur la contamination récente de quatre hommes contaminés par leur partenaire.

Bien que les muqueuses vaginales et anales figurent parmi les plus étudiées, elles ne sont pas seules en cause dans la transmission sexuelle du VIH. Les hommes peuvent également être contaminés par les fluides corporels à travers les muqueuses du pénis. La partie la plus vulnérable est constituée par les muqueuses du **prépuce** très riches en cellules de Langerhans. L'observation ayant été faite très tôt que les zones géographiques de l'Afrique où la **circoncision** est très répandue coïncident avec celles où la prévalence de l'infection à VIH est faible, des chercheurs se sont intéressés au pouvoir protecteur de cette opération. Plusieurs recherches menées dans des pays à forte prévalence de l'Afrique ont conclu à un pouvoir protecteur individuel partiel de la circoncision, entre 55 et 65 %. Cette protection s'explique principalement par l'état des différentes muqueuses. Tandis que celle du prépuce externe est, comme la peau, un polystratifié fortement **kératinisé**, c'est-à-dire, recouvert de couches de **kératine**, sa face interne est très mince, riche en cellules de Langerhans et très peu kératinisée. La kératine est une protéine présente sur la peau et certaines muqueuses qui la rend imperméable. La circoncision, en exposant à l'extérieur toutes les muqueuses restantes, provoque une augmentation de l'épaisseur de kératine, ce qui renforce leur imperméabilité. Cependant, il reste à mener des recherches au niveau populationnel pour mieux situer le bénéfice qui pourrait être attendu de la circoncision de masse sur la réduction de la transmission du VIH, notamment dans les pays à forte prévalence du sud de l'Afrique (*voir encadré efficace, efficient, effectif ? p.165*).

Une fois la barrière muqueuse franchie, les virus restants sont confrontés au système immunitaire. S'ils ne sont pas attaqués directement par les mécanismes de l'immunité innée, les virus peuvent être captés par des cellules présentatrices d'antigène. La protéine d'enveloppe du VIH, la gp120 a de remarquables propriétés pour faciliter cette capture, notamment parce qu'elle est capable de se lier à une protéine de surface caractéristique des cellules dendritiques : le DC-SIGN. Mais les virus peuvent aussi bien être absorbés par les macrophages ou infecter directement des lymphocytes T CD4+ présents. Ce sont ces propriétés qui vont permettre au virus d'être transporté rapidement jusqu'aux lignes arrières du système de défense, les ganglions, et de là, commencer à coloniser tout le système.

Fig. 60 Transmission du VIH à travers les muqueuses



Antirétroviraux pour la prévention

C'est aujourd'hui bien connu, le premier outil préconisé pour empêcher la transmission du VIH a été le préservatif. Cette barrière en latex est effectivement capable d'empêcher le contact entre les fluides potentiellement contaminants et les muqueuses de personnes se livrant à des ébats sexuels. Cependant, dès que la transmission de la mère à l'enfant a été identifiée, les cliniciens se sont mis en quête d'une solution pour la prévenir. De même, la transmission par le sang à la suite d'une exposition professionnelle des personnels soignants, typiquement le fait de se piquer avec une aiguille ou de se couper avec un scalpel ayant servi à prodiguer des soins à un séropositif, a suscité des tentatives pour éviter la contamination. Enfin, la longue expérience de l'usage des antirétroviraux a permis de faire des observations sur leur possible rôle dans la réduction du pouvoir infectieux des personnes séropositives qui suivent un traitement.

1 transmission mère - enfant

Les modes de transmission ont pratiquement été énoncés en même temps que le VIH était isolé. La transmission possible aux nouveaux nés de mères séropositives, appelée aussi **transmission verticale**, a été constatée très tôt dans l'histoire de la pandémie. Simultanément, on pouvait aussi observer que cette transmission était loin d'être systématique. Les premières observations statistiques ont permis en 1985 au CDC (*Centers for Disease Control*) d'Atlanta aux Etats-Unis de préciser que « *la transmission dans la majorité des cas de sida pédiatrique est périnatale* », c'est-à-dire qu'elle est rapprochée de l'accouchement, avant ou après. Ils estiment alors le taux de transmission entre 0 % et 65 % et recommandent d'inclure les femmes enceintes dans les personnes à qui il faut recommander un « *test d'anticorps du virus du sida* » ainsi que de « *conseiller aux femmes infectées de retarder une éventuelle grossesse jusqu'à ce qu'on en sache plus sur la transmission périnatale du sida* » et ils ajoutent : « *Bien que ces recommandations concernent les femmes, les hommes infectés par le virus du sida devraient aussi être avisés* ».

En quelques années, les données se sont affinées pour atteindre les valeurs toujours valables aujourd'hui. La transmission périnatale se situe en deçà de 30 % dans les pays occidentaux et plutôt vers 40 % dans les pays pauvres. Outre les conditions sanitaires entourant les accouchements ainsi que l'état de santé des personnes, cela s'explique par une différence dans la durée de l'allaitement maternel, beaucoup plus long dans les pays en développement.

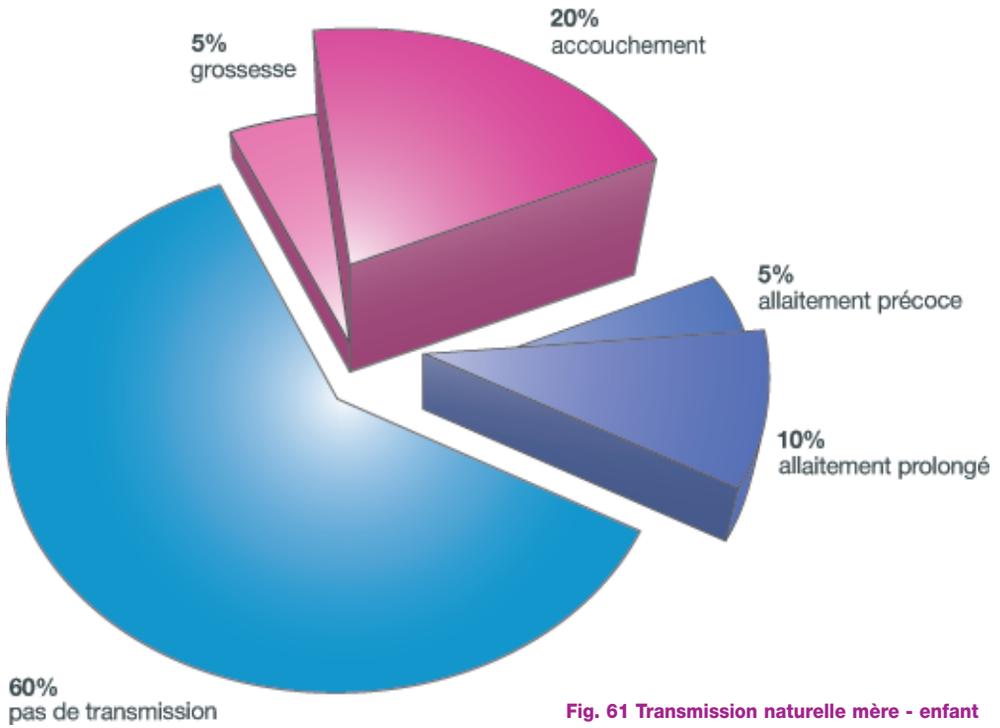


Fig. 61 Transmission naturelle mère - enfant

La **transmission intra-utérine**, avant l'accouchement, ne s'explique à ce jour que par l'insuffisance d'efficacité de la barrière qui existe au niveau du placenta entre le sang maternel et celui du fœtus. Mais il y a très peu de résultat d'études capables d'étayer cette explication. La **transmission pendant l'accouchement**, fortement sanguinolent, ou par le lait maternel qui contient du virus, sont plus évidents.

Ce n'est que vers 1994, alors que l'AZT est commercialisé depuis bientôt huit ans, qu'ont lieu les premiers essais thérapeutiques destinés à réduire la transmission verticale. Ils consistent essentiellement à tester l'utilisation d'antirétroviraux, en l'occurrence l'AZT qui est alors le produit le mieux connu cliniquement, sous diverses formes : forte dose à la mère avant l'accouchement, bain au nouveau-né, administration à l'enfant. Ces essais sont un succès puisqu'ils permettent rapidement d'aboutir à des protocoles de traitement réduisant à moins de 5 % la transmission dans les pays occidentaux. Testés en Afrique, ces protocoles donnent des résultats comparables mais la difficulté d'accès aux médicaments fait qu'ils sont encore aujourd'hui insuffisamment répandus.

Depuis les années 90, la technique s'est considérablement améliorée. En combinant plusieurs produits, les cliniciens ont réussi à réduire la transmission pratiquement à zéro pendant les premières phases. Le risque de l'allaitement a plus simplement été évité en ayant recours aux produits de substitution. Mais l'utilisation de thérapies ponctuelles a provoqué chez de nombreuses femmes et chez les quelques enfants infectés le développement de virus résistants aux produits employés, essentiellement l'AZT et la névirapine. C'est pour cela que les recommandations de pratique clinique dans les pays occidentaux préconisent aujourd'hui l'utilisation systématique de traitements suffisamment puissants, combinaisons d'antirétroviraux de type trithérapie (*voir combiner les médicaments p.112*) pour la prévention de la transmission mère - enfant.

Le recours à la **césarienne** (une intervention chirurgicale visant à extraire un enfant de l'utérus maternel par incision de la paroi utérine) a également contribué à la réduction de la transmission au moment de l'accouchement. Les études cliniques de ce dispositif ont montré qu'en évitant certains traumatismes dus à la dilatation des muqueuses de la mère, on atténuait fortement le risque de transmission du virus. On y a recours aujourd'hui surtout lorsque le statut sérologique de la mère est connu trop tardivement pour que la réduction de sa charge virale par des antirétroviraux avant l'accouchement soit réalisable.

La question de l'allaitement a suscité bien des débats ces dernières années, essentiellement dans les pays en développement. En effet, la controverse est née de résultats divergents sur la transmission par le lait maternel ou le lait artificiel. Il est connu depuis bien avant le VIH que le lait maternel fournit ses premières défenses au nouveau-né avec les anticorps de la mère qu'il contient (*voir encadré les anticorps - propriétés p.48*). Or dans des endroits où l'eau n'est pas toujours potable, le lait artificiel, s'il est exempt de VIH, n'apporte pas les défenses dont le bébé peut avoir besoin pour combattre les agents infectieux contenus dans l'eau et la mortalité due à la **dysenterie** peut être supérieure à celle causée par le VIH. D'autre part, l'état de la mère, notamment lorsque sa charge virale plasmatique est élevée ou en présence de maladies opportunistes, peut augmenter le risque de transmission. Et donc, si la mère reçoit un traitement antirétroviral pour elle-même, non seulement les chances du bébé de ne pas devenir orphelin sont augmentées mais en plus on réduit considérablement la présence de virus dans le lait maternel tant que le traitement est efficace.

Il s'agit là du premier usage des antirétroviraux à des fins de prévention de la transmission du VIH. Le succès de cette technique préventive de la transmission n'est dû qu'à l'expérience des cliniciens qui l'ont élaboré. Il n'y a pas d'autre schéma théorique expliquant ces résultats que les principes d'action des médicaments

employés, tous inhibiteurs des principales étapes de la réplication virale. C'est pourtant bien sur ces résultats que vont être élaborés d'autres schémas de techniques préventives utilisant des antirétroviraux.

2 traitement de prophylaxie post-exposition

En 1995, le CDC (Centers for Disease Control) d'Atlanta aux Etats-Unis publie le résultat d'une étude internationale (Etats-Unis, France, Royaume Uni) à laquelle ont participé plus de 700 professionnels de santé qui se sont blessés dans leur pratique en prodiguant des soins à une personne séropositive. Ce qui fait l'intérêt de cette étude, c'est que 31 de ces personnes ont pris de l'AZT pendant 3 à 4 semaines à la suite de cet accident. Le résultat est clair : alors que le risque d'infection par le VIH se situe entre 5 % et 16 % en moyenne selon la gravité de la blessure pour les personnes qui n'ont pas pris d'AZT, il est de 0.2 % pour celles qui en ont pris consécutivement, soit une réduction d'environ 80 % de ce risque. Cette étude venait ainsi démontrer l'intérêt de ce qu'on nomme depuis le **TPE** ou **traitement post-exposition**, également appelé **PEP** de l'anglais *post-exposure prophylaxis*.

En France, après avoir consulté ses experts, la direction générale de la santé émet le 28 octobre 1996 la note DGS/BH/BRT n°666 « *relative à la conduite à tenir, pour la prophylaxie d'une contamination par le VIH, en cas d'accident avec exposition au sang ou à un autre liquide biologique chez les professionnels de santé* ». Elle décrit le mode opératoire et recommande l'usage d'un traitement antirétroviral (bithérapie ou trithérapie selon les cas) pour réduire le risque d'infection par le VIH si ce risque est avéré.

La note résume clairement les bases théoriques à l'origine de la mesure. Un certain nombre d'études animales ont montré que l'usage d'antirétroviraux administrés quelques heures après une exposition au virus pouvaient réduire considérablement la transmission et même, que **si l'administration précède l'exposition, le résultat était meilleur**. D'autre part, l'usage de l'AZT en prévention de la transmission mère-enfant a donné des résultats plus que probants. Enfin, l'étude publiée par le CDC en 1995 ne peut que renforcer la démonstration. La note précise aussi qu'il n'existe pas de certitude basée sur les résultats d'une étude construite selon le modèle étalon de la recherche scientifique, une étude randomisée en double insu contre placebo (*voir chapitre 6 la recherche clinique p170*) mais que de mener une telle recherche ne serait pas éthique. La prophylaxie post-exposition vient ainsi d'entrer dans la pratique clinique.

Au printemps 1997, les associations de lutte contre le sida se saisissent de la question : Aides publie un article (*Remaides n° 24, juin 1997*) dans lequel est expliqué que de grands cliniciens français appliquent déjà cette mesure à des personnes qui se présentent dans leurs services. Act Up-Paris publie le 24 juin 1997 un encart dans la

presse (*Libération*) intitulé « exposition au VIH : l'Etat organise l'inégalité des droits » dans lequel l'association réclame la mise à disposition du TPE pour les cas d'accident d'exposition de toute personne notamment lors de relations sexuelles. L'article incite clairement les lecteurs qui se trouveraient en pareille situation à s'adresser aux services des maladies infectieuses des hôpitaux en réclamant le bénéfice d'un TPE.

Même si, à la suite de ces actions, le TPE a été reconnu comme une pratique utile à tous les cas d'accident d'exposition, même si le groupe d'experts français l'a intégré dans ses recommandations de prise en charge de l'infection par le VIH, le recours effectif à cette mesure reste toujours assez diversement appliqué sur le territoire français qui n'en est pas moins devenu leader au niveau international en matière de TPE. En effet, l'usage de cette mesure prophylactique pour le public est beaucoup moins répandu ailleurs dans le monde occidental, encore moins dans les pays pauvres, qu'elle ne l'est pour les accidents professionnels.

3 recherches sur la prophylaxie pré-exposition et les microbicides

Dès 1995, alors que l'usage de l'AZT pour prévenir la transmission mère-enfant commence à peine à s'appliquer dans la pratique clinique des pays occidentaux, l'idée que les antirétroviraux pourraient servir de traitement prophylactique commence à faire son chemin. Une équipe de recherche américaine tente l'expérience en administrant du PMPA (*voir analogues nucléosidiques et nucléotidiques p.100*) à des macaques pour voir si cela les protégerait d'une contamination par le SIV, l'équivalent simien du VIH. Le résultat est remarquable : tous les animaux ayant reçu le produit sont protégés tandis que ceux qui n'ont pas été soumis au produit sont contaminés. Il faudra pourtant attendre encore quelques sept années avant que le premier essai de cette technique soit organisé chez des humains.

C'est ainsi que les premiers projets d'essais de **prophylaxie pré-exposition**, appelée **PREP** de l'anglais *pre-exposure prophylaxis*, ont vu le jour en 2002. L'utilisation d'un médicament chez des personnes non pas dans le but de les soigner mais de prévenir une infection pose bien d'autres questions. La confrontation entre les bénéfices attendus et les risques n'est pas du tout la même que dans l'utilisation thérapeutique. Le produit doit être particulièrement bien toléré car il est peu admissible qu'un traitement prophylactique détériore un tant soit peu la santé de quelqu'un qui n'en n'a pas à priori besoin. Il est aussi préférable qu'il ait une longue demi-vie dans l'organisme (*voir pharmacocinétique p.118*) afin de rendre ce traitement aussi peu contraignant que possible : de préférence pas plus d'une prise par jour avec une certaine marge de confiance. C'est la raison pour laquelle, à la suite des essais de PMPA de 1995, les produits testés chez les humains sont le tenofovir DF et l'emtricitabine et, évidemment, la combinaison des deux commercialisée sous le nom de Truvada®.

Outre les résultats d'efficacité de cette technique, il est attendu des essais en cours ou encore à réaliser de montrer les limites de tolérance des produits employés à long terme et les éventuels risques de sélection de virus résistants chez ceux qui seraient contaminés malgré l'usage de ce traitement. Mais bien d'autres aspects restent encore à étudier avant l'éventuelle application d'un tel dispositif, telles que les modifications de comportement des personnes utilisant le produit ou, plus terre à terre, le prix auquel cette technique serait disponible ou bien si un tel dispositif pourrait faire l'objet d'une prise en charge au titre de la santé publique ou de la prévention des maladies.

Si l'idée des **microbicides** n'est pas du tout basée sur le même principe au départ, elle tend à rejoindre le concept des PREP dans la nouvelle génération de produits puisqu'il s'agit maintenant d'expérimenter des gels d'antirétroviraux. La différence essentielle ne réside plus que dans le mode d'administration puisque, pour les microbicides, il est envisagé un usage local de produit sur les muqueuses génitales, sous forme de gel à appliquer, d'anneau vaginal diffusant ou encore de suppositoire pour la muqueuse anale. Les molécules les plus en vue sont le TMC 120 de Tibotec, le UC 781 de Biosynthex et le ténofovir de Gilead et quelques autres produits. Actuellement en expérimentation animale, il reste à mener les essais sur les humains.

Au départ du concept de microbicides, il s'agissait plutôt d'appliquer sur les muqueuses des produits stérilisants. Etant donné la fragilité et la sensibilité des muqueuses, il n'était évidemment pas question d'utiliser les classiques aseptisants externes utilisés pour soigner les blessures. Ainsi, à la fin des années 90, les premières recherches se sont focalisées sur un spermicide, utilisé depuis quarante ans comme contraceptif, le **Nonoxynol 9** (N-9). On a effectivement constaté que ce produit détruisait le virus du sida in vitro. Des essais ont donc été lancés, tous sur le même produit, dans une multitude de pays. Mais les résultats des essais cliniques se sont avérés décevants sinon dangereux : surdosé le N-9 est irritant pour la muqueuse vaginale et accroît le risque de transmission, tandis que sous-dosé, il est inactif contre le virus.

Mais pour être utilisable, un microbicide doit aussi être abordable. On estime qu'un coût de 25 à 50 centimes par application serait un prix convenable. Dès lors, certaines solutions évoquées deviennent caduques. De plus, il faut être capable de produire beaucoup, 5 000 tonnes de protéines sont nécessaires pour fabriquer des doses pour dix millions femmes par semaine. Des investissements lourds sont donc à envisager avant de pouvoir dispenser un produit. Autant viser des procédés peu coûteux. À moins d'être ingénieux. La dernière idée en train de progresser en la matière est de concevoir une bactérie génétiquement modifiée afin qu'elle produise la substance efficace. L'avantage certain serait de ne nécessiter que des applications peu fréquentes pour un effet prolongé. Le principal problème que cette méthode soulève est l'acceptabilité d'un tel produit, une bactérie génétiquement modifiée dans nos mondes sévèrement critiques sur l'utilisation des OGM.

4 rôle du traitement antirétroviral sur le potentiel infectieux des séropositifs

La transmission du VIH nécessite-t-elle une quantité de virus minimale pour avoir lieu ? Autrement dit, y a-t-il un seuil de charge virale dans le sperme ou dans les sécrétions vaginales ou anales en dessous duquel la transmission du virus ne peut se réaliser ? Posée ainsi, cette question ne peut pratiquement pas trouver de solution. En effet, il n'est pas possible de monter une expérimentation capable de démontrer le risque zéro. Tout essai tendant à répondre directement à ces questions se heurtera toujours à ses propres limites de durée ou de fiabilité de la démonstration (*voir encadré combien de participants faut-il dans un essai ? p.172*).

Pourtant, après bon nombre d'années passées à prendre un traitement avec succès, une personne séropositive dont la charge virale dans le sang est indétectable, a beaucoup moins de virus circulant et probablement beaucoup moins de risque de contaminer une autre. Cette hypothèse a été avancée (*Bulletin des médecins suisses du 30 janvier 2008*) par la Commission fédérale suisse pour les problèmes liés au sida (CFS). En effet, la conclusion publiée par la commission est la suivante :

« Une personne séropositive suivant un traitement antirétroviral avec une virémie entièrement supprimée (condition désignée par « TAR efficace » ci-après) ne transmet pas le VIH par voie sexuelle, c'est-à-dire qu'elle ne transmet pas le virus par le biais de contacts sexuels. Cette affirmation reste valable à condition que :

- < la personne séropositive applique le traitement antirétroviral à la lettre et soit suivie par un médecin traitant ;*
- < la charge virale (CV) se situe en dessous du seuil de détection depuis au moins six mois (autrement dit : la virémie doit être supprimée depuis au moins six mois) ;*
- < la personne séropositive ne soit atteinte d'aucune autre infection sexuellement transmissible (IST).*

La CFS est consciente que d'un point de vue strictement scientifique, les éléments médicaux et biologiques disponibles à l'heure actuelle ne prouvent pas qu'un TAR efficace empêche toute infection au VIH (en effet, il n'est pas possible de prouver la non survenance d'un événement certes improbable, mais théoriquement envisageable). »

La CFS s'est basée sur les résultats d'un certain nombre d'études publiées ayant observé une très forte différence de nombre de contaminations entre les personnes suivant un traitement efficace et celles qui ne prenaient pas de traitement. Mais ces études n'avaient pas pour objectif de démontrer cette différence. D'autre part, bon nombre de résultats de recherche ont montré qu'il existait une certaine instabilité de la charge virale, très dépendante des événements cliniques détectables ou non qui

interviennent dans la vie de toute personne séropositive. D'autres recherches ont également montré que la relation entre charge virale dans le sang et dans le sperme, les sécrétions vaginales ou rectales est difficile à établir.

Efficace, efficient, effectif ?

Face au développement incessant de l'épidémie de sida, de nombreuses initiatives ont vu le jour pour tenter de casser l'inexorable flot de nouvelles contaminations. Malgré la bonne volonté certaine, force est de constater que le résultat n'a pas toujours été à la hauteur des attentes. Comme, de plus, les moyens dont on dispose sont souvent limités, il devient essentiel de savoir évaluer les interventions de manière objective afin de promouvoir les actions qui marchent et d'abandonner celles qui n'aboutissent pas ou qui demandent trop de ressources pour trop peu de résultat. Les paramètres clés de cette évaluation sont l'efficacité, l'efficience et l'effectivité.

L'efficacité, c'est la capacité de produire le meilleur résultat avec une intervention définie dans les conditions d'un modèle. C'est ce que l'on évalue avec un essai clinique, par exemple, lorsque l'on veut savoir si la circoncision est une intervention capable de réduire la transmission du VIH. Une telle recherche va analyser combien de cas de transmission seront avérés dans un groupe d'hommes séronégatifs au départ que l'on circonçoit, comparé à un groupe similaires mais non circoncis. Si les effectifs sont bien calculés, au bout du compte on obtient une mesure de l'efficacité de l'intervention. Cela correspond en fait à une évaluation du risque de transmission pour un événement, un rapport sexuel potentiellement contaminant.

Mais qu'est ce que cela signifie en matière de réduction de la transmission dans la population ? La mesure de l'efficacité ne le dit pas. En effet, l'intervention est-elle effective ? Autrement dit, le résultat escompté, la réduction de la transmission du VIH dans la population est-il toujours vrai ? Pour la circoncision, on sait que la réponse est non : elle ne réduit la transmission que chez les hommes circoncis, après guérison, dans le cas d'un contact sexuel homme / femme, pénis / vagin, ce qui a été testé et elle ne protège pas individuellement les femmes. L'intervention n'est donc que partiellement effective. **L'effectivité** mesure donc la capacité de réalisation réelle des objectifs d'une intervention.

Cela étant, lorsqu'on intervient pour de bon sur une population avec un objectif fixé, il peut se produire des événements imprévus, des réactions induites par l'intervention qui n'auraient pas existé sans elle. Ainsi, pour la circoncision, les personnes peuvent éventuellement se sentir moins vulnérables et adopter des comportements plus à risque. Une intervention peut aussi avoir des effets indirects, sur des personnes qui ne la subissent pas mais dont le comportement en est influencé. Dans notre exemple, les filles peuvent se sentir rassurées par les garçons circoncis sans pour autant connaître leur statut. Mais il peut aussi s'agir d'impératifs économiques qui limitent l'accès des personnes à l'intervention ou le déploiement des moyens nécessaires à la pleine réalisation de l'objectif attendu. C'est aussi pour cela qu'une intervention efficace, au niveau individuel, doit être évaluée dans les conditions réelles sur une large population afin qu'on en connaisse les effets sur cette population. C'est ce qu'exprime l'**efficience**, une mesure de la réalité du terrain et de son maintien dans le temps. Pour comprendre les résultats des recherches en prévention, il convient surtout d'avoir présent à l'esprit les objectifs de ces recherches. Ainsi, mesurer l'efficacité d'un dispositif ne donne qu'une idée vague des effets qu'il peut produire sur une population. À l'inverse, l'évaluation d'une intervention collective, une campagne de prévention par exemple, renseigne bien sur l'intérêt qu'elle a en santé publique mais ne donne que très peu d'information sur le bénéfice qu'un individu peut en tirer.

Compte tenu des enjeux que cette controverse soulève pour établir un message clair de prévention, la commission suisse a choisi de préciser : « *Le message selon lequel « les personnes séropositives suivant un TAR efficace ne transmettent pas le VIH par voie sexuelle » ne modifie en rien la stratégie de prévention appliquée en Suisse. En effet, à l'exception des couples fidèles pour lesquels la séropositivité et l'efficacité du traitement sont établies, les mesures de protection usuelles sont à respecter en tout temps.* ».

Malgré les controverses, la déclaration des Suisses sur le rôle préventif du traitement a eu le mérite de soulever cette question et de focaliser l'intérêt de chercheurs de différentes disciplines sur ce sujet. Des épidémiologistes ont ainsi modélisé l'hypothèse d'une éradication du sida en quelques dizaines d'années si on était capable de mettre tous les séropositifs sous traitement. L'intérêt de commencer un traitement plus tôt avec une visée préventive a été relancé de même que celui de son usage pour réduire la transmission en primo-infection. Des études pour répondre à ces questions voient le jour. Bien qu'on soit encore loin de posséder toutes les réponses, il est une victoire que cet usage des traitements a déjà permis de remporter : se savoir moins contaminant lorsque la charge virale est contrôlée et faible est un soulagement moral sans comparaison pour toutes les personnes séropositives.

5 recherche vaccinale

Depuis le début de l'épidémie, à peine a-t-on compris qu'il s'agissait d'une maladie infectieuse, des équipes de recherche ont tenté de fabriquer un vaccin contre le virus de l'immunodéficience humaine. En vain, pourrait-on dire plus de vingt cinq ans plus tard face au constat des résultats plutôt négatifs de ces recherches. Cependant les moyens et l'intensité de ces travaux ne faiblissent pas. Comment l'expliquer ?

Le principal intérêt de mener une recherche vaccinale, c'est que le sida est une maladie mortelle. De telles recherches existent parfois depuis bien plus longtemps pour d'autres pathologies faisant de nombreuses victimes comme le paludisme ou la tuberculose. Mais plus encore, ces maladies touchent principalement des pays pauvres et très peuplés, des pays du Sud, où une solution économique, utilisable sur une large échelle et ne nécessitant que peu d'infrastructures comme la vaccination est indispensable pour arriver à un réel contrôle de l'épidémie au niveau mondial.

Mais quel vaccin faut-il pour y arriver ? Au départ, on a bien entendu imaginé pouvoir fabriquer un **vaccin stérilisant**, c'est-à-dire capable de développer une réponse des défenses immunitaires de telle sorte qu'elles soient à même d'éliminer efficacement toute trace de l'agent pathogène visé, le VIH, dès qu'il se présenterait. En effet, il existe des vaccins qui possèdent cette caractéristique, comme celui contre la fièvre jaune, de

très bonne réputation parce que très efficace et sans danger. Mais les premières tentatives sur le VIH se sont heurtées à des échecs. Parallèlement, la progression des connaissances sur le virus, notamment sur sa très grande variabilité, ont entamé la confiance des chercheurs dans la réussite de cette quête et les ambitions revues à la baisse. Disposer d'un vaccin capable de stimuler une réponse qui aide au contrôle de la maladie serait déjà d'un grand secours. Un tel vaccin ne permettrait certes pas l'élimination du virus mais rendrait ses effets plus inoffensifs.

Quels sont les arguments plaidant pour ou contre la faisabilité d'un vaccin ?

Depuis le début de l'épidémie, on a recensé diverses situations dans lesquelles des personnes exposées ne sont pas contaminées, notamment lors d'expositions multiples et fréquentes. On connaît aussi la situation de personnes contaminées par le VIH qui sont capables de contrôler l'infection sans aide. Qualifiés de HIV-controllers ou de asymptomatiques à long terme (*voir histoire naturelle p.88*), ils présentent le plus souvent des caractéristiques de l'immunité non altérée. Cependant, les études montrent qu'il ne s'agit pas forcément de réponses acquises mais aussi de caractères génétiques spécifiques. Autrement dit, leur système immunitaire posséderait des particularités génétiques favorisant la constitution de réactions immunes plus efficaces contre le VIH. Savoir si on peut stimuler chez les autres personnes des réponses similaires fait partie des thèmes de la recherche vaccinale. Plus en défaveur de la faisabilité d'un vaccin, on peut constater qu'il y a toujours des personnes capables de guérir sans aide des maladies pour lesquelles on possède un vaccin alors qu'on ne connaît jusque là aucune guérison du sida. La transcription inverse et l'intégration de la copie du génome viral jouent ici très probablement un rôle clé. Mais l'obstacle majeur semble être la très grande variabilité génétique du virus. En effet, une simple comparaison sans plus de valeur que statistique montre que la réplication du VIH chez une personne en un jour (*voir une cible fortement mutante p.128*) génère autant de variants que celle du virus influenza, virus de la grippe, sur toute la planète en un siècle. Cette variabilité du virus influenza pour lequel il existe un vaccin, nous contraint à fabriquer tous les ans un nouveau vaccin spécifique.

D'ordinaire, les meilleurs résultats de vaccins, comme celui contre la fièvre jaune, déjà mentionné, sont obtenus en cultivant l'agent infectieux vivant de sorte à le rendre de moins en moins virulent. Ainsi atténué et après s'être assuré qu'il l'était suffisamment pour rester inoffensif, il est injecté chez les personnes à vacciner afin de provoquer chez elles la construction de réponses anticorps et lymphocytes T basées sur les **épitopes** (*voir reconnaître l'invasisseur, l'anticorps p.45 et les lymphocytes T p.54*) de cet agent infectieux. Cela rend le système immunitaire compétent contre l'agent dangereux, non atténué, car ces épitopes, le plus souvent les protéines d'enveloppe ou de structure, sont demeurés inchangés.

Cette technique a montré son efficacité sur le virus siv, l'équivalent du VIH chez le singe. Elle a permis de protéger efficacement des macaques en laboratoire. Alors pourquoi ne pas l'utiliser chez l'humain ? Parce que le VIH est un rétrovirus. Cela rend l'opération dangereuse car personne ne peut prédire ce que l'agent atténué lui-même peut induire au contact de virus sauvages susceptibles d'infecter une personne. L'expérience n'a jusque là pas été tentée. On lui a préféré des solutions plus « soft ».

Les principales recherches étudient la possibilité de synthétiser l'agent à utiliser à partir de virus connus et inoffensifs pour les humains auxquels on greffe des parties de VIH, protéines et gènes. D'autres techniques utilisent des assemblages de protéines, facilement assimilables, auxquelles on adjoint également divers extraits du VIH susceptibles là aussi de servir d'épitopes pour stimuler des réponses immunitaires.

A l'heure actuelle, les chercheurs peinent encore à trouver la combinaison vaccinale capable d'induire des réponses efficaces alors que, malgré les avancées cliniques, l'impératif premier persiste : la maladie continue ses ravages principalement dans les pays pauvres. Chercheurs et bailleurs de fonds ont scellé des alliances et constitué des consortiums afin de renforcer les échanges de résultats et de construire des projets communs. Grâce à ces structures, le travail collectif a permis de poser des bases nouvelles, d'envisager de repenser les questions autrement. Cela a aussi permis de reprendre la recherche fondamentale pour étudier ce à côté de quoi on a pu passer en renforçant les connaissances dans les zones d'ombre de la physiopathologie du virus autant que dans les mécanismes peu connus de l'immunité, notamment de l'immunité innée.

En vingt cinq ans, la recherche vaccinale, partant d'un défi insurmontable au moment de l'arrivée du sida, a énormément fait progresser la science. Aujourd'hui, le chemin parcouru nous semble considérable. Pour autant, il semble encore difficile de savoir quelle part du chemin reste à parcourir et donc, assez hasardeux de dire à quoi et quand la recherche vaccinale contre le VIH aboutira.