

information = pouvoir

information = pouvoir

SIDA, DES BASES POUR COMPRENDRE 2010



SIDA, DES BASES POUR COMPRENDRE

Information=pouvoir est une collection unique qui rassemble et actualise l'expertise des militantEs d'Act Up-Paris. Depuis maintenant 20 ans, Act Up-Paris veille à défendre équitablement toutes les populations touchées par le sida. En France, chaque année, des milliers de personnes découvrent leur séropositivité, malgré les messages de prévention largement diffusés. Act Up-Paris porte sur la place publique une information sans concession, qui permet la meilleure autonomie de décision du public concerné. Le numéro **1** (SIDA, UN GLOSSAIRE) est disponible à Act Up-Paris. Les **2** (DES BASES POUR COMPRENDRE) et **3** (GUIDE DES DROITS SOCIAUX) sont diffusés en librairie par les éditions La Découverte, qui assurent ainsi un accès élargi à des ouvrages indispensables. SIDA, DES BASES POUR COMPRENDRE donne une lisibilité exceptionnelle aux phénomènes biologiques complexes en jeu dans la maladie. En particulier, 58 illustrations inédites et novatrices permettent de visualiser clairement l'essentiel.

Ce Guide est réalisé par les militantEs d'Act Up-Paris. Il est tiré à 15 000 exemplaires. Il ne peut être vendu. La reproduction des articles est autorisée à condition d'en citer la source : SIDA, DES BASES POUR COMPRENDRE, d'Act Up-Paris

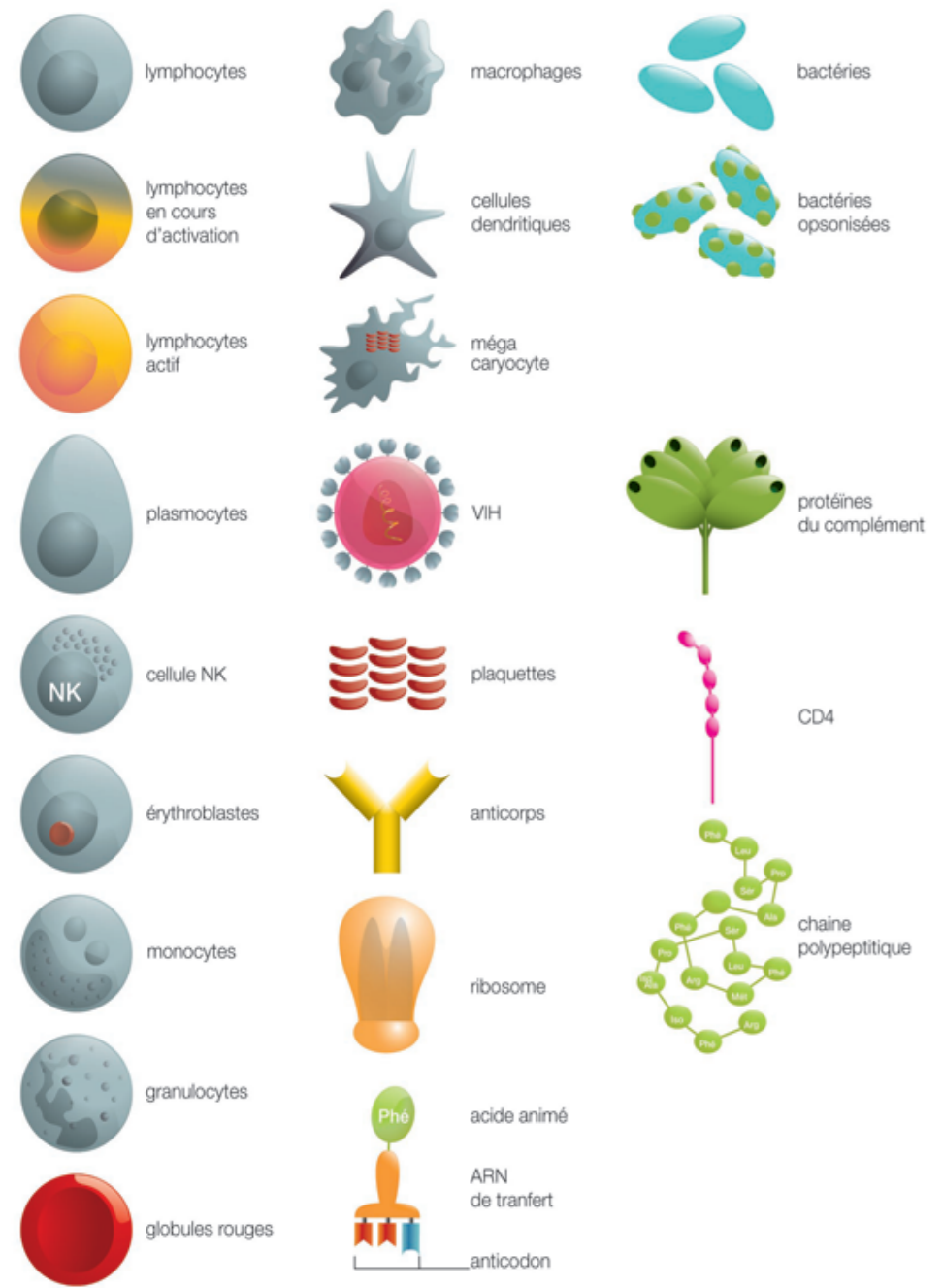


Act Up-Paris est une association issue de la communauté homosexuelle, veillant à défendre équitablement toutes les populations touchées par le sida. Act Up-Paris n'est pas une association caritative, mais une association de personnes concernées par le VIH qui, au delà de leur tragédie personnelle, voient dans le sida avant tout une question politique. Act Up-Paris porte sur la place publique un discours et des exigences de personnes atteintes. Ce discours est complémentaire et parfois contraire à celui des médecins, des pouvoirs publics ou des laboratoires pharmaceutiques. Act Up-Paris a aussi pour mission d'informer les malades sur les traitements disponibles, afin qu'ils, elles, participent en connaissance de cause à la décision thérapeutique. **Parce que l'information est un pouvoir.**

Act Up-Paris a été créé en 1989 par Didier Lestrade, Pascal Loubet et Luc Coulavin. Depuis 20 ans maintenant notre association a contribué à changer radicalement le cours de l'épidémie de sida : en devenant un vrai outil de pression activiste, en faisant évoluer le discours sur la maladie, en révélant et combattant toute forme de discrimination envers les personnes touchées et leur entourage. Depuis 1995, nous avons été au premier rang des associations de lutte contre le sida pour que certains antirétroviraux soient délivrés à un grand nombre de malades avant leur commercialisation effective. Résultat de ce harcèlement constant : la France est le pays européen où les nouvelles molécules et les trithérapies sont le plus largement accessibles. Plus de 110 000 personnes suivent un traitement antirétroviral.

Mais tout n'est pas réglé. D'autres médicaments sont en cours de développement car des échecs thérapeutiques continuent à se produire : près de 8 % des personnes traitées ne répondent pas aux trithérapies réputées les plus efficaces. Nous devons continuer notre pression pour que les recherches de nouveaux médicaments se poursuivent, mais dans le respect des règles éthiques établies. Nous devons développer l'information sur ces nouveaux traitements auprès des personnes atteintes. Nous devons nous battre pour que la co-infection VIH/hépatite soit prise en compte par tous les acteurs de la lutte contre le sida. **Nous avons besoin de votre aide.**

Téléphonez-nous pour connaître les horaires de nos **groupes de travail** ou venez à nos **réunions tous les jeudis soirs, 19h00, à l'Ecole des Beaux Arts, 14 rue Bonaparte, Paris VI**. Pour nous contacter **par mail**, faites précéder [actupparis.org] du nom lié au sujet de votre envoi parmi la liste ci-après : accueil • actup • actupinfos • administration • coinfection • communication • coordination-ds • comptabilite • diffusion • drogues • droits • etrangers • events • femmes • financement • gap • groupcomm • homophobie • international • jeunes • medias • permanence • plaidoyersud • prevention • prison • prostitution • publications • reactup • revuedeprime • secretariat • sidablaba • stands • traitements • web



① **SIDA, UN GLOSSAIRE**

a pour but de mieux comprendre les termes médicaux, d'interpréter son bilan sanguin, de participer plus activement au dialogue avec son médecin. La cinquième édition est parue en décembre 2009.

② **SIDA, DES BASES POUR COMPRENDRE**

explique toutes les bases de la science aux personnes qui veulent comprendre la recherche scientifique de la lutte contre le sida. La première édition est parue en mars 2010.

③ **SIDA, LE GUIDE DES DROITS SOCIAUX**

présente une information claire et précise de tous les droits auxquels peuvent prétendre les personnes séropositives. La troisième édition est parue en avril 2010.

Depuis sa création, Act Up-Paris revendique l'accès à l'information.

Être informé n'est pas un devoir, mais la possibilité d'agir sur le cours des choses. Pour permettre à chacunE de lutter efficacement contre le sida et de puiser aux meilleures sources l'information dont il/elle a besoin, nous éditons :

Action bulletin d'information sur les enjeux de la lutte contre le sida.

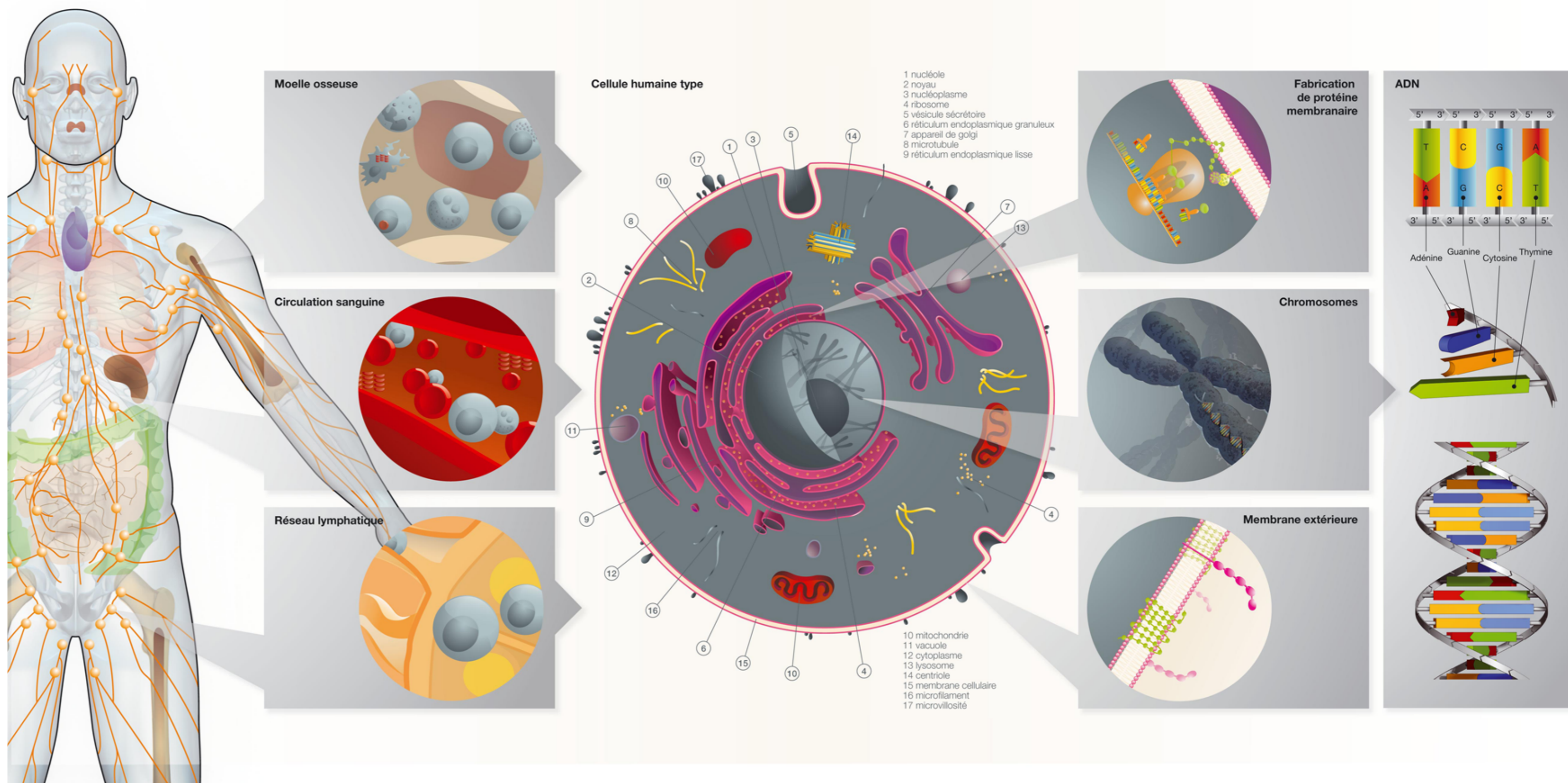
Abonnement : 5 numéros par an - 8 euros ou 18 euros (soutien).

Protocoles bulletin d'information thérapeutique sur l'actualité médicale et scientifique, les traitements contre le VIH et contre les hépatites virales et les essais cliniques.

Abonnement : 5 numéros par an - 8 euros.

Pour toutes questions concernant les abonnements ou la diffusion des guides, contactez Rose Rachel Rebelle : diffusion@actupparis.org - 01 49 29 44 78

www.actupparis.org retrouvez toutes nos publications, les comptes-rendus de nos Réunions Publiques d'Information (RéPI), nos communiqués et dossiers de presse, etc.



**information
= pouvoir**

2
SIDA, DES BASES POUR COMPRENDRE

des bases pour comprendre

table des matières exhaustive p. 197 selon la mise en ligne
www.actupparis.org

- 1.1 concepts
- 1.2 machinerie cellulaire
- 1.3 le génome
- 1.4 la transcription
- 1.5 la traduction

biologie

- 2.1 les organes du système immunitaire
- 2.2 origines et cellules souches
- 2.3 immunité innée
- 2.4 immunité acquise ou adaptative
- 2.5 entre inné et acquis

le système immunitaire

- 3.1 le virus de l'immunodéficience humaine
- 3.2 mécanisme de la maladie
- 3.3 les antirétroviraux

l'infection à VIH

- 4.1 parcours du médicament
- 4.2 résistances du virus
- 4.3 origine et histoire

outils supplémentaires

- 5.1 dépistage et diagnostic
- 5.2 transmission sexuelle du VIH
- 5.3 antirétroviraux pour la prévention

prévention de la transmission du VIH

- 6.1 comprendre les essais cliniques
- 6.2 participer à un essai clinique
- 6.3 le consentement éclairé
- 6.4 quand un essai s'arrête
- 6.5 autres moyens d'accéder à de nouveaux traitements
- 6.6 quelles questions dois-je me poser ?
- 6.7 comment un essai clinique voit-il le jour ?

la recherche clinique

préface

Militer pour une cause, c'est en connaître les fondements. Ce savoir de base sous-tend toutes les actions et légitime les prises de positions. Pour quiconque s'engage dans la lutte contre le VIH, l'apprentissage des principaux mécanismes de la biologie du virus est une priorité. Impossible de savoir ce qui se cache derrière les concepts de charge virale ou de taux de lymphocytes T CD4 sans une connaissance a minima de l'infection au VIH. Comment comprendre les mécanismes d'action des diverses classes d'antirétroviraux sans avoir en tête le cycle de réplication du virus ?

C'est donc un devoir d'information et de formation qu'ont les associations à l'encontre de leurs militants. Je dois dire qu'en la matière, les associations de lutte contre le VIH/sida, à l'image d'Act Up, n'ont jamais failli. Je côtoie le milieu associatif depuis de très nombreuses années et pourtant, il n'est pas rare que je sois encore impressionnée par l'étendue des connaissances scientifiques de militants qui évoquent aussi bien les recherches très fondamentales sur de nouvelles cibles thérapeutiques, que les essais en cours sur les microbicides ou les difficultés scientifiques que nous rencontrons dans l'éradication du virus et la mise au point d'un vaccin efficace.

Mieux encore, loin de se cantonner à un rôle social ou politique, les associations de lutte contre le VIH/sida sont devenues au fil des années de véritables acteurs de la recherche. Aujourd'hui, le monde associatif participe aux commissions d'évaluation des projets de recherche ainsi qu'à l'orientation des programmes scientifiques sur le VIH/sida. Par exemple, c'est à l'initiative des associations, soutenues par la communauté scientifique, que des protocoles de recherche biomédicale sur l'utilisation des tests rapides de dépistage du VIH ont récemment été mis en place.

En regroupant dans cet ouvrage l'ensemble des cours destinés à la formation de ses nouveaux militants, Act Up perpétue le dialogue indispensable et extrêmement constructif qui s'est installé dès la découverte du virus entre la communauté scientifique et les patients infectés par le VIH, puis les associations qui les représentent. Ces nouveaux arrivants, qui rejoignent le milieu associatif dans le combat qu'il mène depuis 20 ans pour la défense des droits des personnes séropositives, y trouveront une mine d'informations nécessaires à la compréhension non seulement l'infection au VIH et de sa biologie, mais aussi du travail que mènent les chercheurs et les cliniciens. Au-delà du cercle des militants, ce document d'information aussi complet que pédagogique peut s'adresser à tous ceux qui veulent en savoir plus sur la biologie du VIH.

Françoise Barré-Sinoussi – prix Nobel de médecine 2008

biologie

un outil pour comprendre

La biologie est la science qui étudie le vivant. Elle est donc à l'origine de bien des recherches et des découvertes qui ont alimenté la médecine comme, réciproquement, cette dernière alimente la biologie en questionnements et en nouveaux sujets de recherche. Très vite, on se dit que la médecine interfère surtout avec la biologie pour ce qui est de l'étude du corps humain. C'est évident, mais ce n'est pas suffisant. Ce serait oublier un peu vite que notre corps est en interaction avec le monde qui nous entoure. Il est sans cesse assailli par des microbes, des bactéries et des parasites divers et bien entendu des virus. De même, les études pré-cliniques de médicaments sur des animaux exigent une connaissance de la biologie animale. Tout ceci pour en arriver à une constatation simple : **les bases des bases pour comprendre, c'est un minimum de biologie.** Les quelques concepts de biologie contenus dans ce chapitre devraient permettre à celles et ceux dont les études sont un peu loin de trouver les repères nécessaires pour comprendre plus facilement les chapitres suivants de ce guide qui vous feront plonger au cœur du vivant, la cellule.

La cellule, c'est l'unité de base du vivant. Autrement dit, tout être vivant est constitué d'au moins une cellule. En quelques milliard d'années, l'évolution du monde vivant a conduit des cellules à se regrouper, à se répartir les tâches et à se spécialiser, en réalisant ainsi des regroupements de plus en plus complexes. Ce sont eux qui constituent les plantes, les animaux et, bien entendu, l'être humain.

C'est en 1838 par Matthias Schleiden et Theodor Schwann que va être énoncée la première fois la notion de cellules vivantes. Leurs observations du matériel vivant les conduit à affirmer que « tous les organismes sont faits de petites unités : les cellules ».

C'est la base de la théorie cellulaire. Elle peut s'énoncer de la manière suivante :

- < La cellule est l'unité de base du vivant, tous les êtres vivants sont faits de cellules.
- < Toute cellule provient d'une autre cellule : c'est le principe de la **division cellulaire**.
- < La cellule est individuelle en ce qu'elle est délimitée physiquement par une **membrane** qui règle les échanges entre la cellule et son environnement.
- < La cellule renferme toute l'information nécessaire à son fonctionnement et à sa reproduction : son **génome**.

Ces quatre points peuvent être résumés comme suit : La cellule est l'unité structurale, fonctionnelle et reproductrice constituant tout ou partie d'un être vivant, végétal ou animal. Mais il faut aussi préciser, pour être rigoureux, que les virus, bactéries et parasites ne sont constitués que d'une partie, essentielle certes, des éléments constitutifs des cellules.

L'association de cellules constituant un être vivant multicellulaire ne change rien au principe de cette unité fondamentale mais elle se traduit par une organisation des cellules constitutives réglée par des échanges de coopération entre elles. La caractéristique des êtres multicellulaires est aussi de posséder des regroupements de cellules formant des **tissus** qui se spécialisent pour la réalisation de fonctions précises : les **organes**. Malgré cela, toutes les cellules d'un être vivant possèdent le même génome et sont issues d'une cellule unique par division cellulaire. C'est une graine chez les plantes, un œuf pour les poissons ou les oiseaux ou la fusion du spermatozoïde et de l'ovule dans le cas des mammifères et de l'être humain.

C'est pourquoi, le minimum indispensable pour comprendre les aspects scientifiques de la médecine que nous aborderons ensuite, c'est de comprendre le fonctionnement de la cellule. Cette partie sur la biologie offre toutes les bases minimales nécessaires pour comprendre les autres parties de ce guide et fournit des définitions très utiles pour comprendre beaucoup de choses dans la littérature médicale sur le VIH/sida et les hépatites.

quelques concepts

Une cellule est une usine chimique de très grande précision dont l'objectif est, en dehors de toute considération métaphysique, de se reproduire. L'être unicellulaire se reproduit en passant son temps à élaborer une copie de lui-même. L'être multicellulaire fabrique, quant à lui, une cellule unique qui sera à la base d'un être nouveau. À partir d'un certain stade d'évolution, il possède aussi la particularité de la reproduction sexuée, c'est-à-dire qu'il s'organise pour mélanger la moitié du génome des cellules de deux êtres afin de constituer le génome du nouveau-né. L'intérêt ? Générer plus facilement de la diversité et donc de l'adaptation. Mais ceci est une autre histoire, celle de l'évolution des espèces et de la génétique.

Précisons d'abord quelques rudiments de chimie organique. La matière qui constitue le vivant fait appel avant tout à quelques éléments simples : l'oxygène et l'hydrogène qui composent l'eau, l'azote que l'on trouve majoritairement dans l'air et le carbone. En quantité infiniment plus faible, les molécules du vivant intègrent aussi du sodium, du potassium, du calcium, du phosphore voire du chlore ou du soufre ainsi que des métaux comme le fer, l'aluminium, le zinc, le cuivre et quelques autres. Les molécules qui composent la matière vivante sont en nombre limitées. Cette limite est déterminée par le fonctionnement du vivant lui-même, les schémas de fabrication ne prévoient l'emploi que de cinq nucléotides et de vingt acides aminés.

Soyons plus précis :

< Les **nucléotides** sont les lettres de l'alphabet génomique. Le génome est comme un plan universel de fabrication et de fonctionnement de la cellule. Il est constitué comme un livre ou, si vous préférez, comme un mode d'emploi. Ainsi, on pourrait dire que c'est du texte. Sauf qu'il est écrit avec un nombre limité de lettres, quatre au total. Ce texte existe sous deux formes, l'ADN écrit avec les quatre lettres que sont A, G, T et C et l'ARN composé à partir de quatre lettres, A, G, U et C où le U a simplement remplacé le T. Dans l'écriture, chaque groupe de trois caractères ou triplet code pour un acide aminé.

< Les **acides aminés** sont les briques dont sont constituées les protéines, qui sont elles-mêmes les constituants des cellules. On peut comparer cela à un jeu de construction pour les enfants genre meccano : avec un nombre assez limité de pièces on peut construire toutes sortes de choses très différentes et variées. Bien que l'on puisse rencontrer dans la nature une bonne centaine d'acides aminés, le monde du vivant n'en utilise que 20.

Constituée à partir de ces matériaux, la cellule est organisée de manière à réaliser essentiellement **6 fonctions** :

- < procéder aux échanges avec l'extérieur pour absorber les éléments qui lui permettront de renouveler ses constituants et d'éliminer ses déchets.
- < produire de l'énergie pour faire fonctionner l'ensemble.
- < construire et entretenir ses constituants.
- < construire une copie d'elle-même dans le cas où elle se reproduit.
- < assurer ses fonctions et communiquer avec l'extérieur lorsqu'elle appartient à un être multicellulaire.
- < assurer la protection et l'intégrité de son patrimoine génétique.

Les plus petits êtres vivants ne comportent qu'une seule cellule. Ce sont par exemple les diatomées, ces sortes d'algues monocellulaires qui constituent l'essentiel du plancton des océans.

L'évolution du vivant a aussi donné corps à des êtres pluricellulaires. Ils sont malgré tout issus d'une cellule unique de départ, un œuf, qui, en se multipliant, produit un ensemble de cellules qui vont progressivement se différencier. Autrement dit, au fur et à mesure du développement de cet être, les cellules limitent leurs fonctions, se spécialisent, en n'utilisant qu'une partie sélectionnée des fonctions de leur génome. Pour autant, **toutes les cellules d'un être vivant possèdent le même génome.**

Ainsi, un être humain ne possède pas moins de soixante mille milliards de cellules. Elles se sont différenciées en 300 à 350 types de cellules différentes à partir de la cellule unique que forme la rencontre entre l'ovule et le spermatozoïde.

En outre, les cellules des organismes pluricellulaires possèdent un programme d'autodestruction, de mort cellulaire programmée appelée **apoptose**, dont la mise en œuvre aboutit à une destruction rationnelle de la cellule.

La machinerie cellulaire

12

On distingue deux types de cellules selon que leur génome est protégé par une membrane interne, le noyau, ou que ce génome est libre. Ce sont respectivement les cellules eucaryotes et procaryotes. Les êtres multicellulaires comme l'être humain sont constitués de cellules **eucaryotes**. L'intérieur de la membrane se nomme le **cytoplasme**. On y trouve le noyau qui contient le génome constitué d'ADN (Acide Désoxyribo Nucléique). À partir de ce génome, les schémas de fabrication des protéines sont copiés sous forme de brins d'ARN (Acide Ribo Nucléique) qui sortent du noyau. Le réticulum endoplasmique est le lieu où est fabriquée la majorité des protéines à partir du schéma fourni par l'ARN. Les machines de production sont elles aussi des protéines très complexes appelées ribosomes. Le fruit de leur production est ensuite transporté par d'autres protéines pour constituer les organes de la cellule, ou bien elles migrent dans l'**appareil de Golgi** où elles sont stockées ou transformées puis dans des vacuoles pour être extraites.

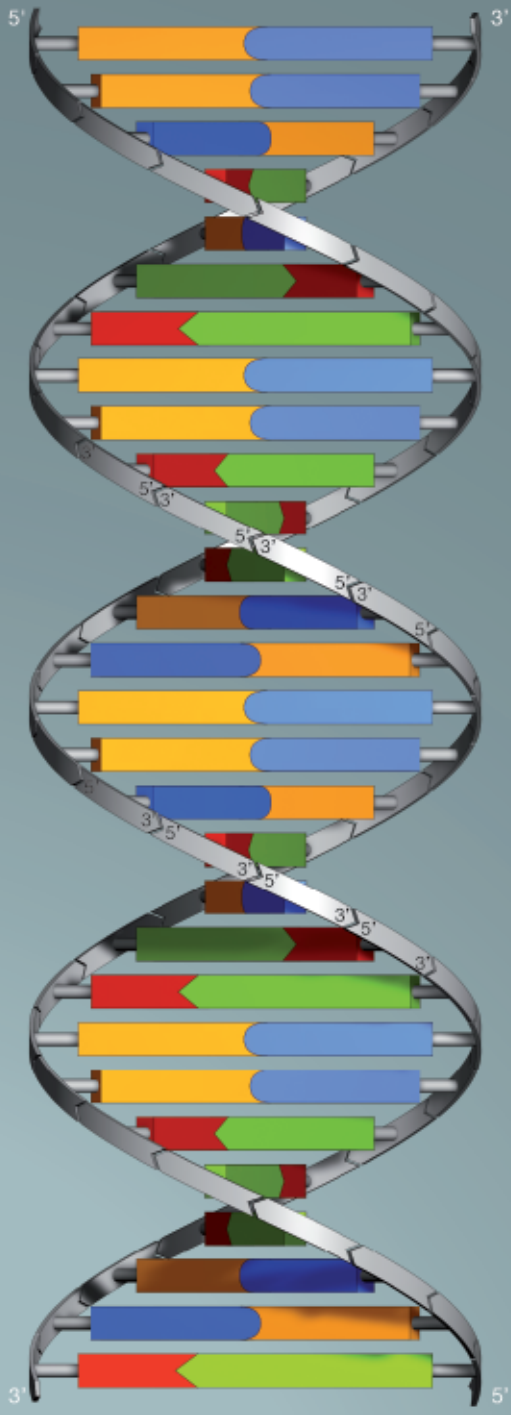
Toutes les membranes externes et internes sont de même nature. Elles sont constituées de protéines particulières, dites lipoprotéines, qui leur confèrent étanchéité et souplesse. Comme des gouttes d'huile à la surface de l'eau, les membranes peuvent fusionner et se diviser tout en maintenant séparés les espaces qu'elles délimitent. C'est ainsi que des **vacuoles** rejettent leur contenu à l'extérieur lorsque leur membrane fusionne avec la membrane extérieure, c'est l'excrétion. L'opération inverse se produit aussi, pour internaliser des éléments nutritifs, par exemple, lorsque la membrane extérieure forme une sorte de bulle intérieure qui se détache en formant une **vésicule**.

D'autres organes intérieurs de la cellule assurent les autres fonctions. Ainsi :

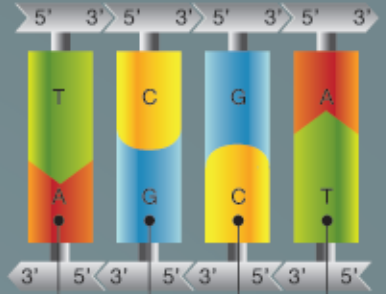
- < Les **mitochondries** fournissent l'énergie de la cellule. Cette énergie, de nature chimique, est produite, stockée et mise à disposition sous la forme d'une molécule hautement énergétique : l'ATP (Adénosine Tri Phosphate) dont la dégradation libère de l'énergie.
- < Les **centrioles** et les **microtubules** constituent la machinerie qui pilote mécaniquement la division cellulaire.

De nombreuses protéines constituent la structure, assurent le transport, permettent le renouvellement des constituants qui s'usent, l'élimination des composés usés ainsi que la transmission de signaux et la régulation des fonctions. Les protéines qui catalysent les réactions chimiques dans la cellule sont appelées des **enzymes**. D'autres protéines, fabriquées dans le réticulum endoplasmique, migrent jusqu'à la surface et constituent des organes de communication entre l'intérieur et l'extérieur.

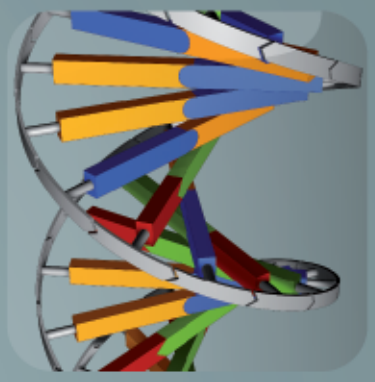
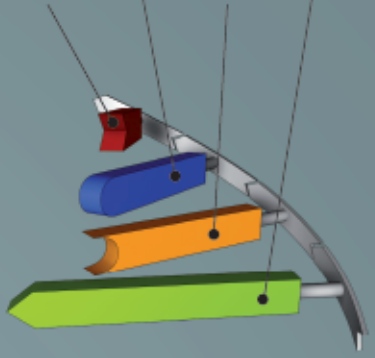
Le nombre de protéines différentes dans une cellule dépend de la taille du génome. Dans une cellule animale, elles se comptent par milliers.



les quatre bases de l'ADN
et leur complémentarité : A-T, C-G



Adénine Guanine Cytosine Thymin



le génome

1.3

Le génome est l'ensemble du matériel génétique d'un être vivant. Il est caractéristique de l'espèce à laquelle il appartient.

Son contenu constitue le **schéma de construction et de fonctionnement de la cellule**. Chez les êtres multicellulaires, toutes les cellules sont porteuses du même génome conservé dans le noyau de la cellule, ce qui explique les termes employés pour désigner ce qui s'y rapporte : nucléique, nucléoside, e0. Chez l'être humain, il se répartit en 46 « morceaux » appelés **chromosomes**. Ils existent tous en double exemplaire - l'un provenant du père, l'autre de la mère - et sont associés par paires.

fig. 1 Structure de l'ADN

Le génome est constitué d'**ADN** (Acide Désoxyribo Nucléique). Cette molécule chimique est la forme sous laquelle est écrit le message génétique. Elle se présente sous l'aspect d'un long ruban, un texte écrit à l'aide de quatre lettres : A, G, T et C. Plus exactement, les éléments de cette écriture sont quatre molécules chimiques appelées **Adénine, Guanine, Thymine et Cytosine**.

< Chaque molécule de base qui donne son nom à l'élément est associée à un sucre, le désoxyribose, formant ainsi un élément appelé **nucléoside**. Lorsqu'on lui ajoute des éléments de structure, des phosphates, ils devient un **nucléotide** et peut être assemblé aux autres, polymérisé, pour former une chaîne. Ce travail d'assemblage est effectué par une enzyme spécifique, la **polymérase**, et l'énergie nécessaire à cet assemblage est fournie par les phosphates associés aux nucléosides. En effet, cette énergie qui provient de molécules d'**ATP** est associée aux nucléosides par des enzymes spécifiques, les **protéines-kinases**, en une famille d'opérations appelées **phosphorylation**.

< La particularité intéressante des nucléosides, c'est de pouvoir aussi s'associer deux par deux. Ainsi, l'adénine s'associe toujours à la thymine (A - T) et la guanine à la cytosine (G - C). C'est en exploitant cette particularité que l'on peut copier le génome. De la même manière qu'en photographie traditionnelle, on peut obtenir une copie positive à partir du négatif, un brin d'ADN peut être **copié en un brin complémentaire**, A se trouvant toujours en face de T et G en face de C. C'est selon cette règle que la polymérase opère pour constituer le second brin de l'ADN.

< En effet, le génome de nos cellules se présente toujours sous la forme de double brin d'ADN. Lorsque la cellule procède à sa copie, les deux brins se séparent et la polymérase reconstruit le complément de chacun des brins. On obtient donc bien au final deux exemplaires du modèle initial. Outre cette facilité de copie, le double brin permet surtout

de garantir une conservation de l'information génétique puisqu'il est facile de réparer la moindre altération du message en se basant sur le brin resté intact. C'est d'ailleurs la fonction de toute une famille de protéines spécialisées qui oeuvrent en permanence dans le noyau au contact du génome pour en assurer l'intégrité.

Comment le schéma de fabrication contenu dans le génome de la cellule est-il mis en oeuvre ? C'est certainement l'opération du fonctionnement de la cellule la plus importante. Son déroulement peut se décrire en deux étapes, la **transcription** et la **traduction**, bien que la réalité soit sensiblement plus complexe notamment parce qu'elle s'accompagne de nombreux mécanismes annexes.

Fig. 2 Réplication de l'ADN

Sens de lecture et de copie.

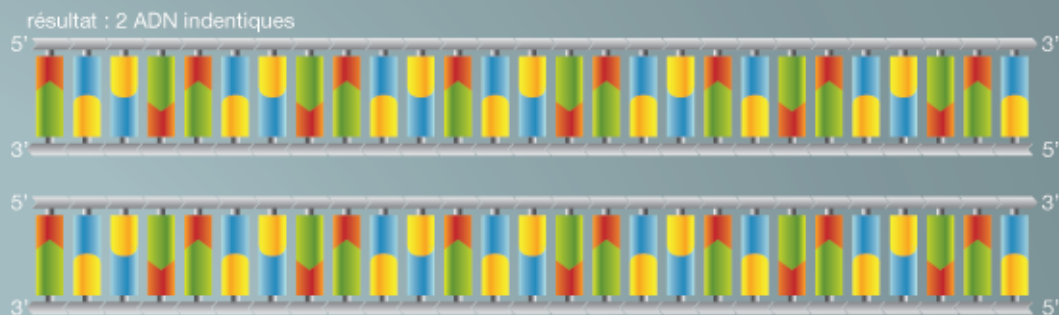
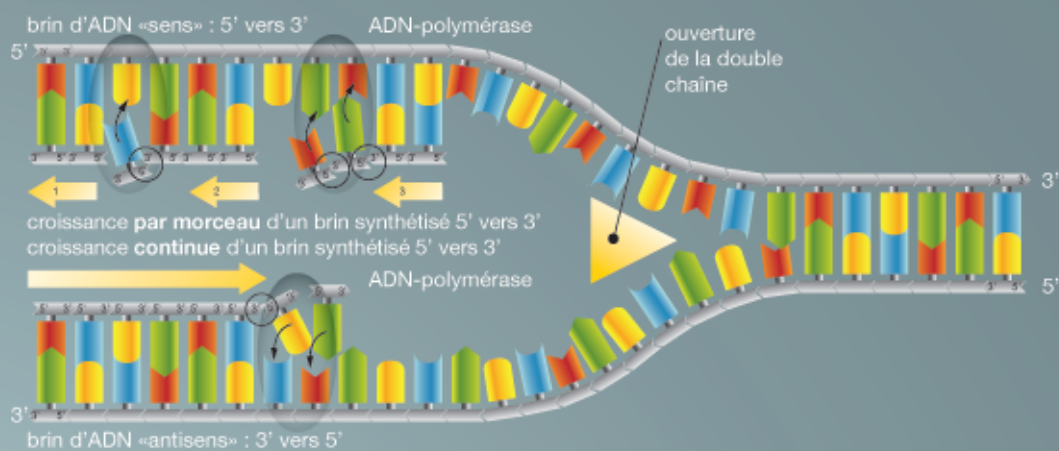
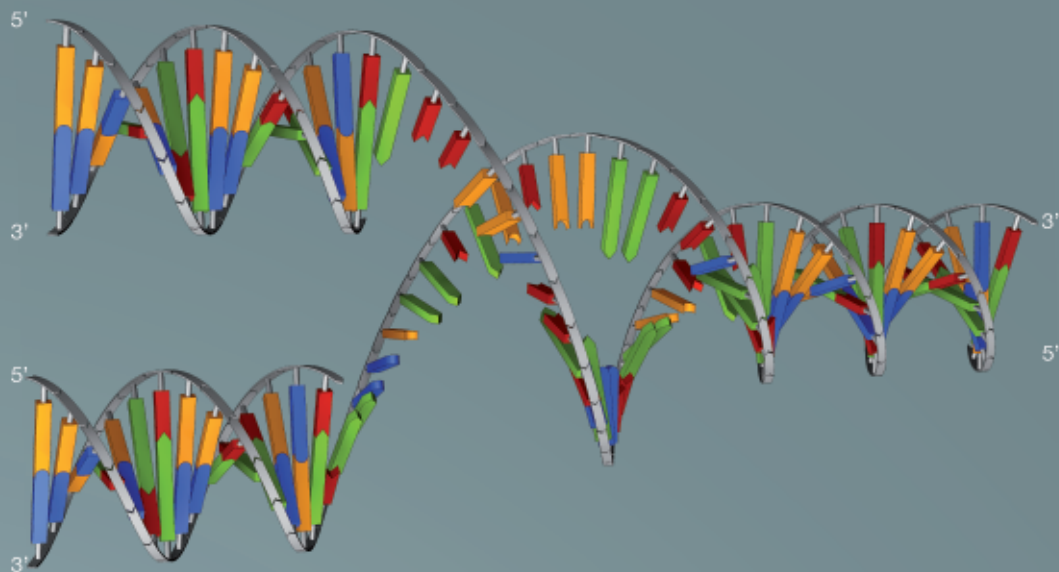
< La manière dont l'ADN ou l'ARN sont construits permet de repérer un sens de lecture. Les nucléotides qui forment la chaîne ont deux extrémités qui se rattachent à leurs voisins. Une de ces extrémités est située sur le sucre, ribose pour l'ARN et désoxyribose pour l'ADN. C'est l'extrémité dite 3'. L'autre extrémité est au bout du phosphate qui réalise la liaison. C'est l'extrémité 5'.

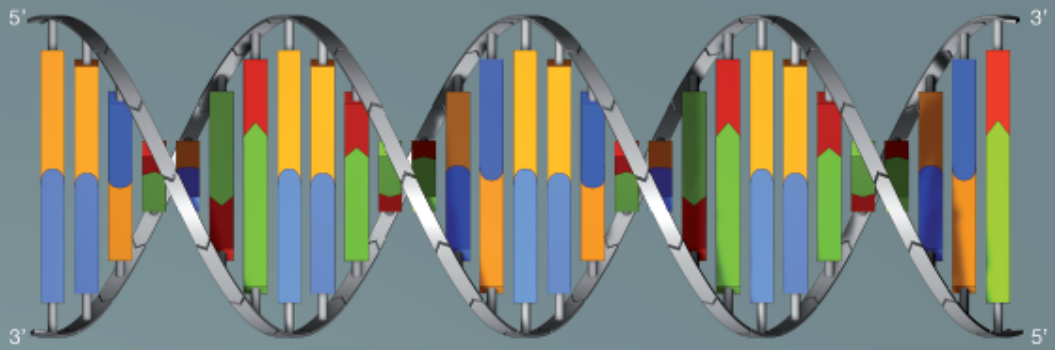
< Le sens de lecture de l'ADN comme de l'ARN est toujours le même : de 5' vers 3'. C'est le sens dans lequel les protéines sont synthétisées à partir du code génétique.

Repérer un gène au milieu d'un brin d'ADN ne pose pas le problème du sens de lecture puisqu'il suffit de repérer le segment précurseur auquel pourront se lier les enzymes responsables de la copie. Bien entendu, cela signifie que des gènes peuvent exister aussi bien d'un côté que de l'autre de l'ADN double brin. On distingue donc :

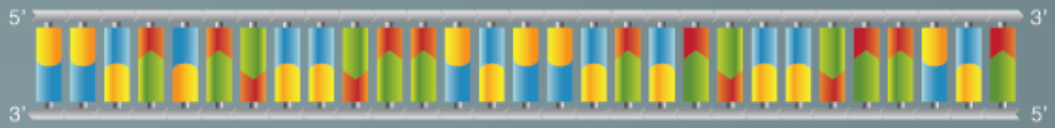
- Dans le sens de lecture 5' vers 3', le brin codant ou « sens » ;
- En face, donc dans le sens de lecture 3' vers 5', le brin qui sert de modèle pour la transcription ou « anti-sens ».

< Lorsqu'on copie l'ADN en ARN, on se sert du brin complémentaire de l'ADN, le brin « anti-sens », pour obtenir une copie identique au brin original, une copie en ARN « sens ». Ainsi, la copie se lit comme l'original, de 5' vers 3'.

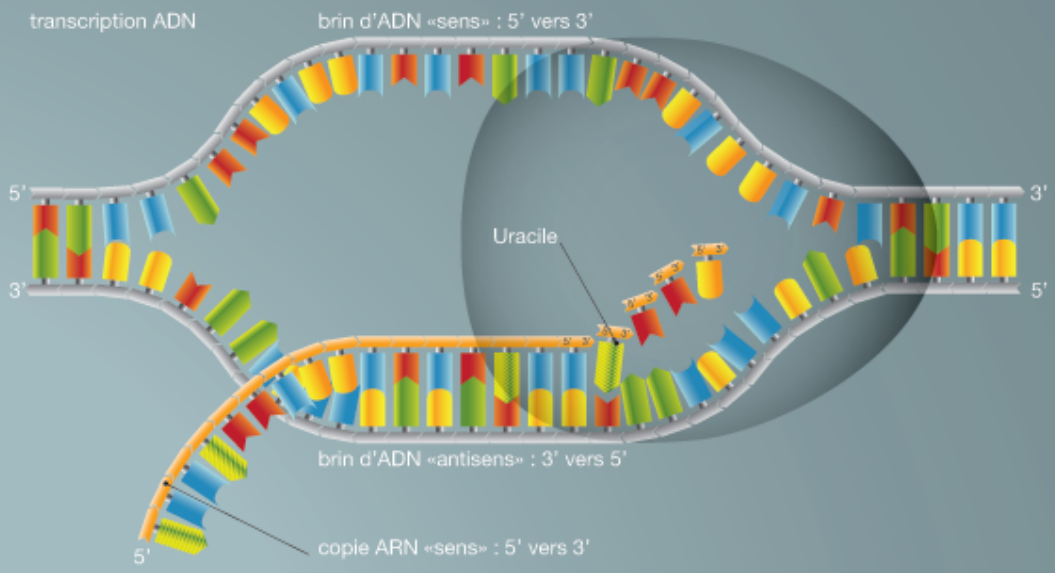




ADN



transcription ADN



la transcription : ADN > ARN

14

Comment exploiter les gènes inscrits dans l'ADN ? D'une manière très simplifiée qui résume tous les processus de régulation du fonctionnement cellulaire, on peut dire qu'à un instant donné déclenché par un besoin, la machinerie de la cellule va provoquer la transcription de tel segment précis du génome. Une enzyme spécifique, la **transcriptase**, va procéder à la copie de ce segment d'ADN en ARN (Acide Ribo Nucléique) selon la même règle d'association que celle utilisée pour construire un brin complémentaire d'un des deux brins de l'ADN.

L'ARN ressemble énormément à l'ADN. Il n'y a que deux choses qui distinguent ces molécules :

< Les nucléosides qui constituent l'ARN sont Adénine, Guanine, Uracile et Cytosine (A, G, U et C). Autrement dit, ici l'Uracile a remplacé la Thymine. La différence est assez mineure. Il semble que dans son évolution, le monde du vivant ait sélectionné la thymine pour l'ADN parce que cette molécule est plus stable que l'uracile, ce qui assure une meilleure conservation du message génomique. Ce besoin de stabilité est bien inférieur pour l'ARN dont l'existence est plus éphémère.

< Le ribose a remplacé le désoxyribose. Il s'agit d'une très petite différence de la structure de ces sucres qui constituent la charpente du ruban. Néanmoins, les éléments résultant ne sont pas identiques et ne peuvent pas être confondus.

La transcription consiste donc à copier un bout de l'ADN en un message en ARN appelé pour cette raison ARN messenger ou **ARN_m**. Pour savoir exactement ce qu'il faut copier, les enzymes qui interviennent vont se baser sur deux informations écrites dans l'ADN :

< Un segment précurseur permet à la transcriptase de déterminer précisément le début de la séquence à copier. Il contient aussi des informations capables de réguler la transcription ;

< Un segment terminal permet de repérer la fin.

Ces segments délimitent ainsi la partie à copier. Une zone de l'ADN réellement utilisable telle qu'elle est décrite ici est appelée un **gène**. Le patrimoine génétique de la cellule humaine contient entre vingt et vingt-cinq mille gènes. Chaque gène représentant une version codée d'une protéine, l'expression usuelle des biologistes est de dire que « tel gène code pour telle protéine ».

Fig. 3 Transcription : de l'ADN vers l'ARN

Fig. 4 Introns et exons

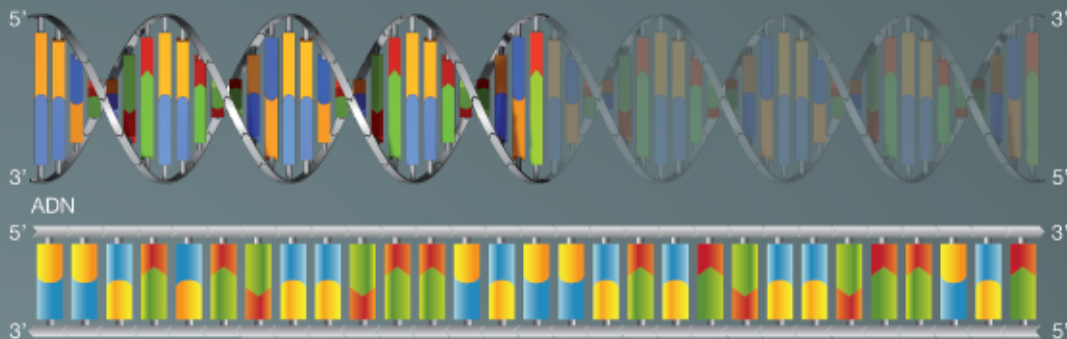
Introns et exons

Chez les êtres unicellulaires primitifs, en général, le génome est constitué de la juxtaposition de tous les gènes. Chacun est composé d'une partie promotrice puis d'une partie codante qui sera traduite en une protéine. D'une manière générale, on définit comme exon les parties réellement traduites en protéines et comme intron les parties dites non codantes, c'est-à-dire les parties qui ne sont pas traduites en protéines.

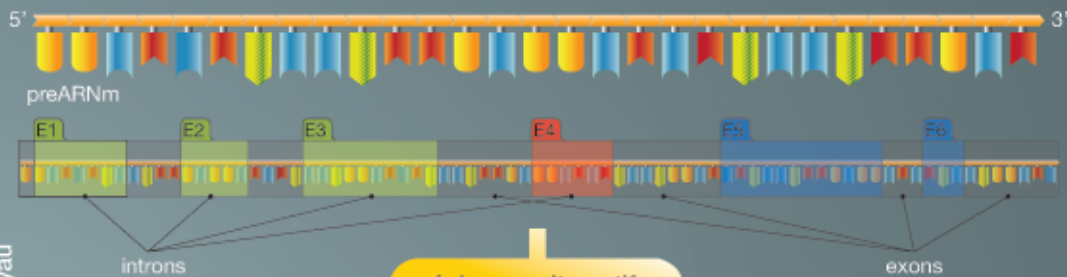
Dans le génome d'êtres plus développés et en particulier chez l'être humain, le mélange entre introns et exons est plus complexe. D'une part, notre ADN comporte des segments qui ne sont pas utilisés, d'autre part, il arrive que la partie transcrite en ARN comporte des introns et des exons. Ainsi, entre la transcription, la copie de l'ADN en ARN, et la traduction, la production d'une protéine, le message ARN subit une transformation : une séquence de reconstruction ou d'épissage dite « editing », mot anglais signifiant montage au sens cinématographique du terme, permet d'éliminer les introns et de rabouter les exons afin d'obtenir le message définitif.

Les séquences intermédiaires, les introns, peuvent servir dans certains cas à contrôler cette opération d'épissage. L'étude récente de ces mécanismes a montré qu'à partir d'un même gène, la cellule peut très bien fabriquer des protéines différentes en réarrangeant les exons de différentes manières.

Tout ceci peut sembler assez compliqué et c'est bien le cas. D'ailleurs toute la signification de cette complexité n'est pas encore très claire. Elle est essentiellement le résultat de l'évolution.



transcription



épissage alternatif

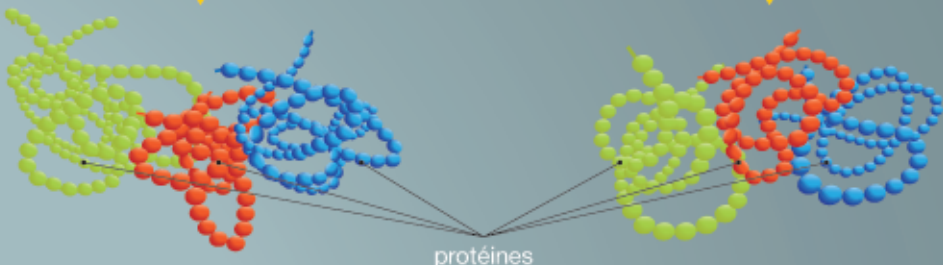
dans le noyau



hors du noyau

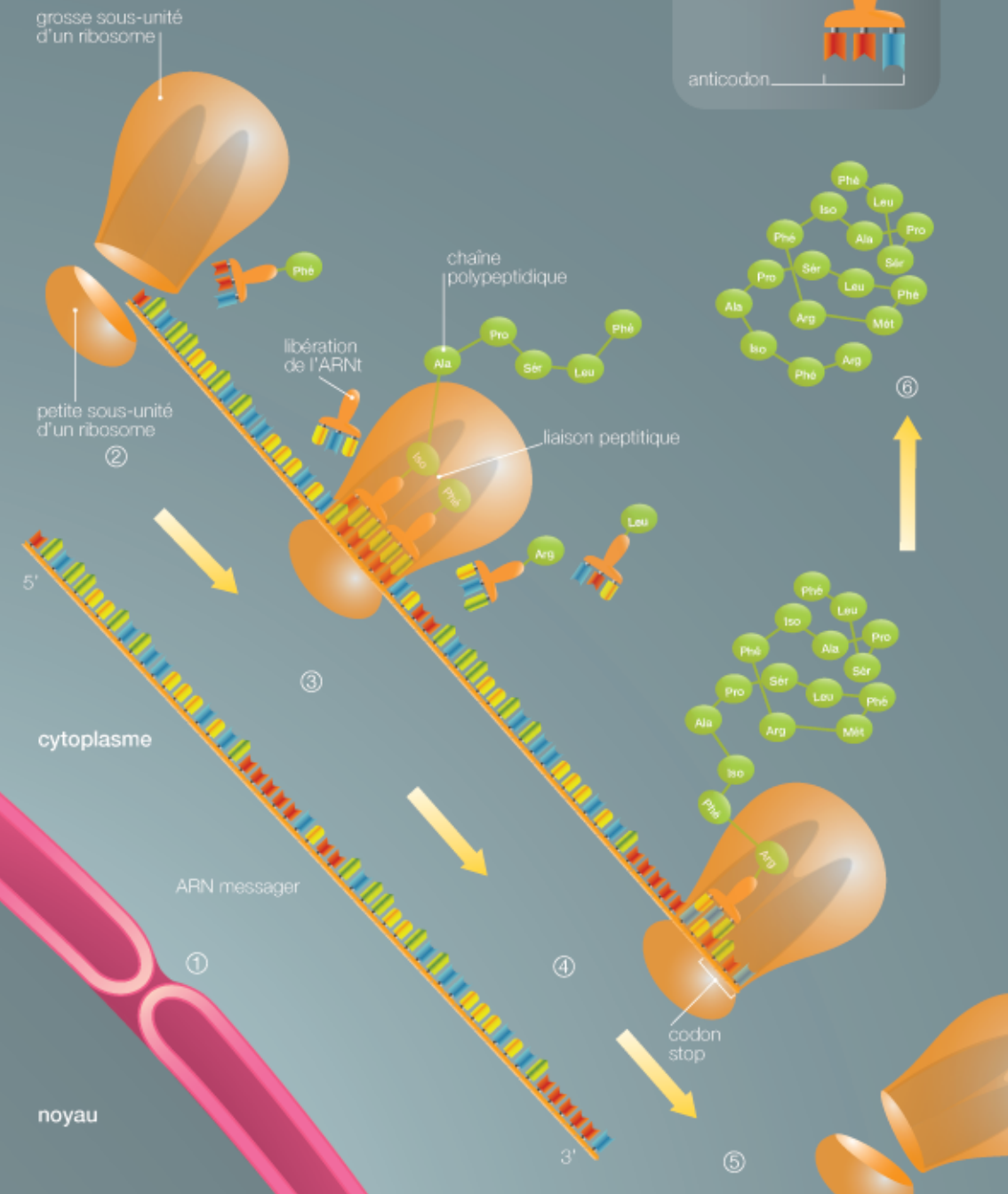
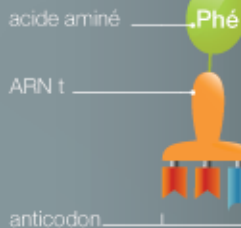
traduction

traduction



- 1 ARN messenger issu du noyau
- 2 initiation de la traduction
- 3 assemblage du ribosome
- 4 synthèse de la protéine
- 5 terminaison de la traduction
- 6 libération du ribosome

ARN de transfert



la traduction

15

A partir du message porté par l'ARN messager, une énorme machinerie de la cellule, composée de plusieurs enzymes et même de morceaux d'ARN, va fabriquer une protéine. Cette machinerie se nomme le **ribosome**. La protéine est un assemblage d'acides aminés liés les uns aux autres comme un long ruban. Ces acides aminés sont tous choisis parmi 20 qui sont les composants exclusifs du monde du vivant. Les chimistes savent en synthétiser bien plus mais les êtres vivants qui sont capables de les fabriquer se limitent à ceux-là. Ce sont essentiellement les plantes et les micro-organismes qui, à partir de sels minéraux du sol, de gaz carbonique et d'eau, peuvent synthétiser ces 20 acides aminés là. Les autres êtres vivants se nourrissent ensuite des plantes pour disposer des matériaux nécessaires à la synthèse de leurs propres protéines.

Fig. 5 La traduction

Le principe même de la traduction est assez simple : chaque groupe successif de trois nucléotides, on dit aussi trois **bases**, de l'ARN correspond à un acide aminé bien précis selon une grille de traduction immuable. À la succession de ces groupes sur l'ARN va correspondre une succession d'acides aminés sur la protéine.

Le décodage est assuré par une famille de petits brins d'ARN, appelé **ARN de transfert** ou **ARN_t**, capables de se lier à un acide aminé précis et qui possèdent à une extrémité les trois bases complémentaires à celles de l'ARN_m.

Le ribosome commence par s'assembler à l'extrémité 5' de l'ARN_m puis recrute parmi les groupes ARN_t-acide aminé celui qui correspond aux trois premières bases à traduire. Puis il passe au groupe de trois bases suivant et attache l'acide aminé correspondant au précédent. Et ainsi de suite jusqu'à ce qu'il trouve un groupe UAA, UAG ou UGA qui lui signifie la fin du message. Le début de la traduction n'est pas le premier nucléotide de l'ARN. En effet, une amorce est nécessaire pour que le ribosome puisse se fixer et commencer son travail. Chaque gène à traduire commence donc par une séquence de début reconnue par le ribosome.

Lorsqu'une protéine nouvelle est fabriquée, elle est prise en charge, transportée et mise en place par d'autres protéines de manière à assurer sa tâche. Toutes sortes de protéines fonctionnelles sont fabriquées et libérées simplement dans le cytoplasme de la cellule. Mais nombre d'autres protéines doivent aboutir à un endroit précis. Pour cela, le long ruban fabriqué par le ribosome commence par une section qui va déterminer

l'endroit où cette protéine doit se rattacher. Cela permet le déclenchement d'autres protéines chargées du transport et de la mise en place de ce nouveau composant. C'est un peu comme si la nouvelle protéine possédait une étiquette adresse qui permette sa livraison. Une fois en place, cette étiquette est coupée par une enzyme spécialisée, une protéase, et la nouvelle protéine devient fonctionnelle.

Fig. 6 Le code de traduction de l'ARN

Fig. 7 Liste des acides aminés et des abréviations correspondantes

NOM	CODE À 3 LETTRES	CODE À 1 LETTRE	NOM	CODE À 3 LETTRES	CODE À 1 LETTRE
Alanine	Ala	A	Méthionine	Met	M
Cysteine	Cys	C	Asparagine	Asn	N
Aspartate	Asp	D	Proline	Pro	P
Glutamate	Glu	E	Glutamine	Gln	Q
Phénylalanine	Phe	F	Arginine	Arg	R
Glycine	Gly	G	Serine	Ser	S
Histidine	His	H	Threonine	Thr	T
Isoleucine	Ile	I	Valine	Val	V
Lysine	Lys	K	Thryptophan	Trp	W
Leucine	Leu	L	Tyrosine	Tyr	Y

deuxième lettre

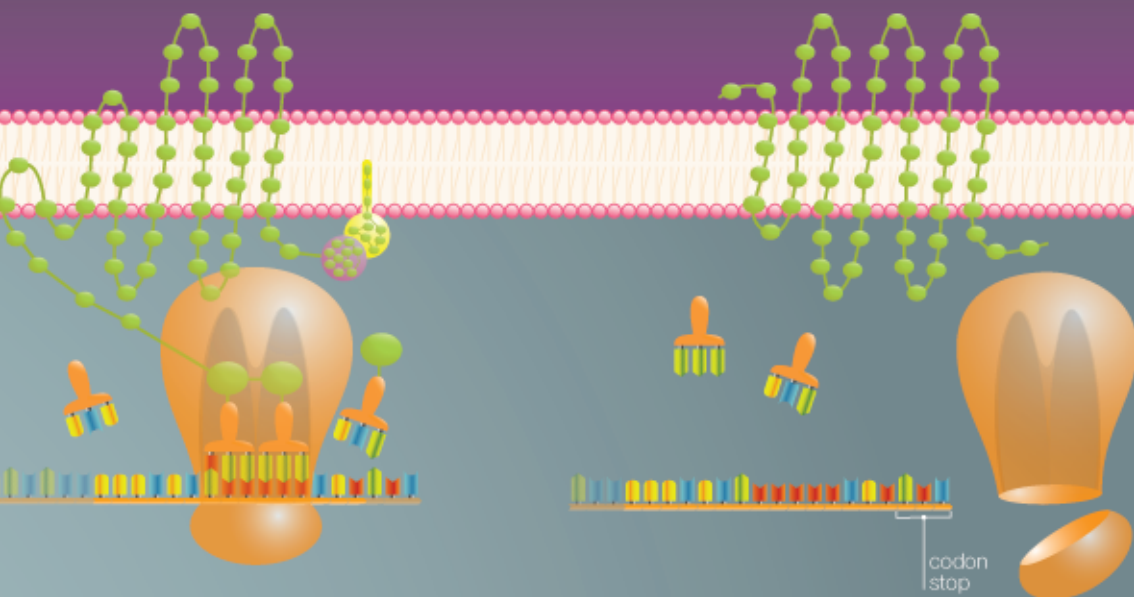
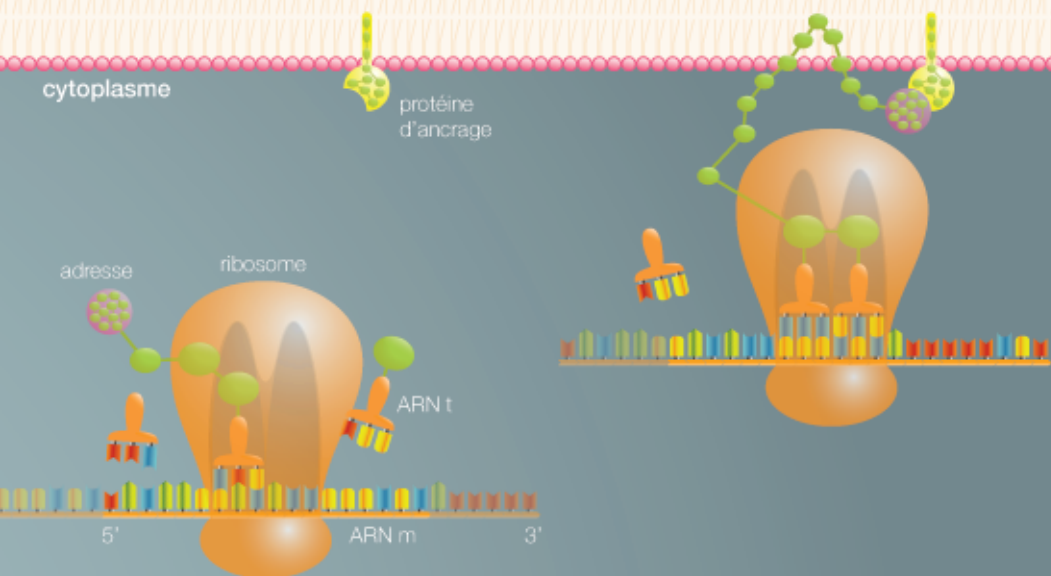
première lettre (côté 5')

troisième lettre (côté 3')

	U	C	A	G	
U	UUU Phénylalanine	UCU Sérine	UAU Tyrosine	UGU Cystéine	U
	UUC Phénylalanine	UCC Sérine	UAC Tyrosine	UGC Cystéine	C
	UUA Leucine	UCA Sérine	UAA STOP	UGA STOP	A
	UUG Leucine	UCG Sérine	UAG STOP	UGG Tryptophane	G
C	CUU Leucine	CCU Proline	CAU Histidine	CGU Arginine	U
	CUC Leucine	CCC Proline	CAC Histidine	CGC Arginine	C
	CUA Leucine	CCA Proline	CAA Glutamine	CGA Arginine	A
	CUG Leucine	CCG Proline	CAG Glutamine	CGG Arginine	G
A	AUU Isoleucine	ACU Thréonine	AAU Asparagine	AGU Sérine	U
	AUC Isoleucine	ACC Thréonine	AAC Asparagine	AGC Sérine	C
	AUA Isoleucine	ACA Thréonine	AAA Lysine	AGA Arginine	A
	AUG Méthionine	ACG Thréonine	AAG Lysine	AGG Arginine	G
G	GUU Valine	GCU Alanine	GAU Ac aspartique	GGU Glycine	U
	GUC Valine	GCC Alanine	GAC Ac aspartique	GGC Glycine	C
	GUA Valine	GCA Alanine	GAA Ac aspartique	GGA Glycine	A
	GUG Valine	GCG Alanine	GAG Ac aspartique	GGG Glycine	G

réticulum

cytoplasme



Des protéines pour toutes sortes de choses

Toute la cellule et ses différentes composantes sont constituées de protéines. Toutes les protéines sont produites par les ribosomes. Mais pas n'importe où. Ainsi, pour certains types particuliers de protéines, les ribosomes se lient à un dispositif particulier interne de la cellule, le réticulum endoplasmique.

Sorte de sac en labyrinthe délimité par une membrane, il est le lieu où sont fabriquées les protéines qui seront sécrétées comme la salive ou les sucs digestifs, les neurotransmetteurs, l'insuline ou encore les nombreux signaux émis par les cellules de l'immunité, les cytokines, et bien d'autres encore.

Une fois produites, ces protéines vont être sélectionnées, stockées et transportées par une autre machinerie cellulaire, elle aussi formée de cavités délimitées par des membranes, l'appareil de Golgi. De là, les protéines à sécréter seront transportées dans des petites bulles, des vacuoles, entourées d'une membrane jusqu'à la surface de la cellule et libérées au moment opportun par la fusion de la membrane qui les contient avec celle qui limite la cellule.

Mais le réticulum endoplasmique est aussi le lieu où sont produits les récepteurs membranaires. Pour communiquer avec l'extérieur, les cellules utilisent des protéines particulières, des récepteurs membranaires. Ces protéines traversent la membrane extérieure de la cellule. Leur partie extérieure est spécialement formée pour servir de détecteur à une substance particulière. Leur extrémité intérieure, quant à elle, est capable de déclencher des processus de contrôle des mécanismes internes de la cellule dont, entre autres, la transcription de gènes bien précis. Ces récepteurs membranaires sont directement fabriqués par les ribosomes dans la membrane du réticulum endoplasmique. C'est aussi l'appareil de Golgi qui va transporter ensuite ces récepteurs membranaires vers la surface de la cellule comme pour les protéines excrétées.

Sur le même mode sont également construits des protéines ou des assemblages de protéines constituant des canaux filtrant capables de laisser passer certains éléments à travers une membrane ou bien capables de pomper certaines substances d'un côté à l'autre de la membrane qui les abrite.

D'autres protéines libérées simplement à l'intérieur de la cellule nécessitent également une étiquette adresse pour pouvoir être transportées au bon endroit. C'est en particulier le cas des protéines constitutives des mitochondries, ces centrales productrices d'énergie de la cellule.

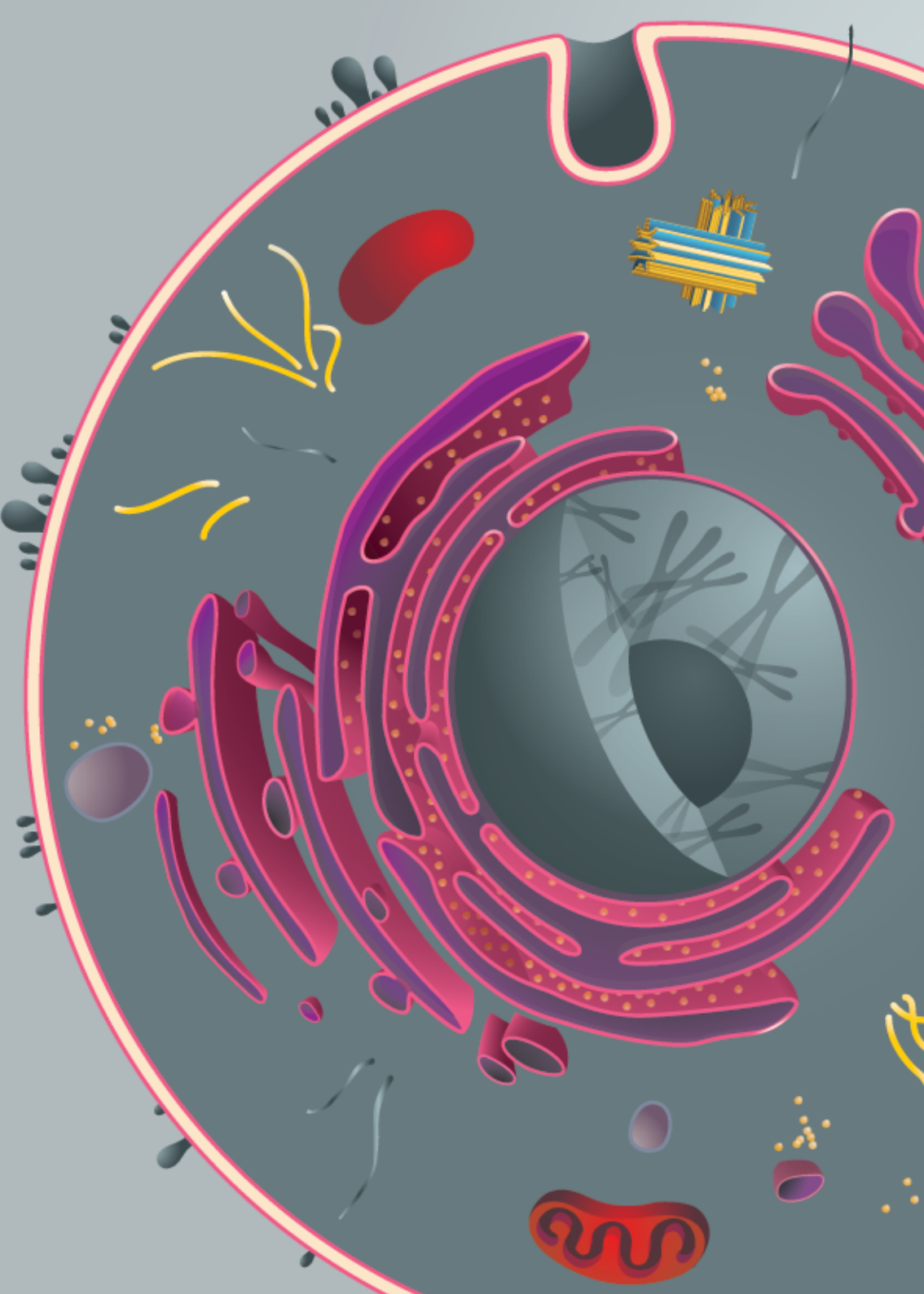
Membranes

La cellule est identifiable parce qu'elle est limitée par une membrane. C'est elle qui permet de faire la différence entre l'intérieur et l'extérieur. Dans le domaine du vivant, il en existe de différents types mais pour un être donné, toutes les membranes sont de même nature. Elles sont constituées de protéines particulières, dites lipoprotéines, qui leur confèrent étanchéité et souplesse. Comme des gouttes d'huile à la surface de l'eau, les membranes peuvent fusionner et se diviser tout en maintenant séparés les espaces qu'elles délimitent. C'est ainsi que des vacuoles rejettent leur contenu à l'extérieur lorsque leur membrane fusionne avec la membrane extérieure, c'est l'excrétion. L'opération inverse se produit aussi, pour internaliser des éléments nutritifs, par exemple, lorsque la membrane extérieure forme une sorte de bulle intérieure qui se détache en formant une vésicule.

Mais les membranes ne sont pas que des barrières isolantes. Des protéines réalisant de très nombreuses fonctions y sont insérées. On y trouve notamment des canaux et des pompes moléculaires qui assurent les échanges de diverses molécules (hydrogène, calcium, potassium, oxygène, etc.) le plus souvent sous forme d'ions, afin de maintenir les propriétés chimiques du milieu intérieur. On y trouve aussi de nombreux récepteurs qui assurent la communication de la cellule dans son environnement. Ils sont sensibles à des signaux extérieurs, tels que des hormones, et transmettent ces signaux à l'intérieur, grâce à des protéines spécifiques, qui favorisent le plus souvent l'expression de gènes spécifiques assurant la fonction recherchée.

La cellule eucaryote comporte divers organes internes qui sont eux-mêmes limités par des membranes, le noyau, le réticulum endoplasmique, l'appareil de Golgi, les mitochondries, toutes sortes de vacuoles.

Comme toutes ces membranes se ressemblent, cela leur confère une grande plasticité, les unes pouvant fusionner avec les autres ou bien se séparer les unes des autres. Ainsi la cellule peut intégrer des éléments extérieurs en entourant un élément extérieur dans sa membrane puis, en détachant cette partie, former une vacuole qui l'isole du milieu intérieur : c'est l'endocytose. Elle peut aussi excréter des produits internes. Ils sont fabriqués dans le réticulum endoplasmique, constitué lui aussi de membrane, puis ils migrent dans l'appareil de Golgi toujours contenus dans un espace délimité par une membrane d'où se détache finalement une autre vacuole qui migre puis fusionne avec la membrane extérieure, c'est l'exocytose. Toutes ces vacuoles sont dénommées en fonction de leur usage : endosomes, lysosomes, peroxysomes, phagosomes...



le système immunitaire

Lorsqu'on étudie le corps humain, on a coutume de le décrire comme un assemblage de machineries remplissant des fonctions précises et comportant des parties bien isolées aux fonctions bien définies, les organes. Tout un chacun est ainsi assez facilement capable de situer le système nerveux avec le cerveau, la moelle épinière et les nerfs, le système digestif de la bouche à l'anus en passant par l'estomac et les intestins, le squelette, le système musculaire, le système circulatoire avec le cœur et les vaisseaux, pour ne citer que ceux-là. Mais bien peu de gens savent identifier et situer les organes de ce qui est pourtant un système essentiel pour assurer notre intégrité et notre survie : le **système immunitaire**. Il possède pourtant lui aussi des organes bien localisés et des fonctions clairement définies.

La fonction du système immunitaire est de maintenir l'intégrité physique du corps. Cela implique qu'il soit capable d'assurer **sa défense contre les agressions extérieures**, de **réparer les dommages** mais aussi de **lutter contre les dangers internes**, qu'il s'agisse simplement de faire le ménage ou bien de lutter contre les dérèglements cellulaires comme les cancers. Partant de cette définition, de nombreux auteurs ont utilisé l'analogie assez facile qui présente le corps comme un pays et son système immunitaire comme son système de défense. Lorsqu'il s'agit de faciliter la compréhension de concepts difficiles à partir de choses connues, cette analogie est intéressante. Nous avons pris le parti de l'utiliser dans un but purement pédagogique.

Cette analogie a par ailleurs des limites : le système immunitaire n'est pas qu'une armée ou une police, il joue aussi un rôle de pompier, d'éboueur ou de réparateur. Il est rigoureux mais aussi tolérant et surtout, il possède une phénoménale capacité

organes lymphoïdes
périphériques (ganglions)

organes lymphoïdes
centraux

végétations

amygdales

ganglions lymphatiques

tissu lymphoïde
des voies respiratoires

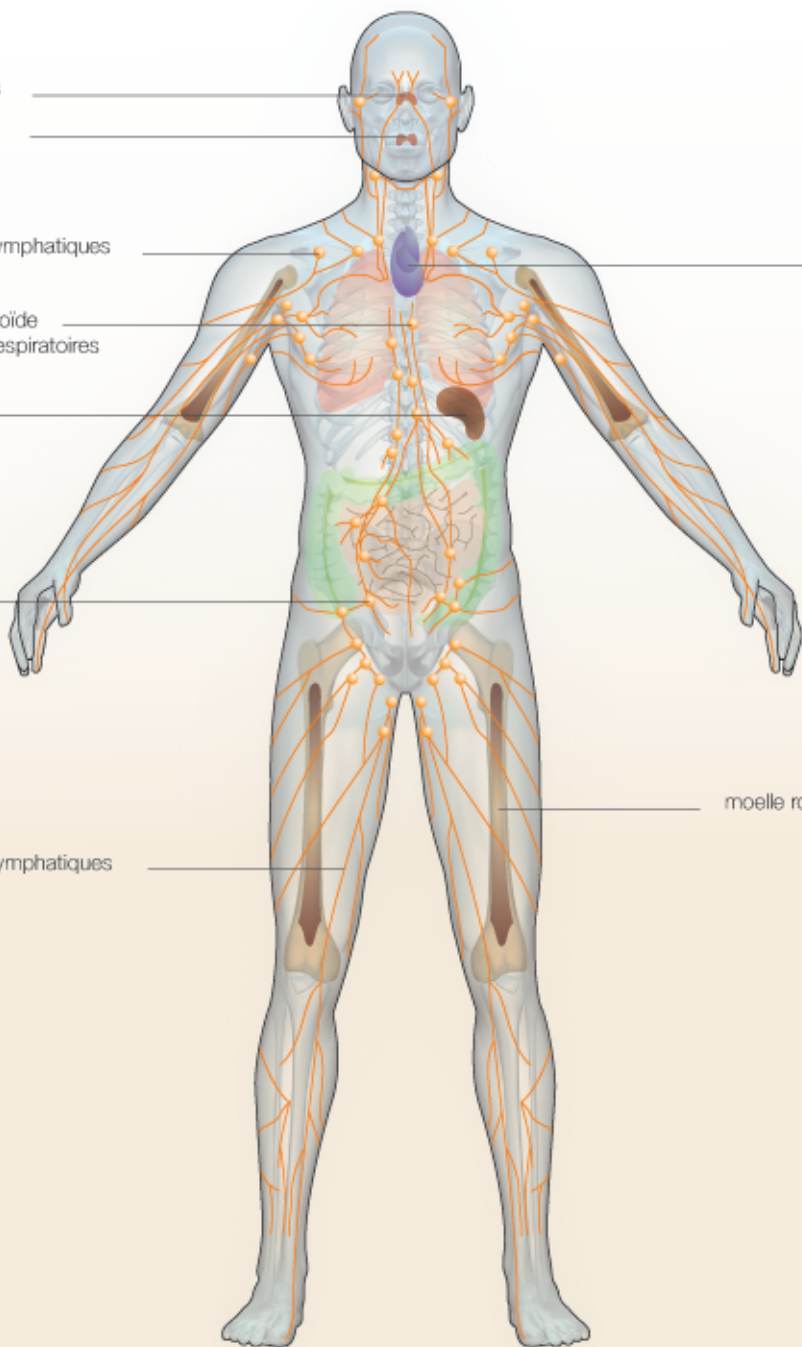
rate

tissu
lymphoïde
associé
à l'intestin

vaisseaux lymphatiques

thymus

moelle rouge des os



d'apprentissage et donc d'adaptation. Mais il est aussi le fruit d'une longue évolution et représente un authentique système cognitif d'acquisition des connaissances et de communication avec l'environnement extérieur et intérieur. Toutes les espèces vivantes possèdent des systèmes et des stratégies de défense contre les agressions dont la complexité va croissante avec celle de son hôte. Le système immunitaire des mammifères, et de l'être humain en particulier, rassemble les fonctions les plus élaborées du monde vivant. Il est ainsi capable de faire face à une multitude d'atteintes du corps, qu'elles soient mécaniques - lorsqu'on se coupe le doigt ou qu'on subit un choc - qu'elles résultent d'une attaque extérieure - de la morsure d'un animal à l'invasion par des parasites, bactéries ou virus - ou qu'il s'agisse d'un dérèglement interne - dégénérescence cellulaire, cancer. Mais il faut aussi avoir présent à l'esprit que le système immunitaire a une capacité limitée, qu'il peut faire l'objet de dérèglements propres et qu'il est lui-même vulnérable.

Dans le cadre de ce guide, nous nous limiterons à l'étude de ce qui permet de comprendre la lutte contre les infections virales. Même en se fixant cette limite, nous serons amenés à aborder les principales composantes du système qui permettent de lutter contre les maladies infectieuses, c'est-à-dire celles qui sont causées par des agents extérieurs.

Fig. 9 Anatomie du système immunitaire

les organes du système immunitaire

En partant de cette idée de système de défense, on imagine aisément que le système immunitaire puisse se trouver aux frontières avec l'extérieur du corps et particulièrement dans les zones d'échange afin de pouvoir veiller aux risques d'invasion. C'est bien ce que l'on observe. **La peau** constitue ainsi la première barrière de protection contre toute attaque extérieure. C'est aussi le cas des **muqueuses** remplacent la peau dans les zones de contact avec l'extérieur des orifices naturels : nez, oreilles, globes oculaires, bouche, anus, organes génitaux. Certaines muqueuses sécrètent des substances qui participent à cette défense. Dans les deux cas, ces barrières sont un lieu de concentration particulier des cellules de l'immunité.

Le système immunitaire dispose aussi de ses propres « voies de communication » dans lequel se trouvent des nœuds d'échange avec la circulation sanguine : le réseau de **vaisseaux lymphatiques** et les **ganglions** sont répartis dans tout le corps mais ils sont particulièrement concentrés près des voies respiratoires et digestives, c'est-à-dire là où la surface de contact avec l'extérieur est la plus étendue. Les végétations et les amygdales appartiennent à ce réseau. Dans cet ensemble, la plus grosse concentration de cellules immunitaires se trouve dans les tissus lymphatiques qui entourent l'intestin.

Autre organe de l'immunité, la **rate** cumule diverses fonctions et constitue une zone d'échanges des cellules du système. De ce qu'on en connaît, la rate remplit deux fonctions :

- < elle fait partie des organes lymphoïdes secondaires comme les ganglions et permet l'échange d'informations entre cellules de l'immunité ;
- < elle joue un rôle dans la régulation de la formation et de la destruction des globules rouges et d'autres composants du sang, notamment les facteurs de coagulation.

On identifie moins spontanément les organes nécessaires au renouvellement des cellules du système immunitaire. Comme la plupart des cellules du corps, le système immunitaire renouvelle régulièrement ses acteurs. Les nouvelles cellules immunitaires sont issues d'une lignée particulière capable de donner naissance à l'ensemble des cellules de l'immunité. Ce sont des cellules souches. Même si elles sont susceptibles de circuler partout dans le corps, elles sont localisées dans la **moelle osseuse**. Les grands os, les tibias notamment, en sont très riches. Le système de production des cellules de l'immunité comporte un autre organe à la fonction très particulière, le **thymus**, situé derrière le sternum. Son nom est utilisé pour caractériser les cellules qui en sortent, ce sont les cellules τ . Dans l'analogie militaire, on le qualifie d'école d'officiers puisque les cellules τ sont celles qui assurent le contrôle de tout le système.

Au-delà de la localisation des organes décrits ici, deux idées essentielles ne doivent pas être perdues de vue :

- < Le système immunitaire est avant tout constitué de **cellules autonomes** capables de circuler partout dans le corps. Elles sont dotées d'un système efficace de communication.
- < **Toutes les cellules du corps** ont un rôle à jouer dans sa défense et elles sont amenées à communiquer avec les cellules spécialisées de l'immunité.

Ces idées deviennent évidentes dans l'analogie militaire. Bien que les postes et les casernes soient importants, ils constituent plutôt des bases arrière. L'essentiel de l'efficacité réside dans la mobilité, l'omniprésence et les moyens de communication. Par ailleurs, les concepts de défense passive ou de sécurité civile laissent imaginer que, dans le corps aussi, la collaboration entre les organes de l'immunité et les autres contribuent à la défense.

origines et cellules souches

Tous les composants du sang sont issus d'une famille des cellules souches présentes dans la moelle osseuse. Ces cellules sont appelées **hématopoïétiques**, un mot formé de deux racines grecques qui signifie « précurseur du sang ». Ces cellules, comme les premières cellules à l'origine du fœtus, sont capables, en se divisant, de produire toutes les cellules spécifiques de l'organisme. Pour produire les cellules du sang, elles vont non seulement se multiplier par division cellulaire mais aussi se différencier - c'est-à-dire adopter des caractères spécifiques à une fonction précise - sous l'influence des signaux qu'elles reçoivent de l'extérieur et auxquelles elles sont sensibles. C'est de cette manière que sont produites toutes les cellules du système immunitaire.

1 les différents types de cellules de l'immunité

Les cellules souches en se différenciant donnent deux types de cellules précurseurs des composants du sang :

- < Les précurseurs des **cellules myéloïdes**. Ces cellules donneront ensuite d'une part les plaquettes et les globules rouges, d'autre part toute une famille de cellules dites phagocytes (polynucléaires et macrophages) qui forment les premières lignes de défense de l'immunité.
- < Les précurseurs des **cellules lymphoïdes**. Elles sont à l'origine de trois types de cellules de l'immunité, les lymphocytes NK, en charge de l'immunité naturelle, et les lymphocytes B et les lymphocytes T, ces derniers formant ce que l'on nomme l'immunité adaptative.

2 l'homéostasie ou comment le système se régule

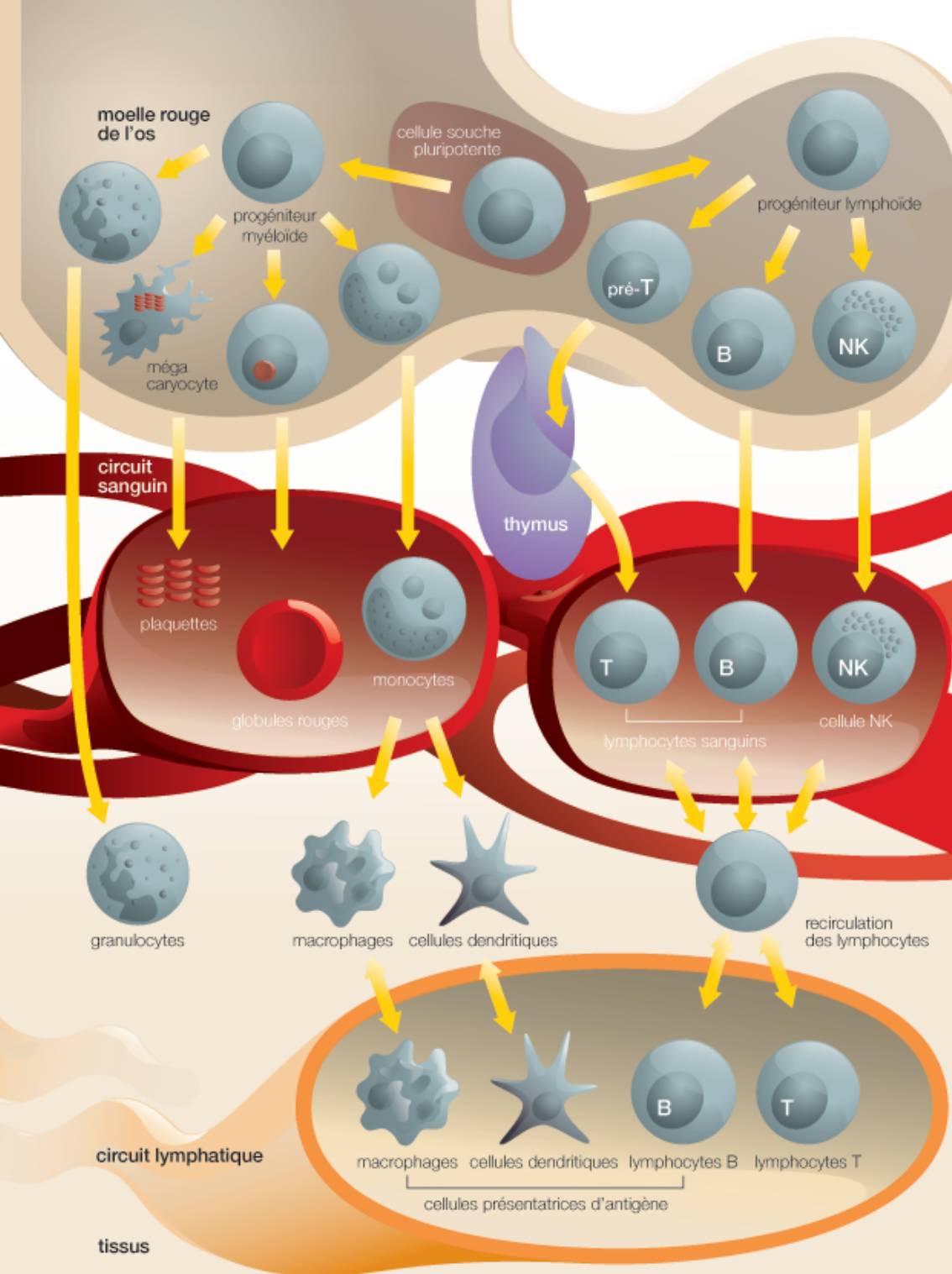
La production de toutes ces cellules n'est pas laissée au hasard. Elle est contrôlée par toute une série de signaux échangés notamment entre les cellules de l'immunité et les cellules hématopoïétiques. Ce système de signalisation permet la régulation de la production des cellules en fonction des besoins c'est-à-dire :

- < Assurer le renouvellement des cellules. Cela dépend de leur durée de vie qui est très variable - quelques heures pour des neutrophiles dans la circulation, des années pour les lymphocytes - selon leur fonction
- < Assurer l'équilibre du nombre de tous les types cellulaires de manière à garantir le bon fonctionnement du système
- < Assurer la production de cellules supplémentaires et compenser les pertes des cellules détruites en cas de maladie

A l'inverse, cette régulation suppose aussi une élimination des cellules. Elle a principalement lieu par un mécanisme d'autodestruction programmée des cellules et se produit dans différents cas :

- < Atteinte de la limite d'âge : la plupart des cellules immunitaires sont programmées pour une certaine durée de vie et ne vont pas au-delà ;
- < Destruction fonctionnelle : le mode de fonctionnement des lymphocytes par exemple prévoit que si elles n'ont pas trouvé leur utilité au bout d'une quinzaine de jours, elles s'autodétruisent ;
- < Mécanisme de défense : le système immunitaire contrôle ses propres cellules comme il le fait pour le reste de l'organisme et détruit celles qui présentent un dysfonctionnement Cette autodestruction des cellules a lieu essentiellement grâce à un mécanisme très sophistiqué et contrôlé par divers paramètres qui se nomme l'**apoptose**.

Fig. 10 Les cellules du système immunitaire

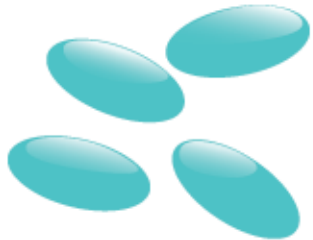




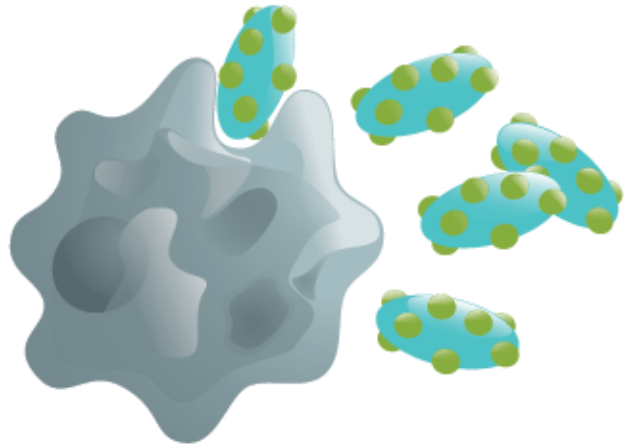
protéines du complément



bactéries



bactéries



immunité innée

La première protection de l'organisme contre les attaques extérieures est une barrière physique, c'est la **peau**. Elle recouvre toute la surface extérieure du corps. Elle constitue une protection surtout mécanique étanche pour les agents infectieux et ses sécrétions, comme la sueur, constituent un milieu hostile pour les micro-organismes. Les orifices qui permettent des échanges, tube digestif, cavités respiratoires ou appareil uro-génital sont recouverts quant à eux par un autre type de barrière, les muqueuses. Celles-ci peuvent notamment, par les fluides qu'elles sécrètent et les cils dont elles sont recouvertes, arrêter autant que possible les éventuels envahisseurs et tenter de les faire refluer vers l'extérieur.

1 Première barrière contre l'infection

Pourtant, il arrive que des organismes extérieurs pénètrent ces barrières, infectant l'intérieur du corps. Cela se passe soit à la faveur d'une faiblesse comme une blessure, soit parce que l'invasion est trop massive, soit parce que les envahisseurs sont apportés par un animal - piqûre d'insecte, chien enragé - ou encore parce que les envahisseurs profitent de la faiblesse des barrières - transport par l'alimentation, infections sexuellement transmissibles. À ce stade, les premières lignes de défense de l'organisme sont constituées par ce que l'on nomme l'**immunité innée**. Il s'agit de mécanismes simples qui comptent parmi les plus anciens dans l'évolution de l'immunité. On trouve ces moyens de défense chez la plupart des êtres vivants, les insectes notamment n'ont pas d'autre système de défense. Les différents mécanismes en jeu opèrent en deux étapes : la reconnaissance des objets étrangers puis leur élimination. L'immunité innée est avant tout le fait de protéines et de cellules qui circulent partout dans le corps, aussi bien dans le sang et les vaisseaux lymphatiques que dans les tissus, jusque sous les muqueuses et la peau. L'avantage de ce mode de défense est la rapidité de la réaction qui ne dépend que du temps de prise de contact. Il s'agit donc de moyens de défense immédiats.

Fig.11 Immunité innée : le complément

2 Reconnaître ce qui est étranger

L'objectif à atteindre étant l'élimination de tout ce qui est étranger, la première tâche à remplir est d'identifier les intrus. Reconnaître signifie ici que la protéine de l'immunité chargée de cette reconnaissance possède un motif complémentaire de celui de l'élément étranger de manière à y adhérer. C'est un peu comme un moule dont la forme est complémentaire de l'objet moulé. L'immunité innée possède ainsi des protéines capables de reconnaître des motifs étrangers, c'est-à-dire des motifs qui n'existent pas dans nos propres productions. Ces mécanismes de reconnaissance agissent sous différentes formes :

< Un ensemble de protéines principalement sécrétées par le foie forment ce que l'on nomme **le système du complément**. C'est une sorte de jeu de construction dont l'assemblage se réalise au contact de membranes cellulaires. Ces assemblages sont capables de percer des trous dans les membranes des cellules auxquelles ils se fixent, ce qui provoque leur destruction. Mais ce système attaque toutes les membranes. Si celles de nos propres cellules ne sont pas attaquées, c'est parce qu'elles possèdent l'antidote, une protéine exprimée dans les membranes qui désamorce le mécanisme d'assemblage du complément.

< La fixation des protéines du complément sur un objet étranger réalise aussi un marquage de cet objet qui le rend reconnaissable par les cellules immunitaires. On appelle ce procédé : **opsonisation**. Les cellules de l'immunité chargées de l'élimination sont capables de reconnaître facilement ce marquage et de détruire l'objet ainsi enduit. Le mécanisme utilisé pour cela est simple : ces cellules expriment à leur surface une protéine, un récepteur spécifique qui reconnaît les protéines du complément.

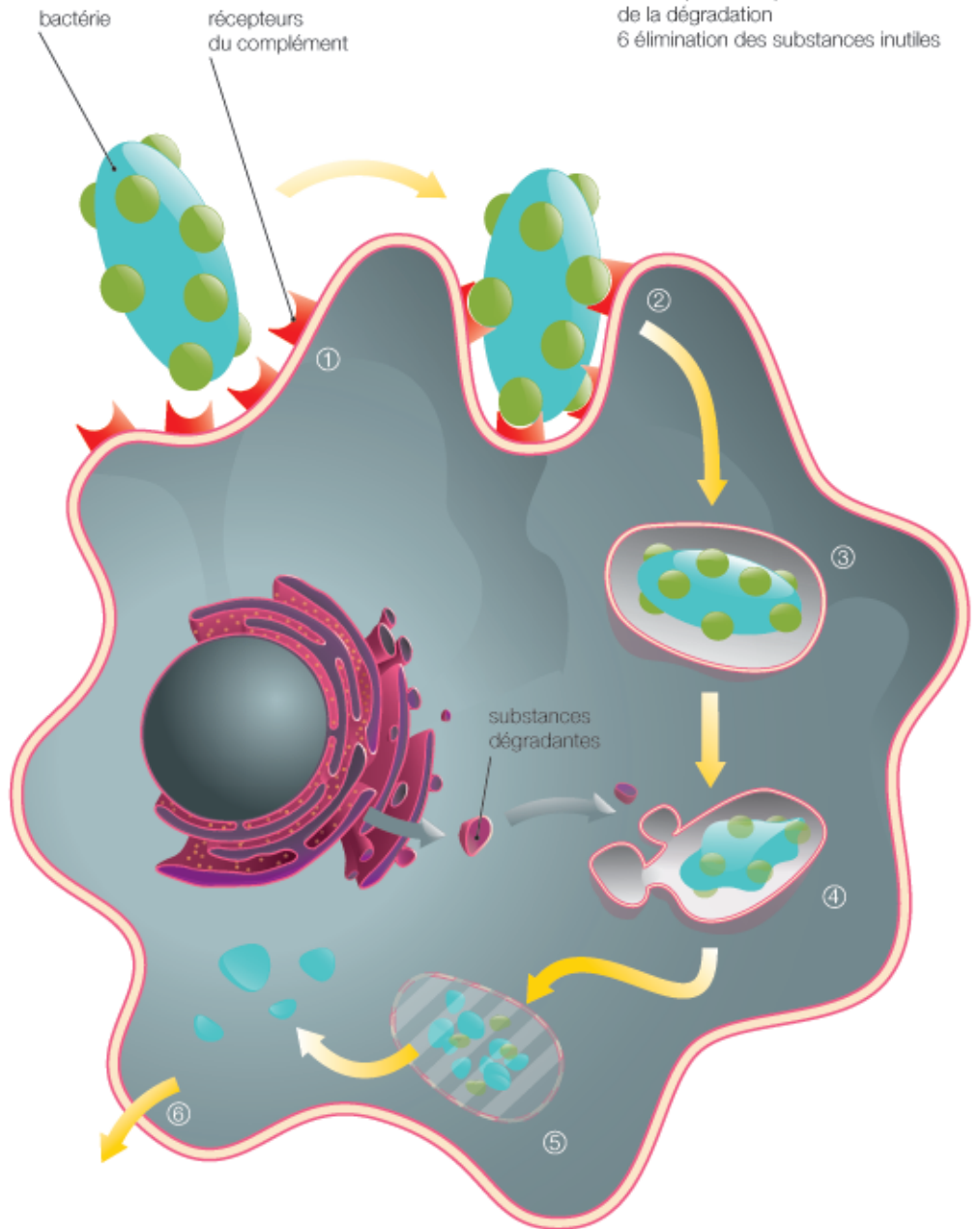
< Certaines cellules de l'immunité innée, les macrophages et les cellules dendritiques, possèdent sur la surface extérieure de leur membrane des récepteurs capables de reconnaître directement les formes étrangères et de s'y fixer. Il s'agit d'une famille de **récepteurs appelés Toll-like, scavenger et récepteurs mannose**, selon leur mode d'action ou selon le type de choses auxquels ils se fixent.

Fig. 12 Les macrophages et la phagocytose

3 Eliminer ce qu'on a reconnu

La plupart des cellules de l'immunité ont la faculté de pouvoir absorber et détruire les objets à éliminer par un processus appelé **phagocytose**, un terme issu du grec phagein qui signifie manger. C'est avant tout le rôle, dans la famille des cellules myéloïdes, de tous les phagocytes notamment les neutrophiles et en particulier d'un type de cellules, les **macrophages**, un mot signifiant selon la racine grecque, les « gros mangeurs ». Mais d'autres cellules de l'immunité ont aussi cette capacité. La phagocytose consiste pour un macrophage à entourer l'objet à éliminer jusqu'à former avec la membrane une bulle interne - le **phagosome** - qui le retient. Interviennent ensuite des mécanismes de destruction comme l'injection dans cette bulle de produits redoutablement destructeurs comme de l'acide nitrique ou de l'eau oxygénée qui attaquent les composants organiques et les réduisent en bouillie de molécules de base. Le produit de cette digestion est ensuite relargué dans la circulation pour y servir de matériau de construction ou pour être éliminé. Mais cette tâche ne se limite pas là, comme on le verra plus loin.

- 1 reconnaissance d'un pathogène opsonisé
- 2 ingestion
- 3 phagosome
- 4 destruction du pathogène
- 5 absorption des produits de la dégradation
- 6 élimination des substances inutiles



4 les cellules NK

Jusqu'ici, la tâche de l'immunité innée est simple : le système de défense doit éliminer tout ce qui est étranger. Il suffit pour cela de savoir distinguer le « soi » du « non-soi ». Mais il existe une tâche plus difficile pour le système immunitaire, celle de reconnaître les cellules du « soi » qui sont passées dans l'autre camp, autrement dit, qui sont infectées par un virus ou qui ont subi des transformations malignes. C'est le rôle d'une famille particulière de lymphocytes, les **Natural Killers**, en français : tueurs naturels, que l'on appelle **cellules NK**.

Pour détecter leurs cibles, les cellules NK utilisent toute une famille de récepteurs exprimés à leur surface, c'est-à-dire au niveau de leur membrane extérieure. Ils permettent de tester la présence ou l'absence de signaux de bon ou de mauvais fonctionnement émis par les cellules. Ainsi, lorsqu'elles sont en état de stress ou sous l'action de virus dont elles sont infectées, les cellules réagissent en exprimant certaines protéines à leur surface ou en cessant d'en exprimer d'autres. C'est ce type de message d'alerte que cherchent à sonder les cellules NK et qui déclencheront alors soit l'activation soit l'inhibition de leur rôle de tueur.

Lorsque la réponse aux différents tests effectués conclue que la cellule cible est devenue étrangère au soi, la cellule NK s'active à la détruire. Elle dispose pour cela de deux méthodes :

- < Elle sécrète toute une série de protéines capables de percer la membrane de la cellule cible - les perforines - un peu comme le font les protéines du complément ;
- < Elle est capable d'activer le système d'autodestruction de la cellule cible, l'**apoptose**, ce qui provoque son élimination.

5 les limites de l'immunité innée

L'immunité innée a un intérêt considérable dans l'ensemble des moyens de défense : elle est à déclenchement immédiat. L'ensemble du processus, élimination comprise, se compte au maximum en heures. Son efficacité dépend avant tout du nombre de cellules compétentes et de leur répartition ainsi que de l'ampleur et de la rapidité de l'invasion. Mais si ce système de défense n'a que peu d'inconvénients, il a surtout des limites.

La première est sa simplicité : il sait reconnaître un certain nombre de formes caractéristiques du « non-soi » mais ce nombre est constant et limité. Bien que cela recouvre la grande majorité des motifs des micro-organismes que l'on est susceptible de rencontrer, certains d'entre eux peuvent passer au travers de ces défenses. C'est notamment le cas de certains agents évolués capables de déployer des stratégies de camouflage qui leur permettent d'échapper aux détecteurs de l'immunité innée.

Ensuite, l'immunité innée oppose invariablement la même réponse à la même attaque, elle n'est capable ni de tolérance envers un agent inoffensif ni de renforcer sa vigilance et ses réactions face à un ennemi dangereux ou fréquemment rencontré. Ainsi, certains

agents pathogènes sont capables de déborder les premières lignes de défense par leur nombre ou leur capacité à se répliquer rapidement. Même si ce n'est pas la première rencontre d'un tel agent, la réponse innée sera la même.

C'est sans doute la raison pour laquelle l'évolution nous a doté d'une deuxième ligne de défense, adaptative, celle-là, l'immunité acquise ou adaptative.

immunité acquise ou adaptative

2.4

Par opposition à l'immunité innée il existe ce que certains auteurs et immunologistes appellent l'**immunité acquise** et que d'autres préfèrent nommer adaptative. Le choix du terme est indifférent. En effet, ce type d'immunité est capable de s'adapter par différents mécanismes aux situations qu'il rencontre mais il est aussi capable d'apprendre et de mémoriser les situations pour s'en resservir plus tard. Elle se différencie donc bien de la réponse innée, invariable, permanente et constante quelle que soit la situation. L'immunité adaptative est capable de moduler ses effets mais au-delà, l'évolution biologique des espèces lui a donné la capacité de contrôler l'intensité de la réponse innée. Elle est avant tout acquise, dans le sens où, chez le nouveau né, elle ne possède aucune base de connaissance et n'a donc aucune action, il lui reste tout à acquérir pour monter ses propres défenses.

Les trois systèmes de défense concernés par l'immunité acquise sont les anticorps et leurs lymphocytes producteurs ainsi que les deux familles de lymphocytes T, à savoir les lymphocytes auxiliaires et les lymphocytes cytotoxiques. Ces mécanismes ne sont pas indépendants de l'immunité innée, ils se sont construits dans l'évolution des espèces comme un perfectionnement des défenses de base et leur collaboration est systématique. Dans le règne animal, on trouve ainsi des espèces à des stades intermédiaires d'évolution, possédant une partie seulement de ces mécanismes.

Ce qu'il faut surtout retenir de l'immunité acquise c'est qu'il s'agit de mécanismes capables d'**apprentissage** et donc de **mémorisation**. En effet, l'apprentissage signifie qu'il y a un premier temps où le système de défense, confronté à sa cible, apprend à la reconnaître puis mémorise ces connaissances nouvelles et un second temps où le système, devenu expert, réagit plus rapidement et de façon adaptée. Il est dès lors facile de comprendre que le système immunitaire de chaque personne acquiert ainsi son expérience propre. Celle-ci s'enrichit au fur et à mesure du temps et les réactions individuelles face à un agent pathogène peuvent donc être différentes comme l'est l'histoire de ces personnes.

Dans la recherche médicale, comprendre cette capacité à mémoriser une première rencontre pour améliorer la réponse future de l'immunité a permis l'invention des vaccins. À l'époque de ces inventions, les connaissances détaillées des mécanismes étaient loin d'égaliser celles d'aujourd'hui. Il reste cependant encore bien des aspects à élucider.

1 lymphocytes B

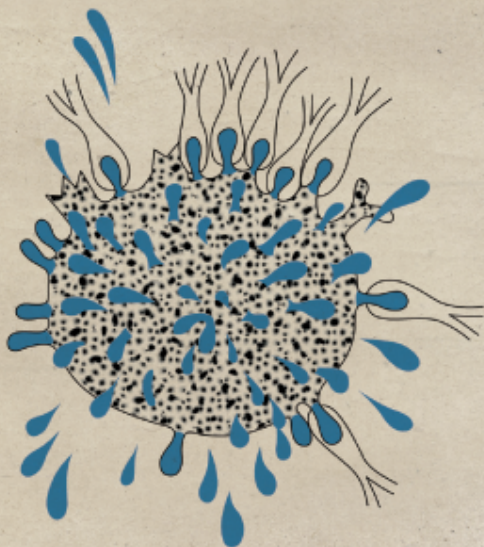
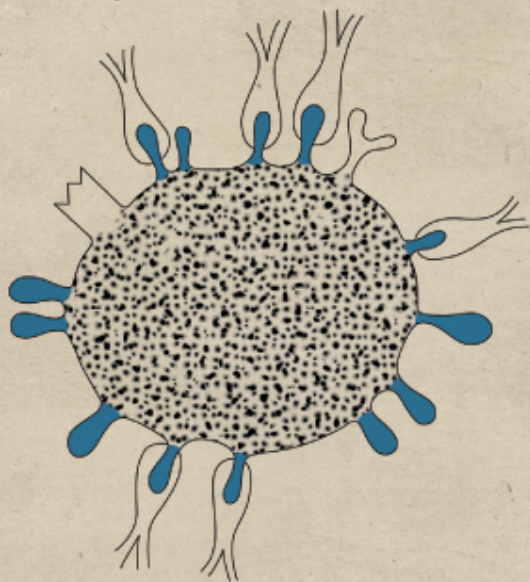
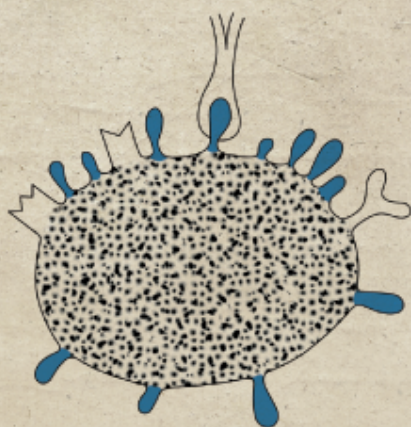
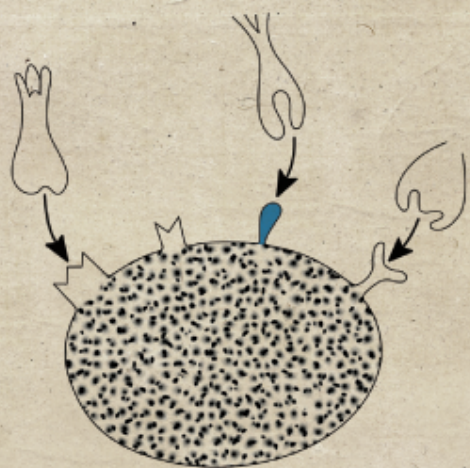
Le premier dispositif adaptatif du système immunitaire connu est celui des anticorps et des cellules qui les produisent, les lymphocytes B. Ces cellules sont appelées ainsi en raison des conditions de leur découverte chez les oiseaux dont l'organe responsable de leur production se nomme la bourse de Fabricius.

1 le portrait de l'envahisseur : l'antigène

Comme pour l'immunité innée, la première question qu'il s'agit de résoudre est de savoir reconnaître son ennemi. Tandis que la réponse innée se basait sur une image un peu floue et assez stéréotypée de l'envahisseur à combattre, un motif reconnaissable qui n'existe pas dans le « soi », la réponse acquise se monte grâce à la reconnaissance d'une image beaucoup plus précise et caractéristique de cet ennemi appelé l'**antigène**. Celui-ci n'est pas constitué par l'agent pathogène en entier mais par un échantillon suffisamment caractéristique, un peu comme son portrait ou **son empreinte**. L'antigène de telle bactérie, ce sera un bout de son enveloppe extérieure ou de ses constituants internes ou encore une protéine toxique qu'elle produit. Le reconnaître, c'est identifier son propriétaire à coup sûr. Bien évidemment, ce système n'est pas toujours aussi parfait et parfois l'antigène reconnu n'est pas la meilleure représentation de l'envahisseur. Si tel est le cas, la réponse immunitaire sera moins efficace.

Fig. 13 Dessins originaux de Paul Ehrlich

reproduits de : Proceedings of the Royal Society B (1900), 66, 424



microbe 1

microbe 2



liaison possible

liaison impossible

extrémités à formes variables

extrémité à forme constante (Fc)

anticorps



récepteur Fc

capture par les phagocytes



activation du complément

2 reconnaître l'envahisseur : l'anticorps

L'anticorps est précisément le moyen de reconnaître un antigène. Cette reconnaissance fonctionne comme la pièce du puzzle qui correspond au trou restant ou comme la bonne clef qui s'insère dans la serrure, c'est trouver la pièce dont la forme correspond à celle dont on dispose. La correspondance entre les deux pièces, l'affinité qu'elles ont l'une pour l'autre, va déterminer l'efficacité de cette reconnaissance. Plus la forme de l'anticorps correspond précisément à celle de l'antigène, plus la reconnaissance sera forte et plus la réaction immunitaire sera efficace. Pour autant, la forme que peut reconnaître l'anticorps n'est pas nécessairement constituée par la totalité de l'antigène. Elle n'est constituée bien souvent que d'un échantillon de ce dernier. De même qu'une photo d'identité ne représente pas toute la personne photographiée mais elle permet de l'identifier, un échantillon bien choisi peut servir de figure de reconnaissance de l'antigène. On l'appelle un épitope.

Mais comment fabrique-t-on les anticorps ? C'est Paul Ehrlich, en 1894, qui, le premier, émit l'hypothèse que les anticorps n'étaient pas « moulés » selon la forme de l'antigène mais fabriqués au hasard. Il reçut le prix Nobel de médecine en 1907 pour cette découverte.

Fig. 14 Propriété des anticorps

Les lymphocytes B sont les cellules spécialisées dans la fabrication de ces protéines très particulières que sont les anticorps. Ressemblant à un « Y », l'anticorps a deux pointes dont les surfaces constituent les formes de reconnaissance. La base de cet « Y » a aussi une forme spécifique mais celle-ci est invariable. Elle est complémentaire de celle d'un récepteur membranaire qui se nomme FCR (Forme Constante Récepteur). Les gènes qui codent pour cette protéine sont répartis dans plusieurs chromosomes. Mais plus encore, il s'agit d'un véritable jeu de construction à partir duquel le lymphocyte peut réaliser des assemblages très variés selon les morceaux choisis. Précisément, ce choix va être réalisé au départ de la vie du lymphocyte, alors qu'il n'est pas encore actif. En choisissant au hasard dans une famille de gènes spécifique, chaque lymphocyte constitue une forme d'anticorps qui lui est propre. Le « jeu de construction » constitué par ces gènes permet cent millions de combinaisons différentes, de quoi synthétiser une diversité de formes suffisante pour reconnaître tout ce qui peut se présenter. Après avoir ainsi remanié son génome en composant le gène de son propre modèle d'anticorps, le lymphocyte B est prêt à remplir son rôle, il est mature.

La fonction du **lymphocyte B mature** est de patrouiller à travers le tissu lymphoïde à la recherche de la forme correspondante à son anticorps. Rien ne permet de présager qu'il le trouvera durant sa vie. Au bout de ce temps, si rien ne s'est produit, le lymphocyte meurt tandis que d'autres auront été produits dont la forme, probablement différente, trouvera peut-être plus facilement son complément. Ces lymphocytes B sont appelés **naïfs**. Ils circulent en exhibant leurs anticorps rattachés à la membrane extérieure, prêts à détecter l'antigène qui leur correspond. Lorsque cela se produit et selon l'affinité de cette reconnaissance, le lymphocyte B va s'activer. Cette activation nécessite la présence des signaux d'alerte et de mobilisation délivrés dans son entourage par une autre catégorie de lymphocytes : les lymphocytes τ CD4+. Ces signaux sont émis sous forme de protéines particulières appelées cytokines, auxquelles les autres cellules seront sensibles si elles possèdent les récepteurs capables de les détecter. Ces signaux mettent en alerte les autres cellules immunitaires, les attirent vers le lieu de l'action et provoquent la réplication des **cellules activées**.

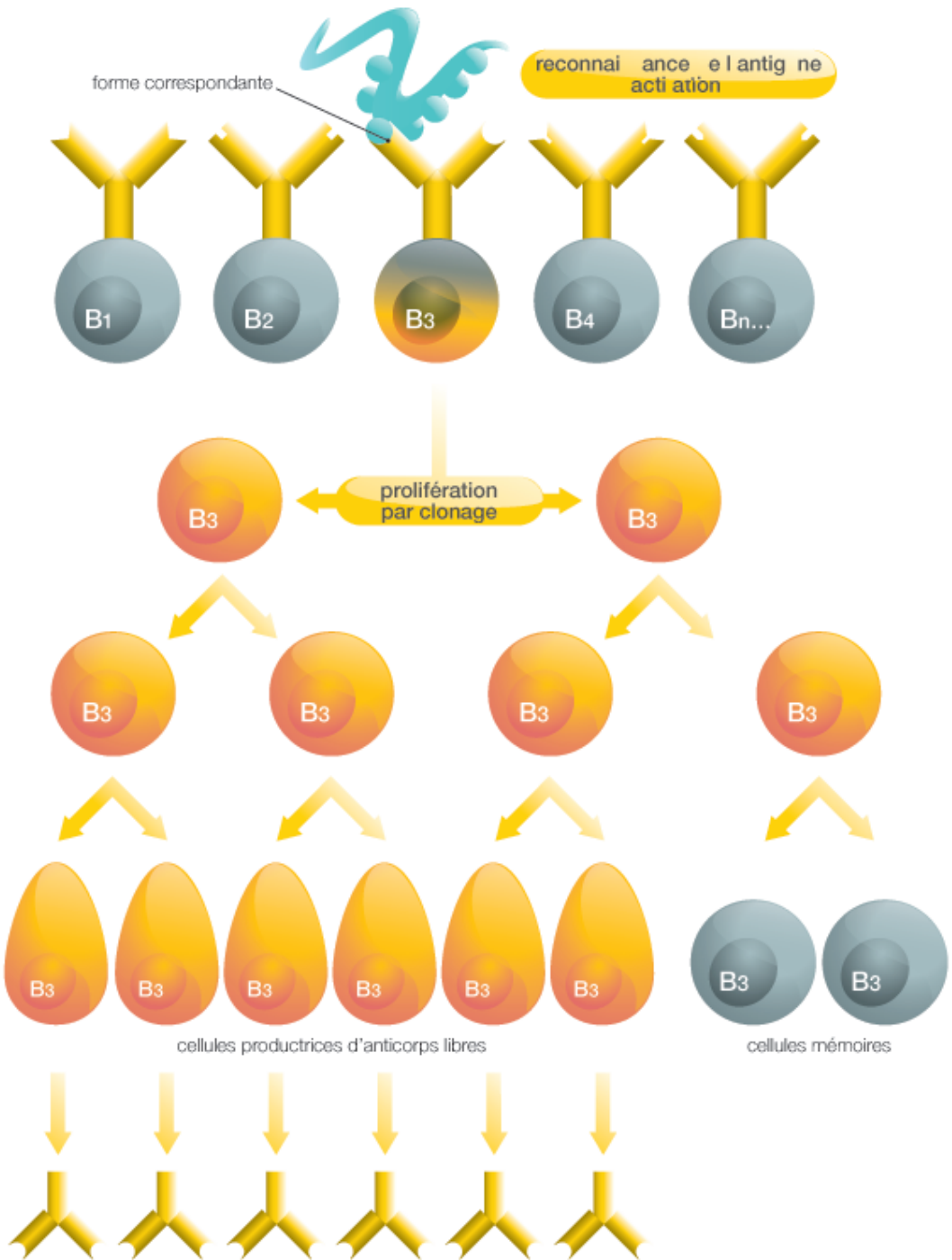
Fig. 15 Activation des lymphocytes B et mémorisation

Ainsi, l'activation des lymphocytes B est provoquée par la reconnaissance de l'antigène pour lequel leur anticorps est conçu. La conséquence de cette activation est principalement la multiplication de ces lymphocytes, autrement dit, la fabrication de clones capables de fabriquer en plus grande quantité le même anticorps, celui qui reconnaît l'antigène à l'origine de cette activation. Cela ne se fait pas tout seul : le concours des lymphocytes τ auxiliaires est indispensable à cette prolifération. De plus, les nouvelles cellules issues de cette reproduction, les **plasmocytes**, n'ont plus exactement le même rôle. Elles sont là pour produire en masse des anticorps non plus attachés aux lymphocytes mais libres, capables de circuler seuls dans le sang et dans les divers tissus de l'organisme ou encore de passer à travers les muqueuses, le placenta et les glandes mammaires. Ils iront se fixer sur leurs proies grâce à la complémentarité de leur forme. Cela constitue une autre forme d'opsonisation des envahisseurs. Ce procédé de marquage permet aux différentes cellules possédant des récepteurs FC tels que les macrophages, les cellules dendritiques, les lymphocytes NK, de reconnaître et de capturer plus vite et avec plus de facilité les corps étrangers à éliminer. Par ailleurs, les anticorps qui sont fixés sur leur antigène sont aussi capables de recruter les **protéines du complément** (*voir reconnaître ce qui est étranger p.37*), contribuant ainsi à la destruction des agents détectés sans l'intervention de cellules.

La durée de l'ensemble de ce processus, de la reconnaissance à la production d'anticorps libres est de plusieurs jours, de 3 à 5 en moyenne.

forme correspondante

reconnaissance et l'activation



3 le souvenir de la rencontre : la mémoire immunitaire B

La réponse immunitaire ainsi développée contre un envahisseur va se poursuivre aussi longtemps que les cellules seront stimulées par la présence de l'antigène reconnu. Ceux-ci sont progressivement éliminés jusqu'à ce qu'il n'en reste plus, supprimant par conséquent la stimulation des lymphocytes. Mais, tandis que la plupart des cellules devenues inutiles programmeront leur mort par apoptose, quelques unes subsisteront en devenant ce que l'on nomme des **cellules mémoire**. Celles-ci seront capables de vivre pendant des années en gardant trace de la bataille, c'est-à-dire en constituant un souvenir de l'antigène pour lequel elles savent fabriquer un anticorps. Et si d'aventure un jour l'une d'entre elle reconnaît à nouveau sa cible, sa réponse sera plus rapide et plus importante. Ainsi, au cours du temps, le système immunitaire constitue une mémoire de ses rencontres.

L'ensemble des lymphocytes B mémoire qui s'accumulent avec le temps constitue un répertoire. Il représente un catalogue des antigènes déjà rencontrés autrement dit, des envahisseurs pour lequel le système immunitaire est devenu compétent. Ce catalogue est original pour chaque personne. Cela explique aussi pourquoi la réponse immunitaire d'une personne à une infection est originale, elle dépend de son histoire. Il faut bien comprendre que les anticorps sélectionnés par telle personne contre un agent infectieux donné ne sont pas toujours absolument identiques à ceux qu'une autre personne aura fabriqué contre le même pathogène car leur forme est issue du hasard.

Les Anticorps - propriétés

L'immunité acquise du nouveau né est comme sa mémoire, vierge de toute connaissance et réduite à sa capacité à apprendre. Comment dès lors va-t-il affronter les dangers qui l'entourent dès sa sortie du ventre de sa mère ? La nature a évidemment bien fait les choses : le lait maternel est riche en anticorps produits par les cellules immunitaires de la mère. Ils vont servir au nouveau-né en attendant qu'il se forge ses propres armes. Les médecins de Molière avaient coutume de parler des humeurs du malade pour désigner les sécrétions du corps. De là le terme d'immunité humorale pour désigner le système de défense que constituent les anticorps sécrétés par la famille des lymphocytes B et de leurs dérivés, les plasmocytes. Les anticorps font partie d'une famille de protéines appelées immunoglobulines. Ils ont diverses formes et sont répertoriés comme IgA, IgD, IgE, IgG et IgM. Ce qui les différencie, c'est la taille et la partie dite constante, le pied de l'« Y », qui revêt diverses formes lorsqu'ils sont sécrétés par les plasmocytes. Certains anticorps sont spécialisés dans le passage des muqueuses, se retrouvent dans la salive ou les larmes et servent à neutraliser les agents pathogènes avant qu'ils n'entrent dans le corps. L'immunité humorale est ainsi désignée par opposition à l'immunité cellulaire qui désigne le système de défense constitué par les macrophages et les lymphocytes.

On parle d'anticorps neutralisants quand ils sont capables de bloquer l'effet pathogène de leur cible. Ainsi, les anticorps qui nous défendent contre le tétanos sont capables en se fixant sur les toxines émises par la bactérie du tétanos de neutraliser ses effets. De même, les anticorps neutralisant le virus de la grippe sont capables d'empêcher sa fixation aux récepteurs membranaires qui constituent sa cible. On dit des anticorps qu'ils sont monoclonaux lorsqu'ils sont produits par des plasmocytes de la même lignée, des clones produisant des anticorps exclusivement dédiés à une cible bien précise. Par opposition, les anticorps polyclonaux sont issus de clones différents, par conséquent, ils peuvent fixer différentes choses.

Cette propriété remarquable qu'ont les anticorps de pouvoir servir à détecter des objets biologiques bien précis a été largement mise à profit par les chercheurs en biologie pour rechercher la présence de tel élément particulier dans un bouillon de culture. Toute une technique de laboratoire a ainsi été développée autour des anticorps et de nombreuses entreprises de biotechnologie sont spécialisées dans la production d'anticorps spécifiques ou fabriqués « à la demande ».

La mémoire constituée par le répertoire des anticorps est ce que l'on interroge pour savoir si une personne a été en contact avec un agent pathogène donné. Ainsi, pour savoir si une personne est infectée par le VIH, la première chose que l'on recherche est la présence d'anticorps anti-VIH. C'est ce que l'on nomme une sérologie dont le résultat est annoncé comme positif ou négatif pour l'agent recherché.

En 1796, le Dr Edward Jenner, un médecin anglais, avait observé que les enfants des fermes au contact des animaux parfois atteints d'une maladie appelée la vaccine (de l'adjectif latin vaccinus, « propre à la vache », vacca) étaient immunisés contre une maladie, celle-ci bien humaine et mortelle, la variole. Il eut donc l'idée d'administrer à ses patients l'agent de la vaccine animale auquel les humains sont insensibles en vue de les immuniser. C'est ainsi que naquit la vaccination. On se rend compte à travers elle que l'antigène à l'origine de la réaction immunitaire créatrice d'anticorps et de leur mémorisation n'est pas forcément l'agent pathogène contre lequel on veut se protéger, il suffit qu'il lui ressemble.

2 HLA et CMH

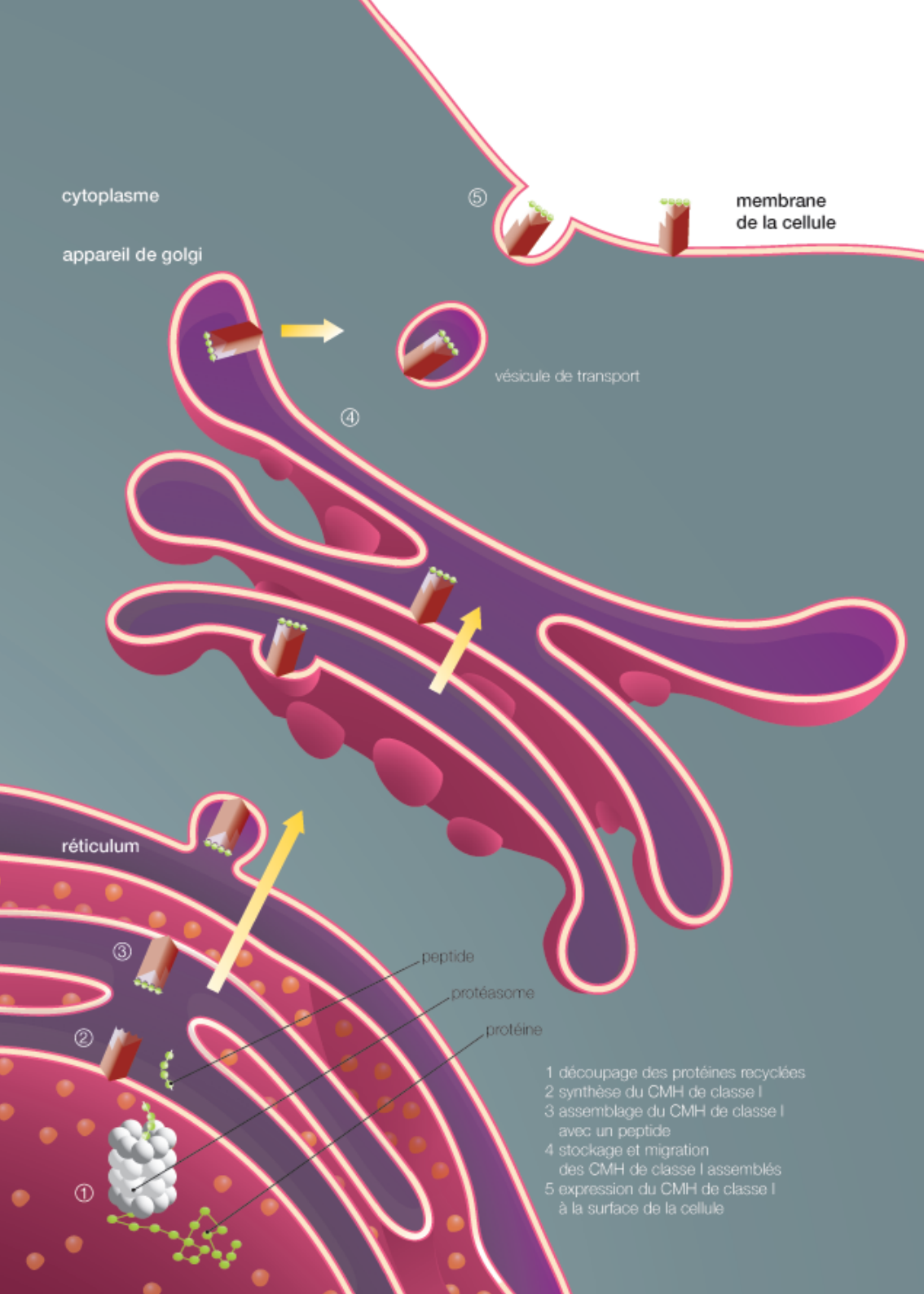
1 la marque d'identité du soi

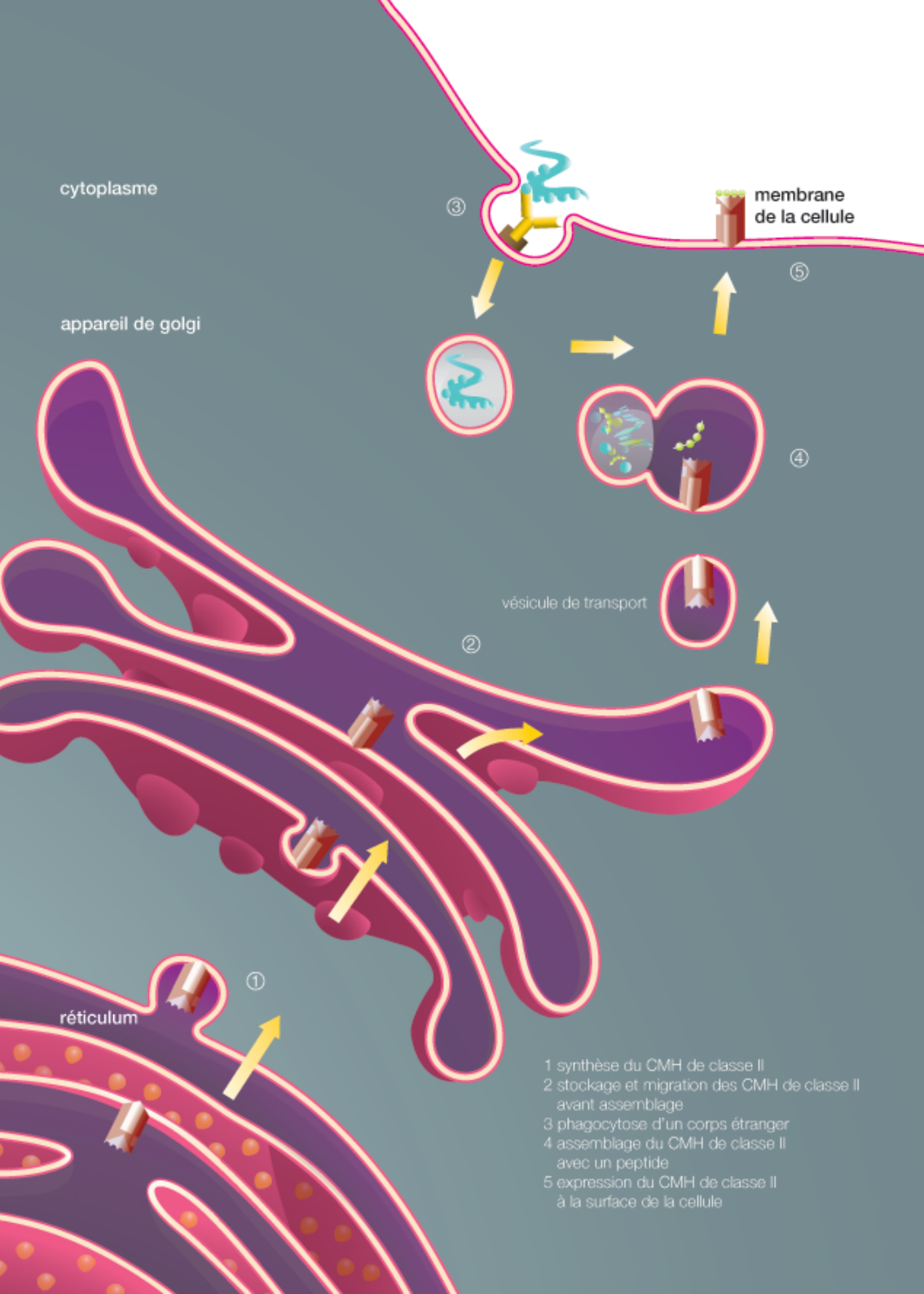
La question essentielle que se pose l'immunité, c'est de savoir distinguer le soi du non-soi. Lorsque l'on se pose intuitivement la question à l'échelle de notre existence, l'idée qui vient assez facilement est celle de la propriété. Dans le cas d'une bibliothèque, par exemple, les livres qui lui appartiennent sont reconnaissables parce qu'ils comportent tous une marque d'inventaire de l'établissement. On peut ainsi facilement faire la différence avec les ouvrages d'une autre bibliothèque ou bien ceux qui circulent librement. De même on peut aussi se figurer que l'appartenance des citoyens à un pays est reconnaissable à ce qu'ils sont tous capables d'exhiber une carte d'identité commune mais différente d'un pays à l'autre. Au cours de l'évolution des espèces, l'immunité a développé un système de ce type. En effet, toutes les cellules - ou presque - sont capables de fabriquer une protéine membranaire qui est leur marque d'appartenance au même individu, c'est le **complexe majeur d'histocompatibilité** ou **CMH**. Pour faire en sorte que cette carte d'identité soit originale pour chaque individu, cette protéine est fabriquée à partir d'un ensemble de gènes caractéristiques de l'espèce et desquels certains seulement seront utilisés. La diversité de ces gènes et l'originalité de la sélection est encore renforcée par le mélange des gènes, déjà potentiellement différents, issus des deux parents. Cette mécanique, découvert notamment par le français Jean Dausset en 1958 - prix Nobel de médecine 1980 - a été nommé **système HLA** pour Human Leucocyte Antigen, parce qu'il est apparu comme une marque spécifique, un antigène, et qu'il a été identifié au départ sur les lymphocytes, bien avant que l'on comprenne tout le mécanisme auquel il est lié. Depuis lors, on a aussi réalisé qu'il concernait toutes les cellules.

2 le CMH de classe I

Mais le CMH ne suffit pas à caractériser seul l'appartenance au soi. Le mécanisme est un peu plus sophistiqué. Chaque cellule se doit de renouveler ses protéines régulièrement afin de se protéger contre l'usure et la dégénérescence. Ainsi, parmi les mécanismes cellulaires, il en est un qui sert à éliminer les vieilles protéines usées. Ce mécanisme est assez complexe. Il comporte d'une part un dispositif de marquage des éléments à éliminer et d'autre part une machinerie, le **protéasome**, servant à découper les protéines éliminées en petits bouts d'une dizaine d'acides aminés, ce que l'on appelle des peptides.

Fig. 16 Fabrication et expression du CMH de classe I





cytoplasme

appareil de golgi

réticulum

membrane de la cellule

vésicule de transport

- 1 synthèse du CMH de classe II
- 2 stockage et migration des CMH de classe II avant assemblage
- 3 phagocytose d'un corps étranger
- 4 assemblage du CMH de classe II avec un peptide
- 5 expression du CMH de classe II à la surface de la cellule

Le CMH possède à son extrémité extérieure une sorte d'écrin capable de recevoir un de ces **peptides**. Le mécanisme d'assemblage du CMH récupère un échantillon de protéines cellulaires pour l'associer au CMH qui, ainsi, l'expose à la surface de la cellule. C'est donc un peu comme si, en plus de la carte d'identité, une personne devait aussi présenter le contenu de sa poubelle. À la réflexion, c'est effectivement une marque d'appartenance à une certaine société. Mais la fonction ressemble là plutôt au roman d'espionnage. En analysant les poubelles on peut découvrir des « intrus », des choses qui ne se trouvent pas chez un individu « normal ». Ce que va rechercher le système immunitaire dans ce CMH associé à un débris intérieur, c'est précisément cela : la trace d'un intrus. Cette trace, ce peut être bien évidemment celle produite par un colonisateur ayant envahi la cellule, un virus par exemple. Mais il peut aussi s'agir de la marque d'un dysfonctionnement de la cellule comme un cancer. Puis, avec la découverte de fonctions différentes, ce CMH fut appelé CMH de classe I.

Fig. 17 Fabrication et expression du CMH de classe II

3 le CMH de classe II

Il est apparu qu'il existait un autre CMH. La différence entre les deux n'est pas très grande, juste ce qu'il faut pour être différencié par les cellules qui les identifient. La principale différence - mais ce n'est pas la seule - réside dans cet échantillon de matière biologique qu'ils présentent. Tandis que le CMH de classe I exhibe ce qu'on a appelé les poubelles de la cellule, le CMH de classe II récupère quant à lui un échantillon de substance étrangère captée par phagocytose. Conséquence immédiate, il n'est présent que sur des cellules immunitaires capables de cette tâche. Ainsi, les macrophages font ce travail de présentation de leur découverte. Les lymphocytes B aussi sont capables de capturer des antigènes grâce aux anticorps qu'ils fabriquent, puis de les phagocyter et d'en présenter des échantillons grâce au CMH de classe II. C'est pourquoi on appelle les cellules pourvues de cette fonction, les **cellules présentatrices d'antigène**. Il existe même une cellule de l'immunité dont c'est la tâche essentielle, un professionnel de la présentation d'antigène, c'est la **cellule dendritique**. On peut ainsi constater que ce qui fait la différence entre les phagocytes, c'est une certaine spécialisation dans la chaîne composée par la capture, la destruction des agents étrangers détectés et la présentation des échantillons antigènes. Mais à qui présenter ces antigènes ?

3 les lymphocytes T

Il est maintenant aisé de comprendre qu'il va falloir en face des CMH un moyen de scruter ce qu'ils présentent. Ce rôle est dévolu aux lymphocytes T. La principale clé de détection est un récepteur membranaire, une protéine exprimée par la membrane des lymphocytes T, le **TCR** pour T-Cell Receptor., autrement dit, le **récepteur de cellule T**. Dans son principe d'élaboration et de fonctionnement, ce récepteur a un peu quelque chose à voir avec les anticorps. En effet, comme eux, il possède un site fabriqué de manière aléatoire à partir d'un ensemble de gènes destinés à reconnaître de manière spécifique des antigènes étrangers. Lors de la maturation des nouvelles cellules T, chaque cellule sélectionne au hasard les gènes qui donneront à son récepteur T une forme de reconnaissance originale bien spécifique. C'est ce récepteur d'une part et la diversité de forme de ces récepteurs portés par la population de lymphocytes T d'autre part qui permettent de scruter les **épitopes** (*voir reconnaître l'envahisseur, l'anticorps p.45*) présentés par les CMH. Comme dans le cas des lymphocytes B porteurs d'anticorps, les nouveaux lymphocytes T **naïfs** sont à la recherche de la forme complémentaire qui leur sera apportée par une cellule présentatrice d'antigène. Là encore, lorsque cette reconnaissance se produit, le lymphocyte sera **activé**. Et bien entendu, ici aussi les cellules activées vont se multiplier, créant ainsi une population de nombreux clones qui possèdent tous la même forme de reconnaissance, démultipliant les forces lancées dans la bataille. En encore une fois, à l'issue des combats, le système va garder la trace et mémoriser le souvenir de l'ennemi rencontré puisque quelques cellules issues de ces rangs vont acquérir un caractère de longévité et vont alimenter le **répertoire** des pathogènes connus en devenant des **cellules mémoire**.

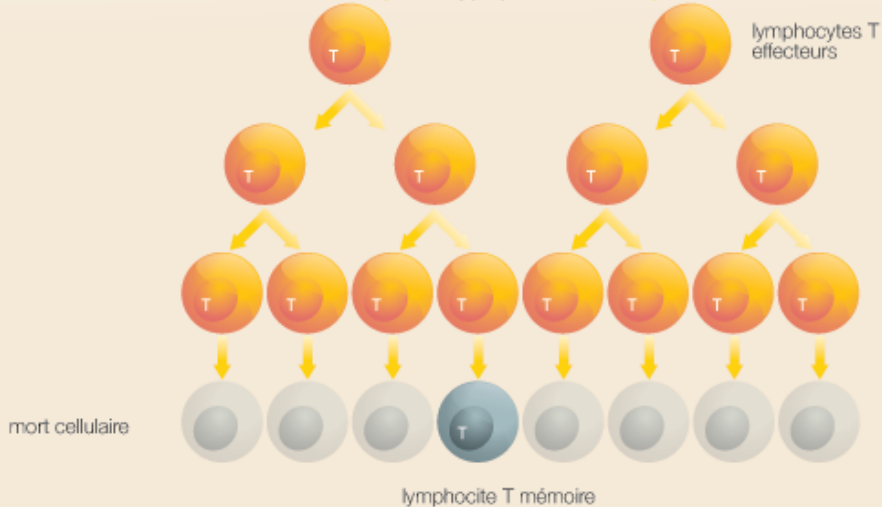
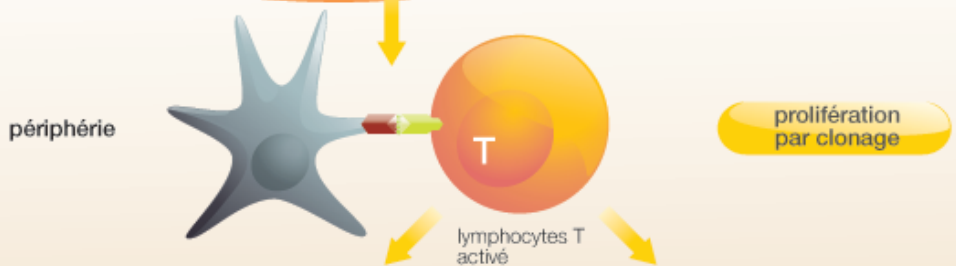
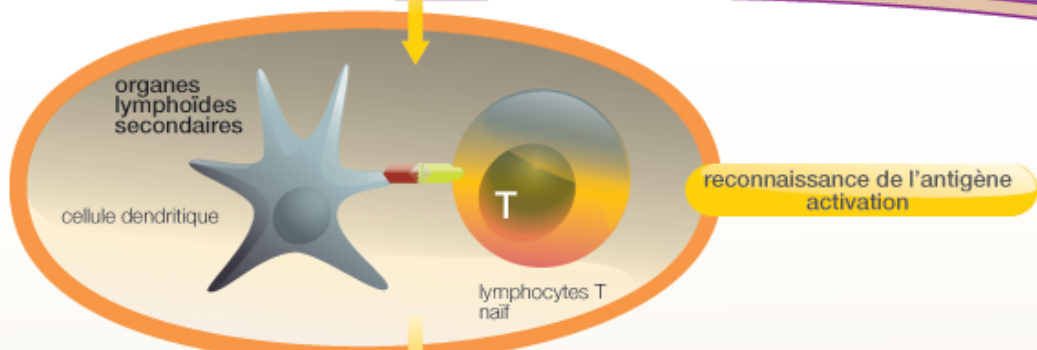
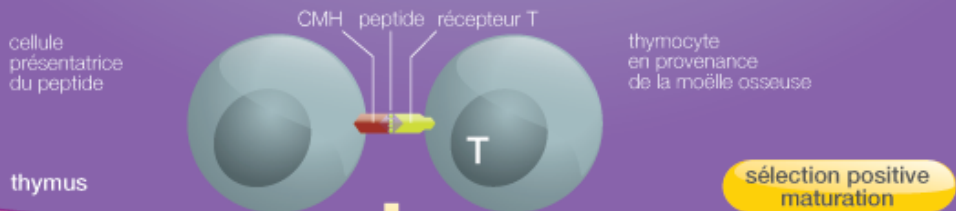
Fig. 18 Activation des lymphocytes T et mémorisation

1 CD4, CD8 et thymus

Il reste deux questions à résoudre pour tout comprendre dans cette histoire :

- < Qu'est ce qui fait la différence entre CMH de classe I qui présentent des échantillons issus du recyclage des cellules et CMH de classe II qui présentent des échantillons des ennemis capturés ?
- < Comment le système de reconnaissance fait-il la différence entre les échantillons du soi et ceux du non-soi ?

La réponse à ces deux questions est : le **Thymus**. Dans l'analogie militaire, le thymus représente l'école d'officiers. On considère ainsi les lymphocytes T comme les chefs sous l'autorité desquelles se trouvent toutes les autres cellules de l'immunité. Ce sont elles qui sont capables de reconnaître les ennemis parce qu'elles l'ont appris dans le thymus.



En effet, les futurs lymphocytes τ issus de la moelle osseuse entrent dans le thymus pour y subir deux sélections. La première est la capacité de leur TCR à interagir avec le CMH. Seules les cellules qui en sont capables seront conservées. La deuxième sélection sera la reconnaissance du « soi ». À l'issue de cette sélection, seules les cellules **incapables** de reconnaître les antigènes du « soi » qui leur sont présentées, autrement dit, incapables d'auto-détruire l'organisme, seront conservées. Ce sont donc les cellules dont le TCR reconnaît une forme inconnue, autrement dit, une forme a priori **étrangère** qui seront conservés. Toutes les cellules qui ne se seront pas conformées à ces sélections seront éliminées par apoptose. Cette sélection, extrêmement rigoureuse, élimine ainsi près de 90 % des candidats initiaux. À cette étape de la maturation, les cellules acquièrent deux autres récepteurs à leur surface, l'un capable de se lier au CMH de classe I, le récepteur CD8, l'autre au CMH de classe II, c'est le CD4. La dernière étape de maturation consistera à sélectionner les cellules de manière à les spécialiser pour l'un ou l'autre rôle seulement. Elles ne conserveront alors que le récepteur correspondant à ce rôle.

Le contact entre un lymphocyte et sa cellule cible est en réalité sensiblement plus complexe que la représentation que nous en donnons ici. Il met en jeu tout un protocole de reconnaissance et d'échange entre cellules, un peu à la manière d'une liaison informatique. Ce contact est appelé **synapse immunologique**.

Fig. 19 Synapses immunologiques entre lymphocytes et cellules cibles

Du thymus vont donc sortir deux populations de cellules :

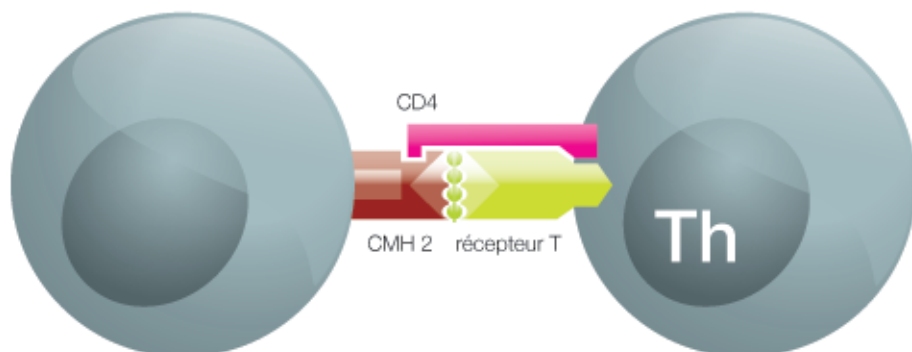
< **Les lymphocytes τ CD4+** encore appelés couramment lymphocytes ou cellules T4 ou CD4. Ce sont celles qui reconnaissent parmi les antigènes présentés par un CMH de classe II, sélectionné grâce au récepteur CD4, ceux qui sont étrangers. Ces lymphocytes sont appelés cellules τ auxiliaires, une traduction moins expressive que l'appellation anglaise : T-Cell Helper, en abrégé : Th.

< **Les lymphocytes τ CD8+** encore appelés couramment lymphocytes ou cellules T8 ou CD8. Ce sont celles qui reconnaissent parmi les antigènes présentés par un CMH de classe I, sélectionné grâce au récepteur CD8, ceux qui sont étrangers. Ces lymphocytes sont appelés cellules τ cytotoxiques, en abrégé τ_c ou en anglais CTL pour Cytotoxic T Lymphocyte.

Ces deux types de cellules ont en commun ce mécanisme de reconnaissance des antigènes. Mais leur rôle dans l'immunité est très différent.

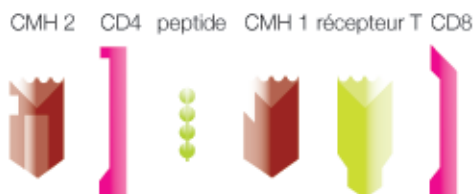
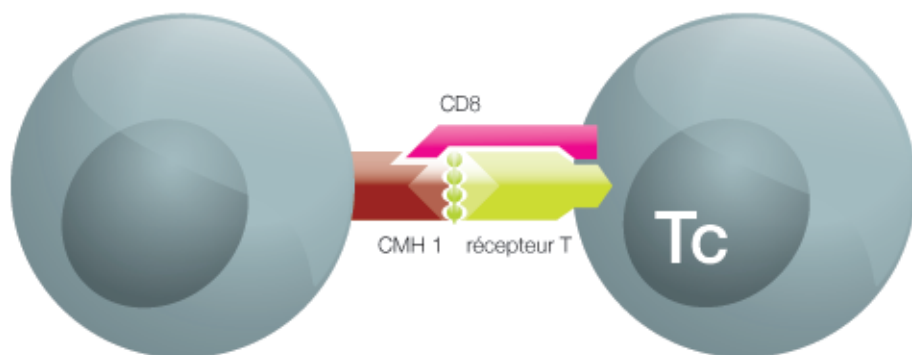
cellule cible : les cellules présentatrices d'antigène ;
cellule dendritique, lymphocyte B, macrophage

lymphocyte T CD4+



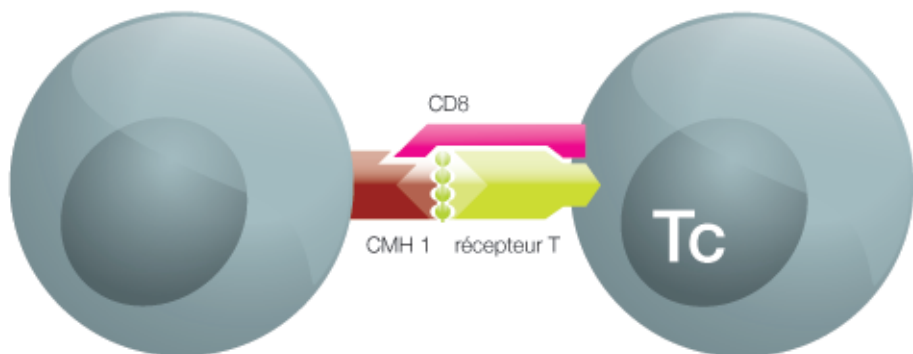
cellule cible : toutes les cellules de l'organisme
dont les cellules infectées par un virus ou anormales

lymphocyte T CD8+



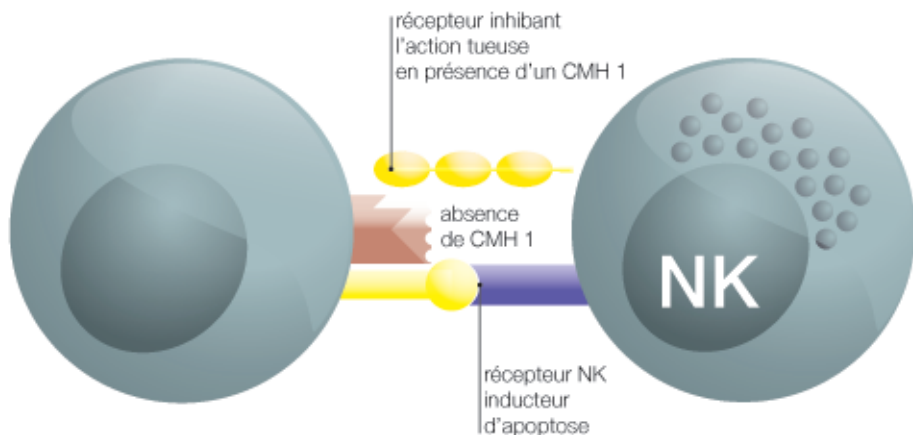
cellule cible

lymphocyte T CD8+



cellule cible

cellule NK



peptide CMH 1 récepteur T CD8



Les cellules Th ou lymphocytes T_{CD4+} , sont stimulées lorsqu'elles reconnaissent des antigènes étrangers que leur présentent les cellules présentatrices d'antigène, lymphocytes B, macrophages et surtout les cellules dendritiques. Leur rôle est de gouverner l'immunité. Pour cela elles communiquent avec l'ensemble du système immunitaire grâce à l'émission de cytokines.

Les cellules T_c ou lymphocytes T_{CD8+} , sont stimulées lorsqu'elles découvrent un antigène étranger présenté par une cellule quelconque du corps. Cela signifie que la cellule ainsi contrôlée s'est trouvée à produire quelque chose signant son dysfonctionnement. Typiquement, il s'agit de cellules envahies par exemple par des virus ou bien de cellules dont le mécanisme est altéré, des cellules cancéreuses. Le rôle du lymphocyte T_c est alors de détruire la cellule ainsi découverte. Elle possède pour cela les mêmes mécanismes de destruction que les cellules NK, c'est-à-dire, après s'être accolée à la cellule cible étrangère, la capacité à sécréter des protéines capables de perforer la membrane de la cible, les perforines, et d'autres protéines capables de déclencher le processus d'apoptose de cette cible. C'est cette propriété qui leur a conféré leur dénomination de cytotoxique.

2 plan B

A ce stade, cette belle mécanique pourrait sembler parfaite. Elle présente tout de même un risque : une cellule qui ne fonctionne pas normalement ou bien qui serait infectée par un virus, pourrait ne pas exhiber le CMH à sa surface. Elle deviendrait alors indétectable tout en étant corrompue. En fait, il n'en est rien. La mécanique de l'immunité consiste toujours à prendre pour inconnu et nuisible tout ce qui n'est pas reconnaissable. Et dans ce rôle, ce sont des cellules de l'immunité innée qui exécutent le travail : les lymphocytes NK (*voir les lymphocytes NK p.40*). Elles sont, en effet, capables d'éliminer les cellules du soi qui ne présentent pas de CMH de classe I. Cette fonction est encore renforcée par diverses protéines que les cellules qui ne fonctionnent pas bien peuvent exhiber à leur surface pour se signaler, comme une sorte de système d'alarme. Ces mécanismes facilitent d'autant leur détection et leur destruction par les lymphocytes NK.

Fig. 20 Plan B : les lymphocytes NK

Inflammation

Pour réagir à une agression, la machinerie immunitaire a besoin de mobiliser largement tous les moyens nécessaires. Elle va le faire en créant un phénomène appelé inflammation dont les effets sont bien connus : gonflement (oedème), chaleur et douleur. L'inflammation peut résulter d'une agression physique ou être la conséquence d'une infection. Mais elle peut aussi constituer une réaction de type allergique. L'inflammation se compose de différentes phases.

L'une de ces phases est vasculaire. Elle consiste en une dilatation des vaisseaux sanguins et l'augmentation de leur perméabilité afin de faciliter l'arrivée des cellules immunitaires. Les signaux provoquant ces effets sont d'origine locale. C'est d'abord l'histamine et la sérotonine, deux amines stockées dans diverses cellules de l'immunité locale comme les mastocytes. Ce sont aussi les prostaglandines et les leucotriènes, des acides gras produits par les cellules en état de stress qui ont des effets marqués, locaux (vasodilatation, attraction des leucocytes polynucléaires) et généraux, tels que la fièvre. D'autres signaux activent les plaquettes et les protéines du complément notamment.

L'autre phase est cellulaire. Elle fait intervenir notamment les cellules de la paroi des vaisseaux sanguins qui facilitent, par l'expression de récepteurs appropriés, l'adhésion des cellules immunitaires circulant dans les vaisseaux. Cela leur permet de s'arrêter puis de traverser la paroi à l'endroit où ces récepteurs sont exprimés. D'autre part, les macrophages et les lymphocytes, principalement, sécrètent des cytokines qui contrôlent l'inflammation. Certaines de ces cytokines sont pro-inflammatoires (IL1, IL6 et TNF α), d'autres au contraire sont anti-inflammatoires (IL4, IL10, et IL13). Elles modulent la réaction inflammatoire selon leur intensité en agissant sur les autres cellules de l'immunité.

Dans certaines maladies chroniques comme l'infection par le VIH, l'état inflammatoire devient permanent avec plus ou moins d'intensité. Cela ne va pas sans s'accompagner à la longue de complications au niveau de divers organes vitaux comme le cœur ou le foie et pourrait aussi expliquer l'apparition prématurée de cancers.

entre inné et acquis

Les chapitres précédents ont décrit les principaux acteurs de l'immunité. Il a aussi été question de leurs fonctions individuelles, voire, un peu de leurs relations. Mais le système immunitaire est avant tout un ensemble cohérent dont tous les acteurs agissent de manière très concertée. Et cette concertation s'étend aussi au reste des cellules du corps. Quel système de défense pourrait agir autrement que grâce à une belle organisation et des moyens de communication efficace ? Comment protéger l'intégrité du corps sans relations étroite avec ses membres ? La complexité de cette organisation est telle que tout n'en est pas encore compris à ce jour. Et si le détail des mécanismes dépasse sensiblement le cadre de cet ouvrage, il est malgré tout possible d'en apprécier les aspects les plus importants.

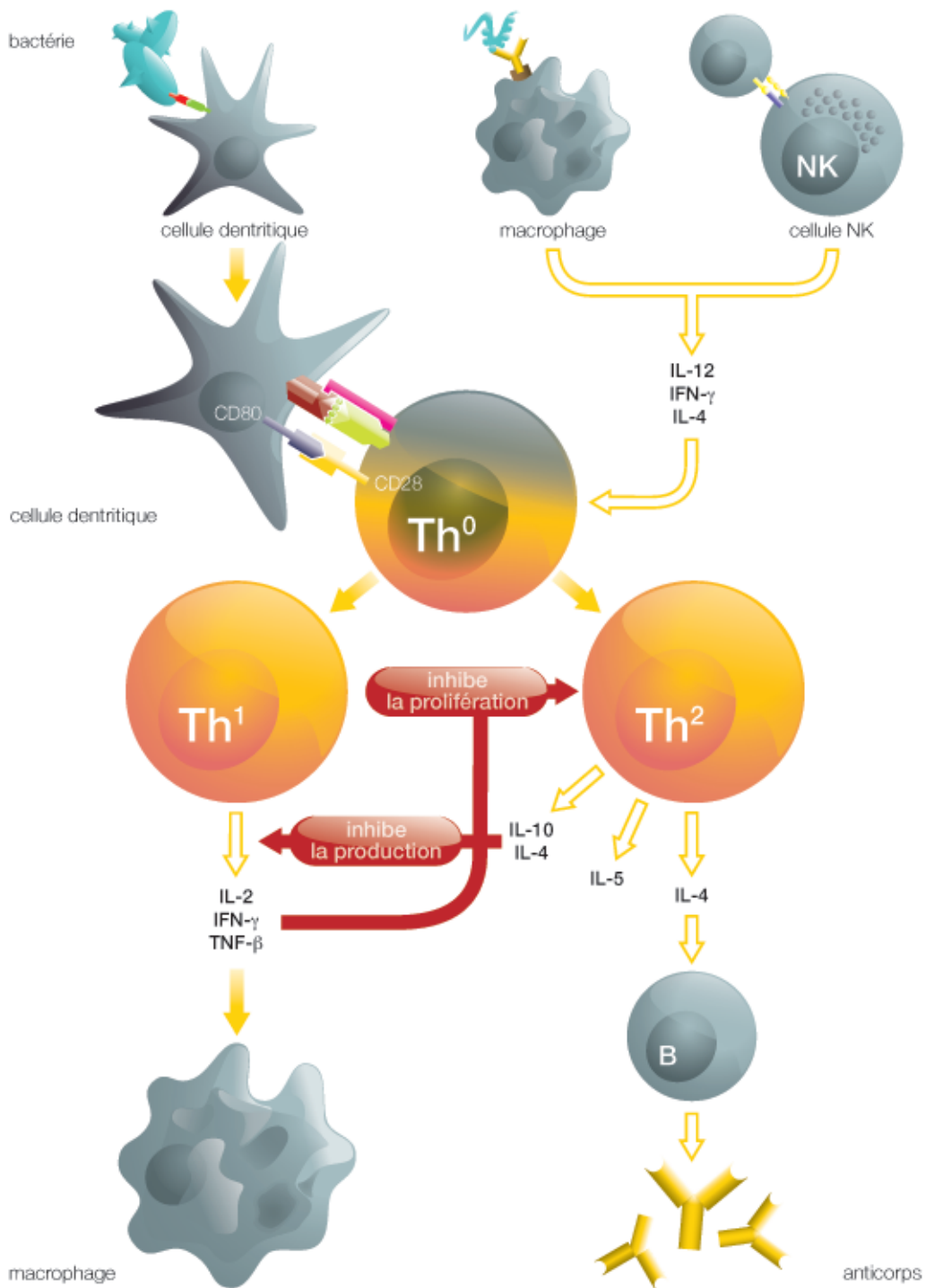
1 les moyens de communication

Pour communiquer entre elles, les cellules de l'immunité utilisent une batterie de signaux chimiques et de récepteurs de surface qui leur sont spécifiques. Ainsi, telle cellule placée dans des conditions précises va synthétiser à partir d'un gène donné une protéine signal et la conduire à la surface de sa membrane pour la sécréter. Cette protéine agira sur une autre cellule en étant captée par un récepteur spécifique que cette autre cellule aura exprimé dans sa membrane. Lorsque cette interaction a lieu, le récepteur déclenche à l'intérieur de cette autre cellule divers événements capables de changer son comportement. Les signaux utilisés par l'immunité sont des sortes d'hormones appelés **cytokines**, une famille de substances dans laquelle on trouve divers sous-groupes comme les **interleukines** ou les **interférons** ainsi que divers **facteurs de croissance**.

2 la gestion des équilibres

Ce qui fait la qualité et l'efficacité du système immunitaire des mammifères dont nous faisons partie, c'est à la fois l'extraordinaire diversité des réponses possibles aux agressions dont nous pouvons être victimes et la qualité de l'organisation du système et sa capacité à apprendre puis à restituer son expérience avec toujours plus d'acuité mais aussi de tolérance.

Face à un envahisseur, les soldats du système immunitaire n'agissent pas de manière désordonnée, chacun a un rôle précis et agit selon les ordres. Ce sont les lymphocytes qui assurent la coordination du système. Les éléments de l'immunité innée montent la garde et assurent les défenses en première ligne. Lorsqu'ils ont capté quelque chose, ils déclenchent l'alarme par divers signaux et font remonter au niveau du commandement l'identification de l'envahisseur. À ce stade, les décisions à prendre sont de deux ordres, d'une part employer les moyens appropriés et d'autre part, moduler l'intensité de la réponse. Ces choix seront surtout guidés par l'expérience acquise.



Dans le choix des moyens, les lymphocytes Th (ou τ CD4+) disposent de deux types de réponse : soit humorale, c'est-à-dire en favorisant la production d'anticorps, soit cellulaire, en stimulant surtout les macrophages. Ce choix dépend essentiellement des conditions dans lesquelles un lymphocyte Th naïf, appelé à ce stade Th0, va être stimulé et fait encore l'objet de recherches. Il amène les lymphocytes Th0 à se spécialiser soit :

< en **Th1** émettant Interleukine 2, Interféron γ et TNF α qui stimuleront principalement les macrophages et une réponse inflammatoire (*voir encadré Inflammation p.60*) mais aussi les lymphocytes NK et les lymphocytes T_c (ou τ CD8+);

< en **Th2** émettant Interleukine 4, 5 et 10 et favorisant ainsi la différenciation et la prolifération des lymphocytes B et la production d'anticorps.

Fig. 21 Élaboration d'une réaction immunitaire

Le type de réponse choisi s'inscrit alors dans les répertoires de lymphocytes mémoire et amène progressivement un individu à se singulariser. Ce mécanisme d'apprentissage ne donne pas les mêmes résultats chez tout le monde. Son originalité dépend de la diversité génétique du CMH, ce qui explique pourquoi tout le monde ne réagit pas de la même manière aux mêmes agressions.

L'intensité de la réponse est bien entendu fonction de celle de l'attaque. Plus il y a d'invasisseurs, plus le système sera stimulé et plus il va réagir. Mais le système immunitaire possède aussi divers mécanismes modérateurs capables de ralentir ses effets, d'adapter sa réponse qualitativement mais aussi de prévenir les débordements du système. Ainsi, les mécanismes Th1 et Th2 sont antagonistes. D'une part les Th2 sécrètent l'IL 4 et l'IL 10 qui régulent l'activité des macrophages à la baisse. D'autre part les Th1 émettent l'IFN γ capable de ralentir l'activation des lymphocytes B. C'est aussi le cas des lymphocytes τ CD8 qui, lorsqu'ils sont activés, peuvent sécréter IL 4 ou IFN γ .

Du côté des anticorps et des lymphocytes B, il existe aussi divers mécanismes qui concourent à créer un équilibre entre activation et modération. Mais l'activité modératrice du système immunitaire est surtout le fait de lymphocytes τ dédiés à cette tâche, les lymphocytes τ régulateurs. La recherche est aujourd'hui particulièrement vivace dans ce domaine où il reste encore beaucoup de choses à découvrir. Les connaissances actuelles ne permettent pas encore d'exposer une vue générale et synthétique de la question. Néanmoins, l'objet de ces régulations est clair : permettre au système immunitaire d'adapter la réponse à l'attaque, éviter ou limiter les débordements d'activité et les réactions mal dirigées et permettre au système de revenir à la normale en détruisant les bataillons de cellules devenues inutiles lorsque le danger est écarté, principalement en déclenchant l'apoptose des cellules en surnombre.

Fig. 22 Molécule d'interleukine II (image wikipedia)



Quelques cytokines

Bon nombre d'appellations de cytokines sont issues de leur découverte et leur rôle tel qu'il est décrit aujourd'hui n'a plus qu'un rapport éloigné de cette origine. Ainsi le $TNF\alpha$, Tumor Necrosis Factor, autrement dit, le facteur nécrosant des tumeurs, doit son nom à Carswell, son découvreur en 1975 qui avait observé que cette protéine pouvait provoquer la nécrose d'une tumeur. Il est décrit aujourd'hui comme une cytokine émise par les cellules réagissant à une agression. Il agit en de nombreux endroits et sur différents organes en

contrôlant la diminution de l'appétit, la fièvre, la résistance à l'insuline, il favorise la migration des cellules immunitaires à travers les parois des vaisseaux sanguins, il stimule la phagocytose et augmente les signes de l'inflammation.

L'interleukine 2 : appelée initialement facteur de croissance des lymphocytes T (TCGF), l'interleukine 2 est émise essentiellement par les lymphocytes T_{CD4+} en réaction à la reconnaissance de leur antigène spécifique. Les cellules réceptrices sont surtout les lymphocytes T , B et les NK . Elle accélère la prolifération des lymphocytes T_{CD4+} et $CD8+$, stimule la croissance et l'activité des cellules NK ainsi que l'activation des lymphocytes B .

Les interférons : la plupart des cellules de l'organisme, lorsqu'elles sont envahies par des virus, libèrent des interférons α et β . Véritables signaux d'alerte, ils protègent les cellules infectées par des virus en bloquant la production virale et protègent les cellules voisines de l'infection virale en induisant chez elles la synthèse de diverses protéines, notamment des enzymes capables de bloquer la réplication virale. Mais ils induisent aussi l'organisation des défenses en stimulant l'activité des macrophages et des cellules NK et augmentent l'expression des antigènes CMH de classe I.

L'interféron γ est sécrété par les lymphocytes T_{CD4+} et $CD8+$ et par les lymphocytes NK . Il agit en se fixant sur des récepteurs spécifiques membranaires qui activent la synthèse de diverses protéines responsables de ses effets :

- < Il protège les cellules contre les infections virales.
 - < Il stimule l'activité phagocytaire des macrophages, leur permettant de tuer les cellules tumorales.
 - < Il stimule la maturation des lymphocytes T et B et augmente la production d'anticorps.
 - < Il augmente l'expression des CMH de classe I et II par les macrophages.
 - < Il active les neutrophiles et les lymphocytes NK .
 - < Il active les cellules endothéliales et augmente leur capacité de fixation des lymphocytes.
- C'est pour cette raison que les interférons sont très utilisés comme médicament dans le traitement de maladies virales.

3 la gestion des déplacements

L'autre aspect essentiel d'un système de défense que l'on retrouve largement dans l'immunité, c'est évidemment la mobilité et la capacité à arriver rapidement au bon endroit avec les bons moyens. Là encore, il n'y a pas de diable extraordinaire dans la boîte mais un remarquable mécanisme fait de signaux émis et de récepteurs membranaires. La gestion des déplacements dans le système immunitaire est organisée de telle sorte que les cellules immunitaires suivent un parcours précis au long de leur existence où chaque phase correspond à un emplacement. Le parcours le plus démonstratif est celui de la **cellule dendritique** ou DC, Dendritic Cell. Lorsque les cellules précurseurs des DC quittent la moelle osseuse où elles sont produites, elles empruntent la circulation sanguine pour se répartir dans le corps à la recherche d'intrus. Lorsqu'elles auront rencontré leur antigène, elles vont abandonner leur lieu de veille et remonter les canaux lymphatiques vers le prochain ganglion pour présenter leur découverte aux lymphocytes T. C'est là que leur vie s'achève et que le lymphocyte ainsi activé prendra le relais pour se diriger à son tour vers la périphérie, vers le lieu de l'infection. Sur les grandes distances, c'est la force de la circulation sanguine qui permet aux cellules de se déplacer dans les vaisseaux. Mais comment ces cellules suivent-elles le bon chemin ? Deux mécanismes oeuvrant en parallèle sont en jeu.

Trouver la bonne adresse : Dans la circulation, le flux sanguin entraîne à toute vitesse toutes les cellules qui y baignent. Les cellules de l'immunité possèdent sur leur surface membranaire des sortes de harpons qui leur permettent de s'accrocher à d'autres protéines hérissées sur les cellules de la paroi des vaisseaux. La particularité de ce système c'est que n'importe quelle cellule ne porte pas n'importe quel crochet. Les cellules immunitaires portent des récepteurs spécifiques selon leur nature (lymphocytes B, T, NK, cellules dendritiques...) et leur état (naïfs, activés, mémoire...) tandis que les parois des vaisseaux sont recouvertes localement d'accroches spécifiques selon le lieu (poumons, intestins, peau, foie, ganglions lymphatiques) et le contexte (les cellules touchées par une lésion et les cellules de l'immunité présentes émettent des signaux à destination des cellules des vaisseaux). La bonne cellule passant au bon endroit est seule capable de s'accrocher à la paroi du vaisseau et de résister au flux. Une fois arrêtée, elle peut traverser cette paroi, une opération appelée **extravasation**, et se diriger dans les tissus vers le lieu où elle sera utile. Toute une famille de ces molécules d'adhésion qui permettent l'accroche est actuellement connue, des intégrines, des sélectines et d'autres protéines de la famille des immunoglobulines.

Suivre la bonne piste : pour se diriger, les cellules immunitaires utilisent un autre mécanisme : les **chimiokines** et leurs récepteurs. Les noms de chimiokine et de chimiotactisme dérivent du grec et désignent l'attraction ou la répulsion d'une cellule par une substance chimique. Ainsi, des cellules placées en condition de stress émettent des chimiokines. Les cellules immunitaires nécessaires possèdent à leur surface des récepteurs spécifiques de ces signaux qui leur permettent de suivre le signal à la trace étant entendu que la concentration en produit augmente lorsqu'on se rapproche de la source.

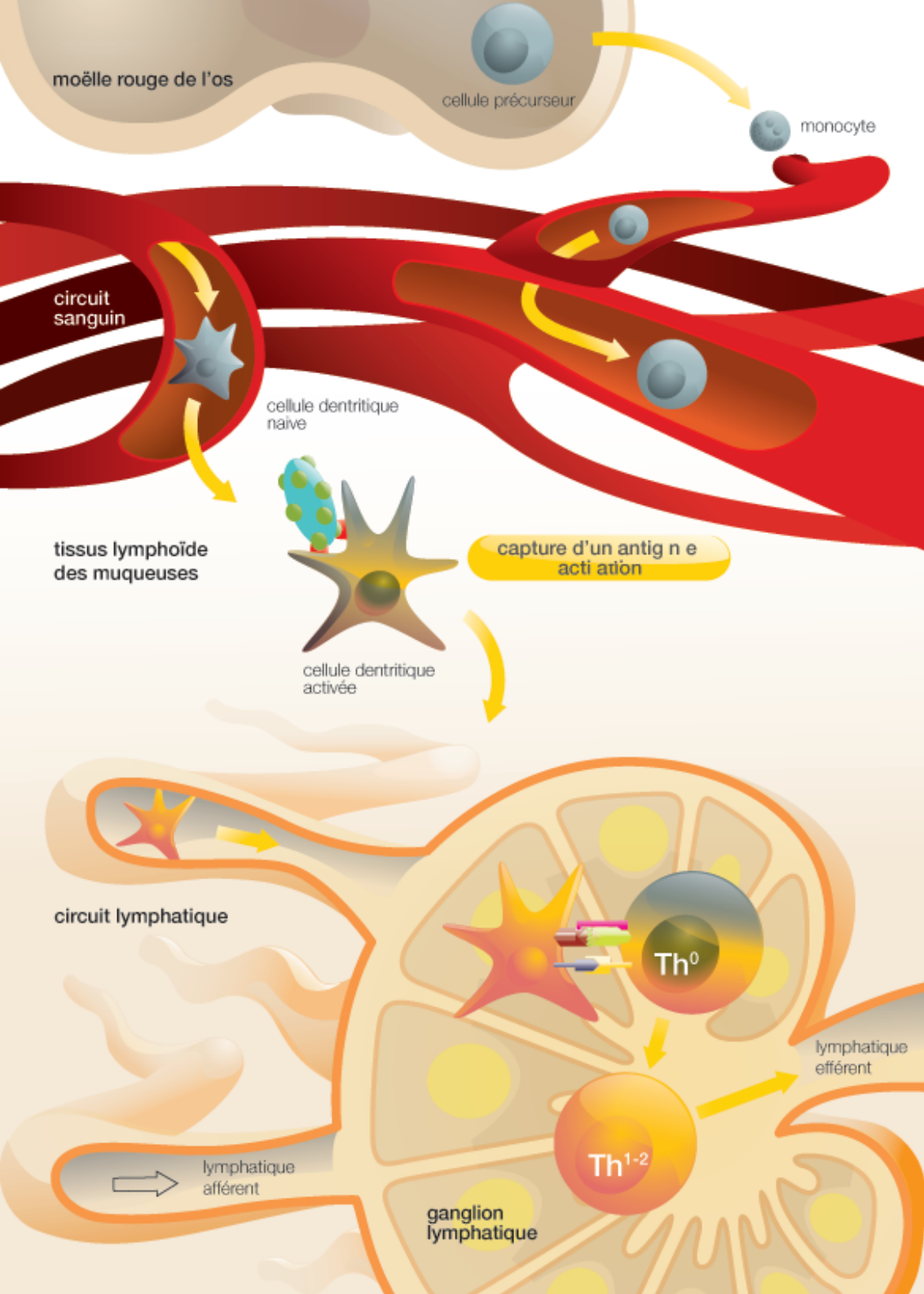
On connaît actuellement près d'une cinquantaine de ces molécules. Après avoir porté des noms les plus divers dérivés le plus souvent de leur découverte ou de leur fonction présumée, on a fini par leur créer une nomenclature plus simple. Les noms commencent par une série de lettres selon leur construction moléculaire, soit : C, CC, CXC et CX3C, puis L pour Ligand ou R pour Récepteur, puis un numéro d'ordre. Chimiokines et récepteurs ne sont pas strictement appariés. Il y a une certaine redondance dans le système. Ainsi, CCL5 précédemment appelé RANTES (Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed, and Secreted) est une chimiokine détectée par les récepteurs CCR1, CCR3 et CCR5. Mais ce dernier est aussi sensible à CCL3 (ancien MIP-1 α) et à CCL4 (ancien MIP-1 β). À l'inverse, le récepteur CXCR4 n'est sensible qu'à CXCL12 (ancien SDF-1).

Fig. 23 Circulation des cellules immunitaires

4 entre inné et acquis

La réaction immunitaire d'une personne face à une attaque est le fait de mécanismes qui sont les mêmes chez tous les humains. Mais son déroulement n'est pas un standard universel et commun à tout le monde parce que chaque individu possède une originalité génétique et acquiert au fil de sa vie des éléments nouveaux, une sorte de culture de défense acquise à laquelle son système immunitaire se réfère et qu'il enrichit à chaque nouvelle agression.

Mais les réponses initiales ne sont pas les mêmes d'un individu à l'autre et ce, parce que nos gènes transmis par nos parents et combinés entre eux, diffèrent des autres. Ainsi, le CMH de chaque individu lui est-il propre. Mais cela signifie aussi que la capacité de ce CMH à fixer tel antigène plutôt que tel autre ne sera pas la même d'un individu à l'autre. Ce faisant, la sélection d'un TCR correspondant à la réponse de cet individu à ce pathogène ne ressemblera pas à celle d'un autre. D'ailleurs, le TCR en question, dont la forme est obtenue par une sélection aléatoire de gènes ne sera peut-être pas totalement la même non plus, même en réponse à un antigène identique. Et ainsi de suite... la diversité tant innée que acquise est la règle.



moëlle rouge de l'os

cellule précurseur

monocyte

circuit sanguin

cellule dendritique naïve

tissus lymphoïdes des muqueuses

capture d'un antigène

cellule dendritique activée

circuit lymphatique

lymphatique afférent

lymphatique efférent

ganglion lymphatique

Th⁰

Th¹⁻²

Les pathogènes que chaque individu rencontre au cours de sa vie diffèrent essentiellement d'une région du monde à l'autre. Les maladies ne sont pas les mêmes partout et les personnes qui ont appris à réagir aux infections connues dans leur région sont parfois très vulnérables lorsqu'ils voyagent loin de chez eux. Mais l'augmentation des migrations de population a aussi changé les choses. Et cette histoire ne date pas de notre siècle. Ce ne sont pas tant les armes à feu des envahisseurs de l'Amérique au quinzième siècle que les autochtones avaient à craindre, mais bien plus les maladies que les conquérants ont apportées avec eux. Selon certains historiens elles ont fait plus de victimes que les combats.

Fig. 24 La peste - gravure du moyen âge (image wikipedia)

Un exemple d'évolution génétique

Les gènes qui gouvernent la fabrication des innombrables récepteurs, cytokines et autres protéines nécessaires au bon fonctionnement de l'immunité peuvent varier d'un individu à l'autre et être le fruit d'une sélection naturelle. Un bon exemple nous est donné par la mutation delta 32. Elle concerne le gène responsable de la fabrication du récepteur *CCR5*. Les personnes porteuses de cette mutation ont des cellules qui fabriquent un récepteur *CCR5* incapable de fonctionner. Cette mutation concerne une très faible proportion de la population du monde. Mais elle est particulièrement fréquente chez les européens de souche, jusqu'à 10 %. De longues recherches ont mis en évidence que la sélection remonte au Moyen Age, à l'époque où la peste noire ravageait l'Europe. Cette maladie mortelle a emporté au quatorzième siècle entre un quart et un tiers des Européens. Selon le professeur Christopher Duncan et le Dr Susan Scott de l'université de biologie de Liverpool, ces épidémies ont pu causer une sélection génétique de la population à cause de la résistance que conférait la mutation delta 32 à ses porteurs. On a ainsi abouti à une prépondérance des porteurs de la mutation qui subsiste encore aujourd'hui. C'est à cause de la résistance à l'infection par le VIH que confère cette mutation que les chercheurs se sont intéressés à cette extraordinaire démonstration de ce qui fait l'évolution lente de l'immunité chez les êtres vivants.

Pa. Doctor Schna-

-bel von Rom



Ne Credite, ab una fabul
quod scribitur von einem vntil
der heylt der Contagion
et essort circa Sohn darinn
Cada vero fides et an fides
gleich wie der Corvus auf der Nigen
Ab Credite. zehet nicht dert hin
denn Romis regnat de Pagan.

Quis non deberet sibi asserere
sur seinet Regalder flecken
qua loquatur ab vris et fiam
und deuet seu confisium
Wu mancher Credet abwasen get
des ihu tenet en fiamant
Marquison heyt seine Hob
und essum de gebote feul

l'infection à VIH

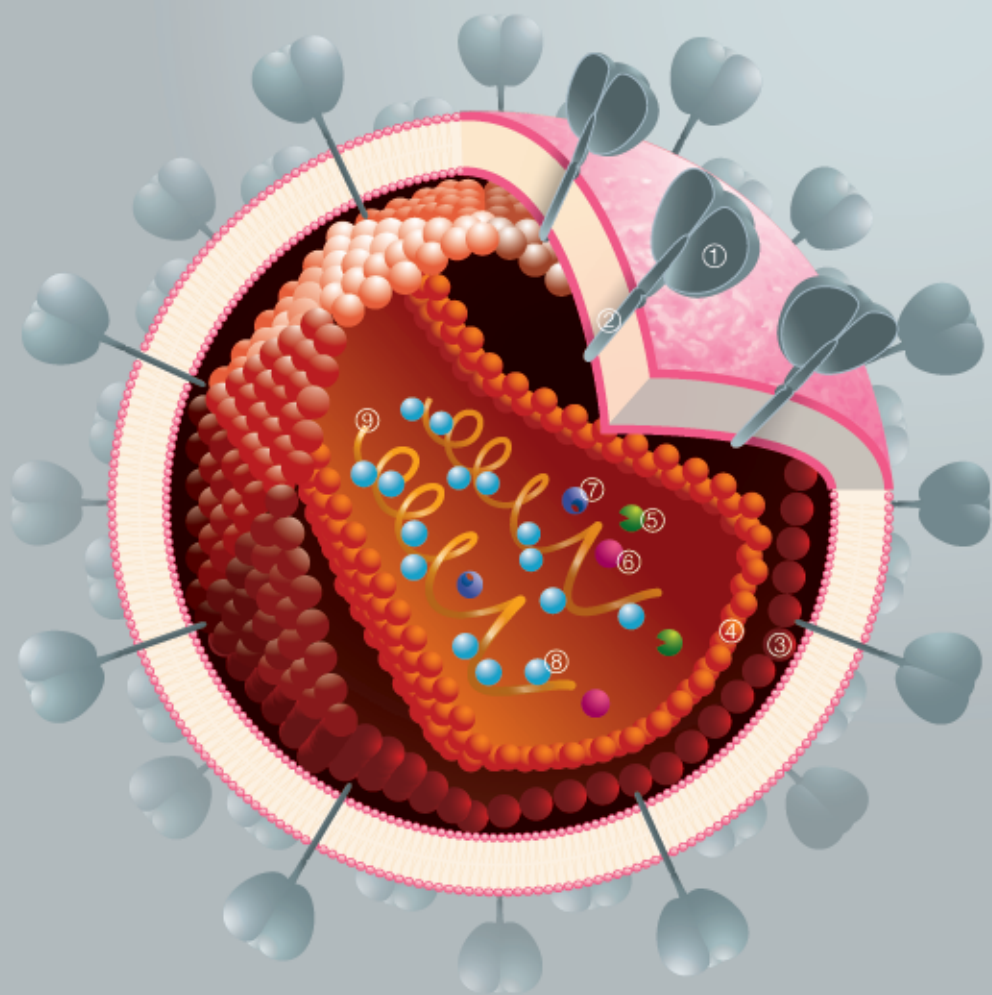
Le virus de l'immunodéficience humaine

3

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

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

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



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

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

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

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

1 pénétrer dans une cellule

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

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

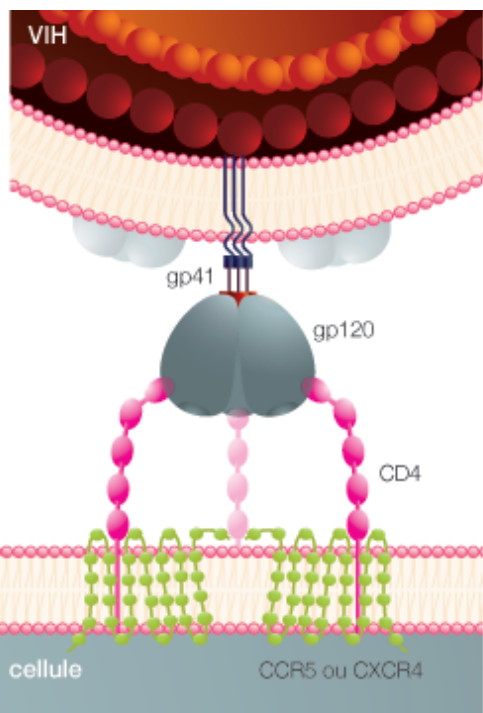
Une fois agrippé, il faut entrer. La clé d'entrée est une autre protéine de surface des cellules qui va servir de co-récepteur au VIH : un récepteur de chimiokine. Ce peut être **CCR5** ou bien **CXCR4** selon les virus. On découvre là une particularité importante du VIH : la variabilité de son mécanisme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

Fig. 26 Liaison du VIH à sa cellule cible

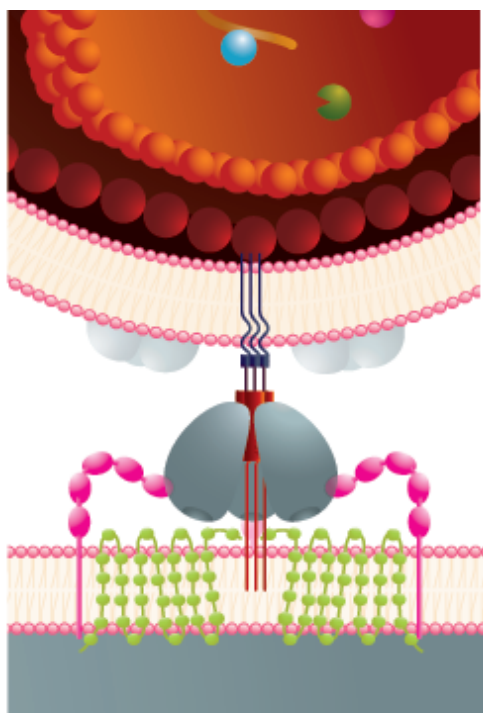
Cibles virales

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

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

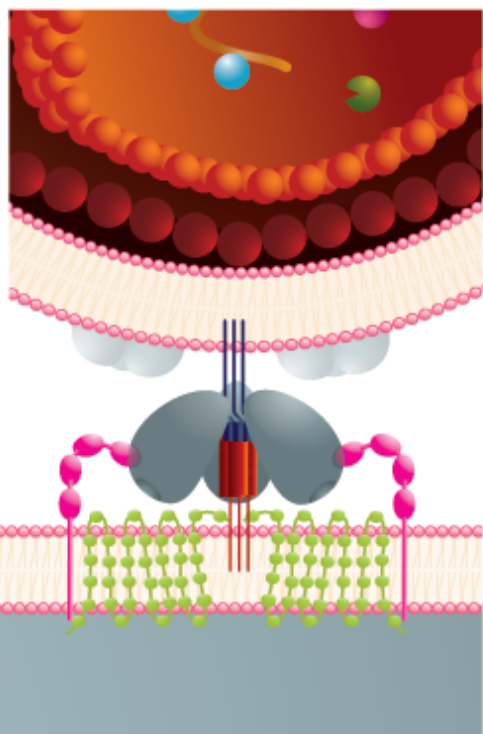


1

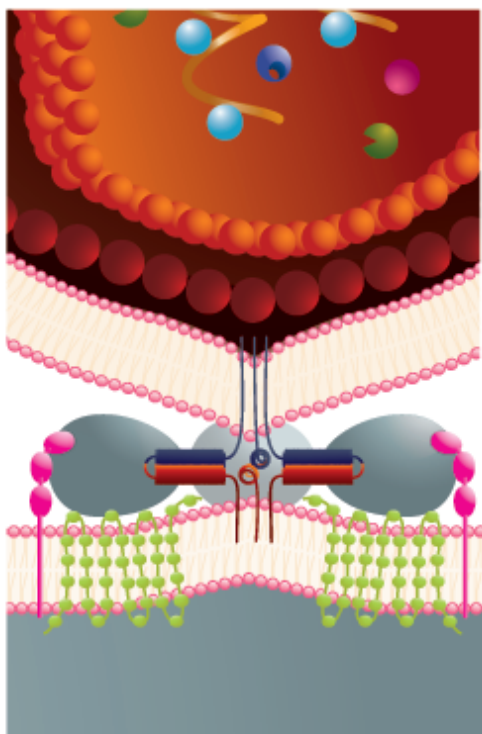


2

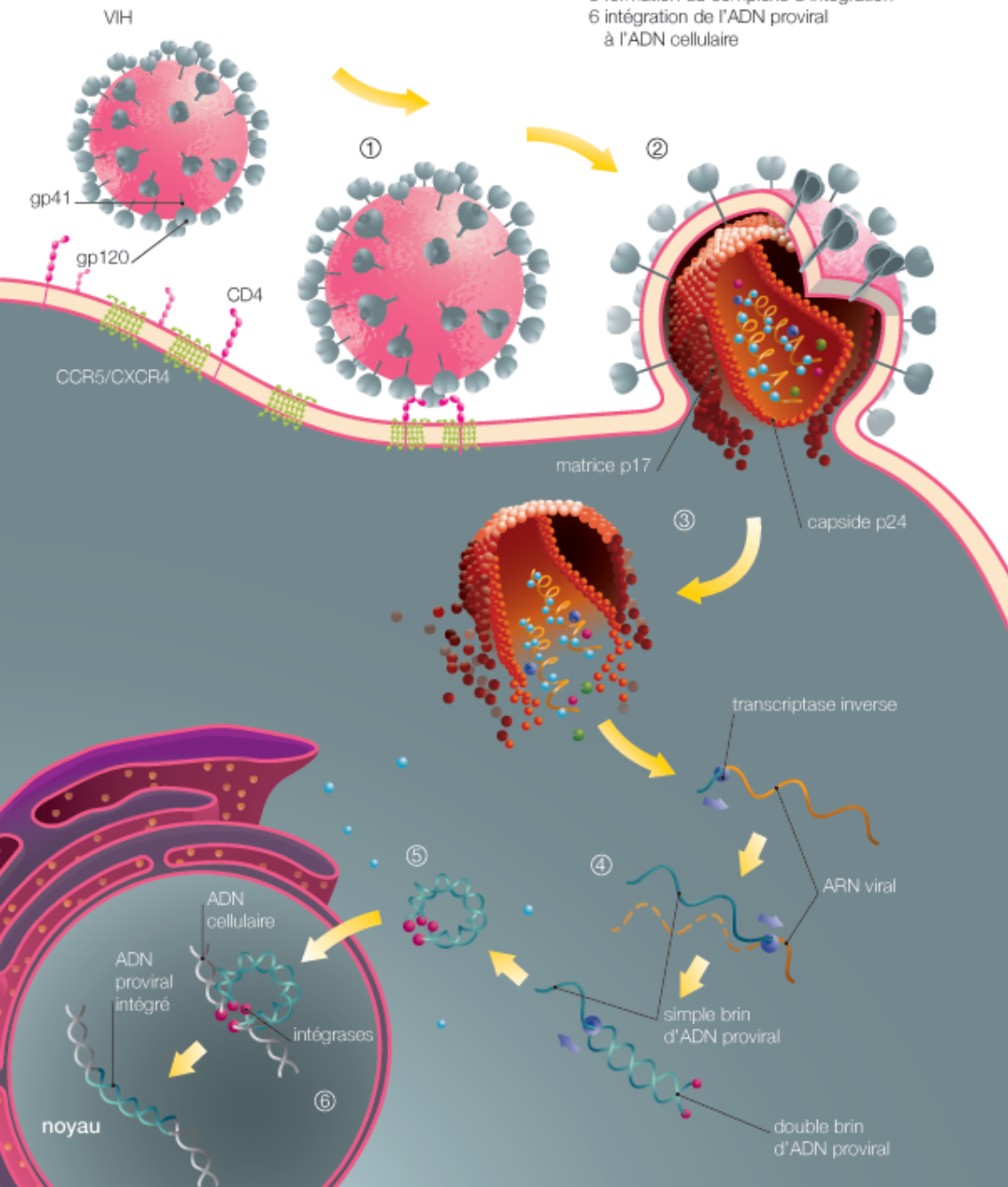
3



4



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



2 parasiter la cellule hôte

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

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

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

Fig. 27 Infection d'un lymphocyte par le VIH

3 produire de nouveaux virus

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

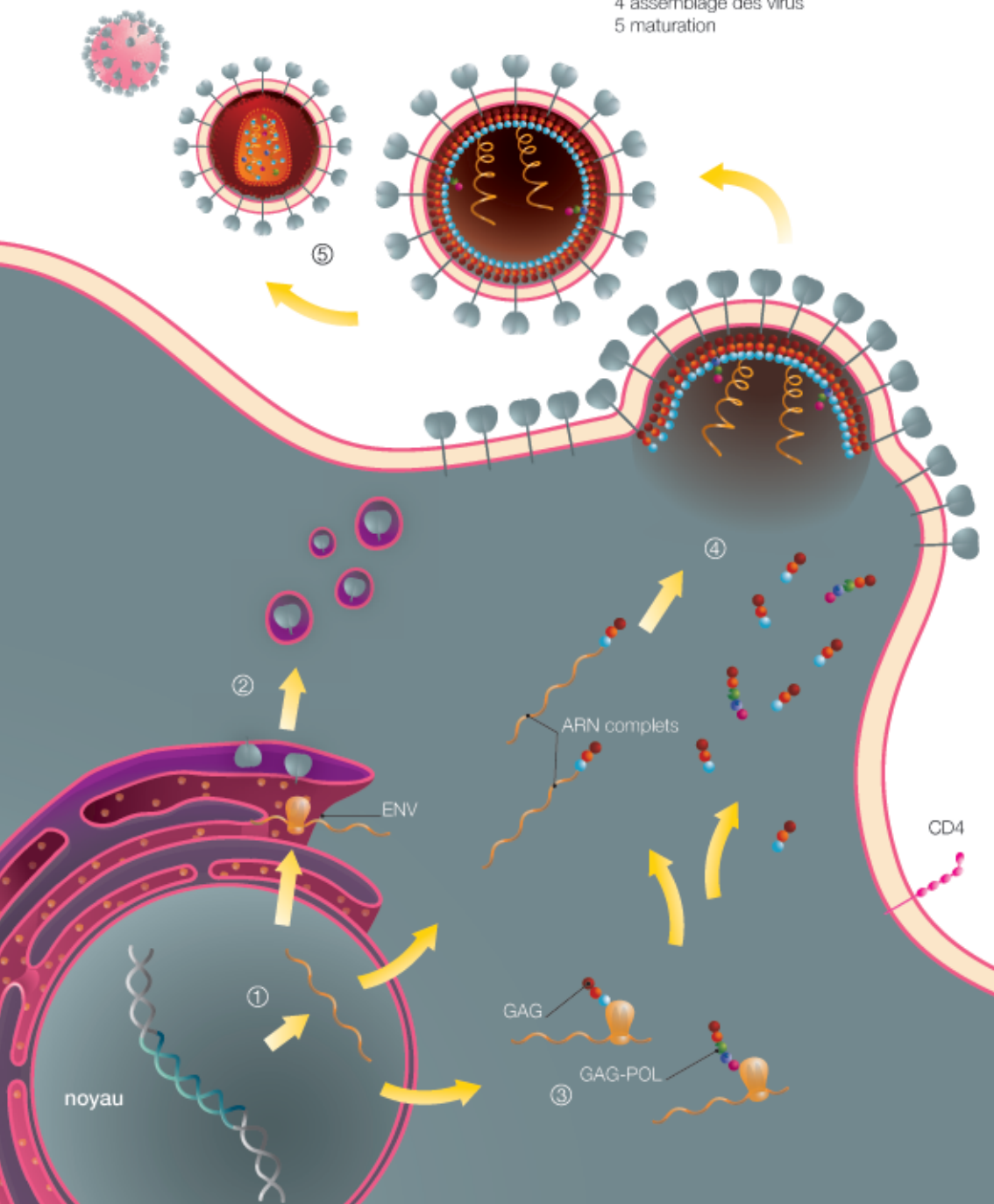
- < Diverses protéines de régulation et protéines accessoires du virus dont la tâche est surtout d'asservir les mécanismes cellulaires aux besoins du virus mais aussi de contrecarrer les mécanismes de défense internes à la cellule.
- < De longues chaînes de protéines virales destinées à former la capsid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

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

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

Fig. 28 Production de nouveaux virus par une cellule infectée

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



4 le génome du VIH-1

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

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

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

1 les zones d'amorce aux extrémités : LTR

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

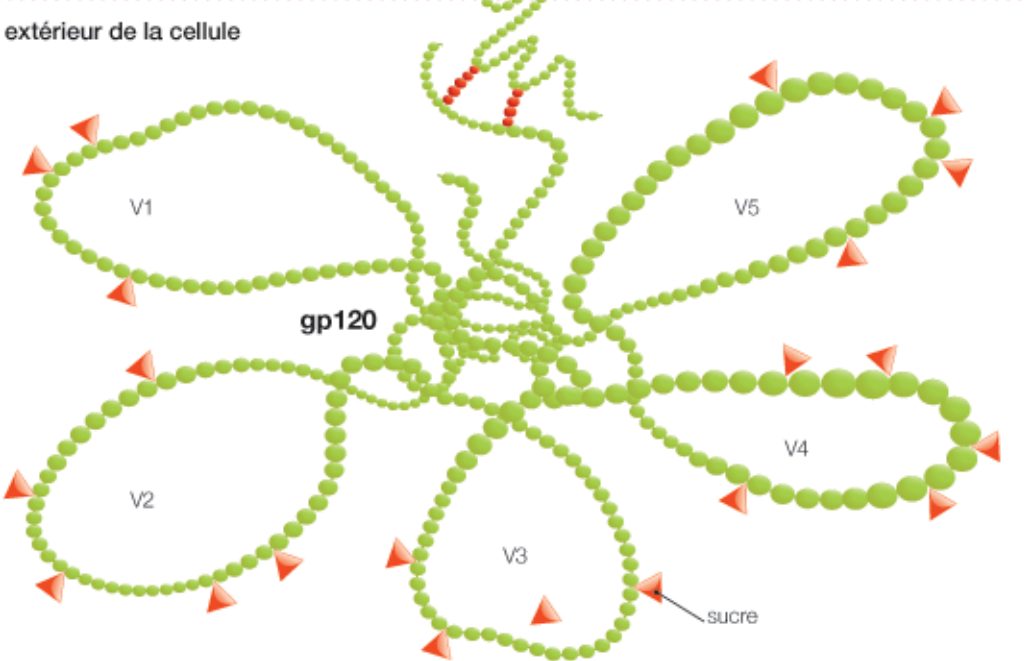
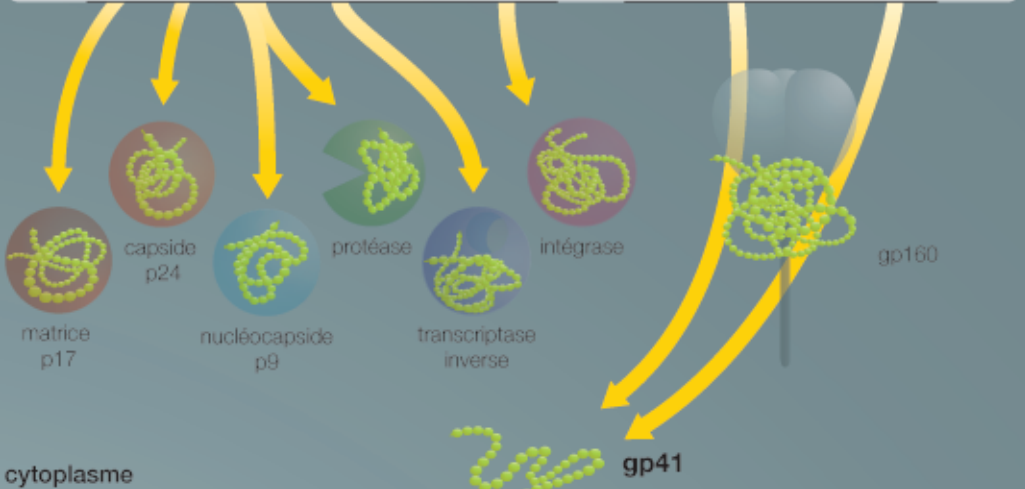
2 les gènes structurels du virus : GAG, POL et ENV

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

Fig. 29 Description du génome du VIH

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

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



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

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

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

3 les gènes de régulation : TAT et REV

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

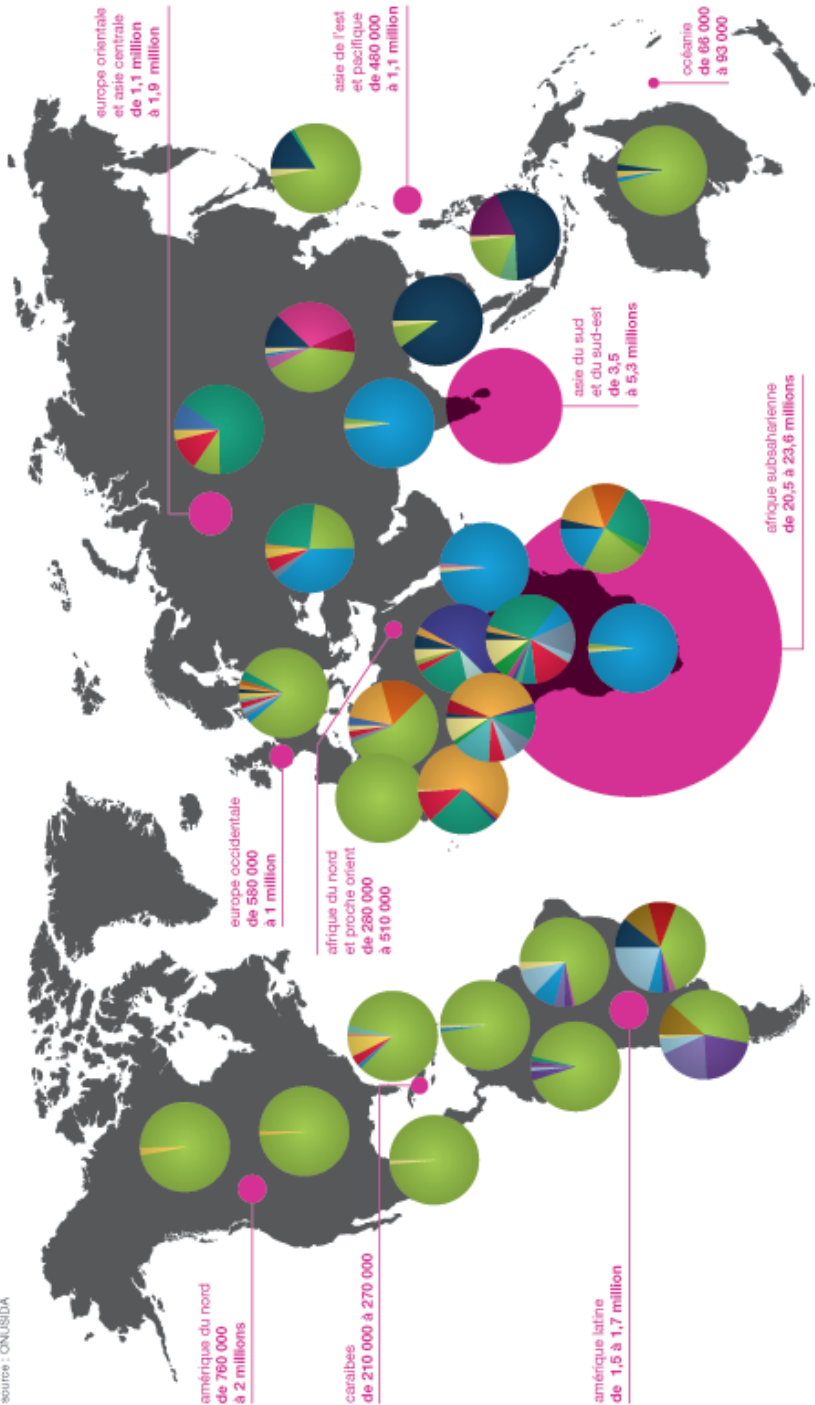
5 le VIH-2

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

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

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

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



● Nombre de personnes vivant avec le VIH en 2008

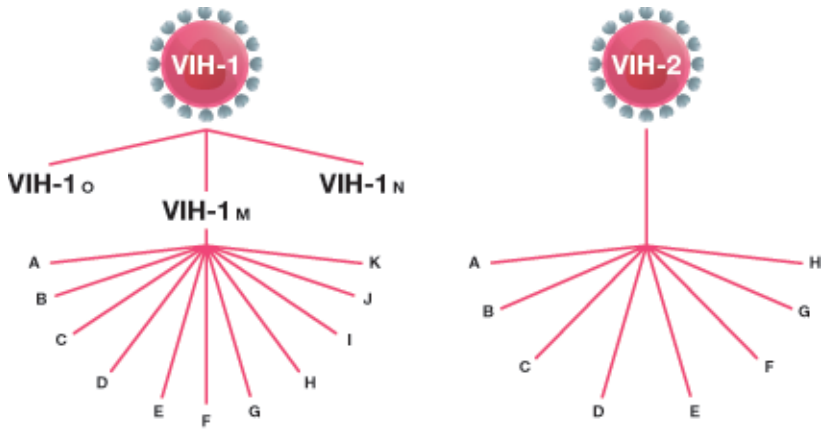
Répartition des sous-types de VIH-1 type M dans le monde en 2008

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

afrique
0206
A1D
13-cpx
06-cpx
11-cpx
H
autres

asié
01B
07-BC
08-BC
BC
autres

Fig. 31 Diversité des virus humains VIH 1 et 2



Diversité virale

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

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

mécanismes de la maladie

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

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

1 infection par le VIH

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

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

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

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

2 histoire naturelle

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

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

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

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

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

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

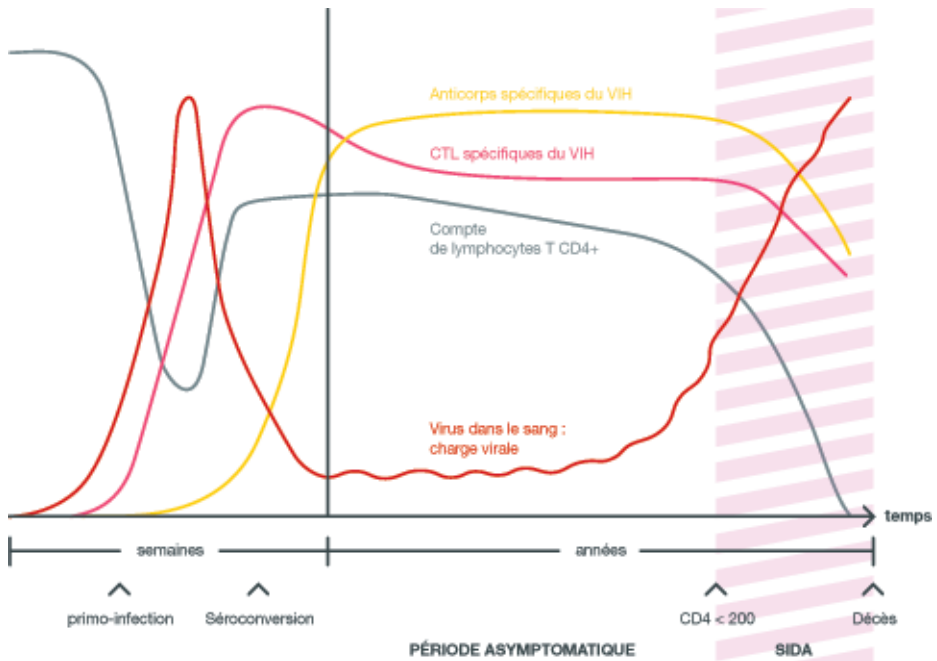
Bien qu'il soit touché dans une de ses fonctions essentielles, le système immunitaire réagit sévèrement contre cette attaque au cours de cette phase de primo-infection. La première défense adaptée qui se met en place est celle des **lymphocytes τ CD4+ et CD8+** cytotoxiques ayant détecté l'invasion.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

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

Après cette phase aiguë, suit une période variant largement entre deux et quinze ans, appelée asymptomatique. C'est une période durant laquelle les personnes ne ressentent pas forcément les effets de la maladie autrement que par de la fatigue, effet assez peu mesurable. Dans le même temps, le compte de lymphocytes $T\ CD4+$ baisse lentement mais inexorablement. C'est la vitesse de cette baisse qui rend cette phase plus ou moins longue. Mais cela dépend aussi d'où l'on part, autrement dit, dans quel état on se trouve après la primo-infection.

A partir d'un certain seuil, la baisse du compte de lymphocytes $T\ CD4+$ entraîne la diminution d'efficacité de l'immunité. En dessous de certains seuils, le système immunitaire n'est plus capable de faire face efficacement à certaines infections que l'on dit alors opportunistes puisqu'elles profitent de cette faiblesse pour s'installer.

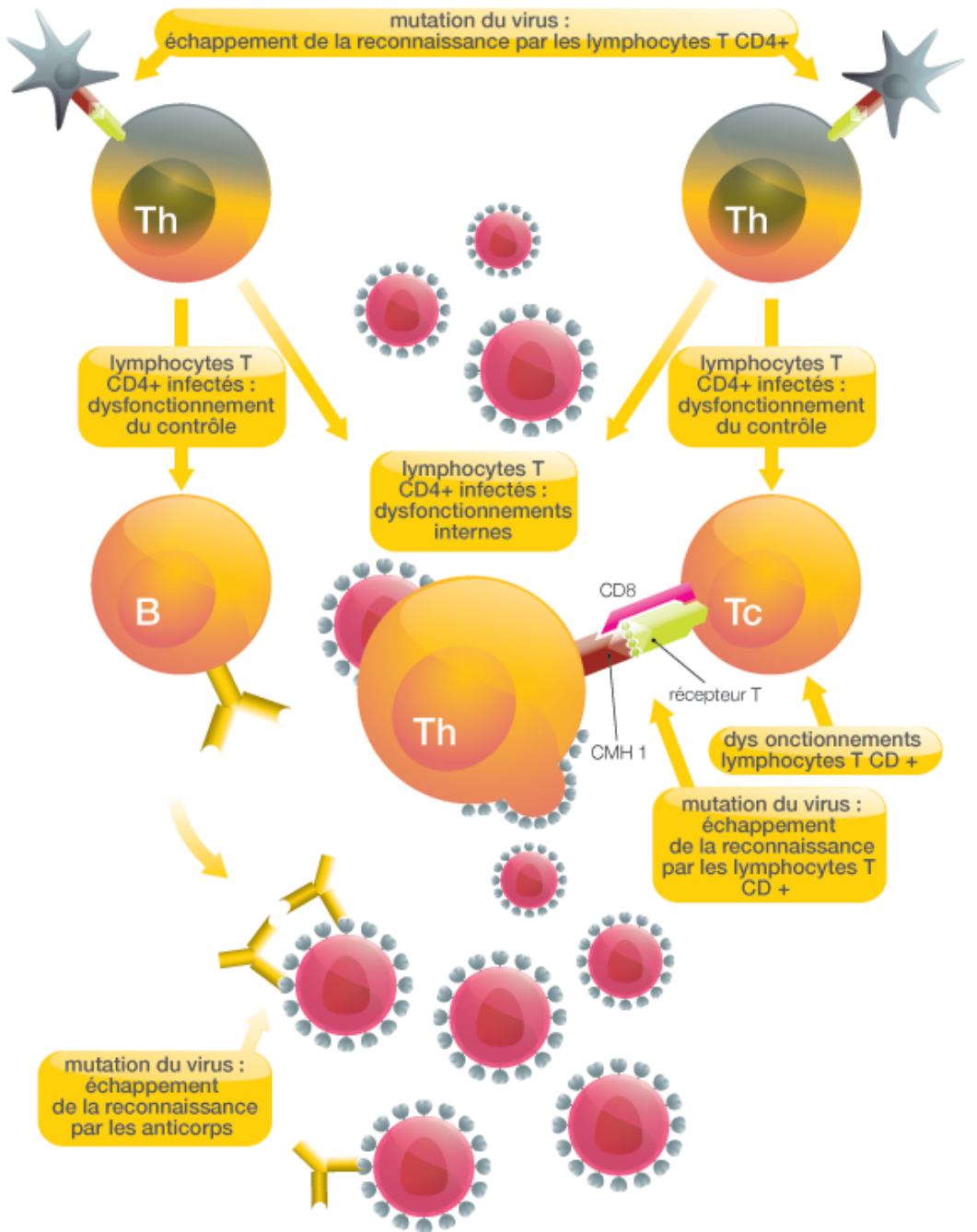
Fig. 32 Histoire naturelle de l'infection à VIH



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

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

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



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

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

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

Fig. 33 Réaction immunitaire

3 réponse immunitaire à l'infection

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

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

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

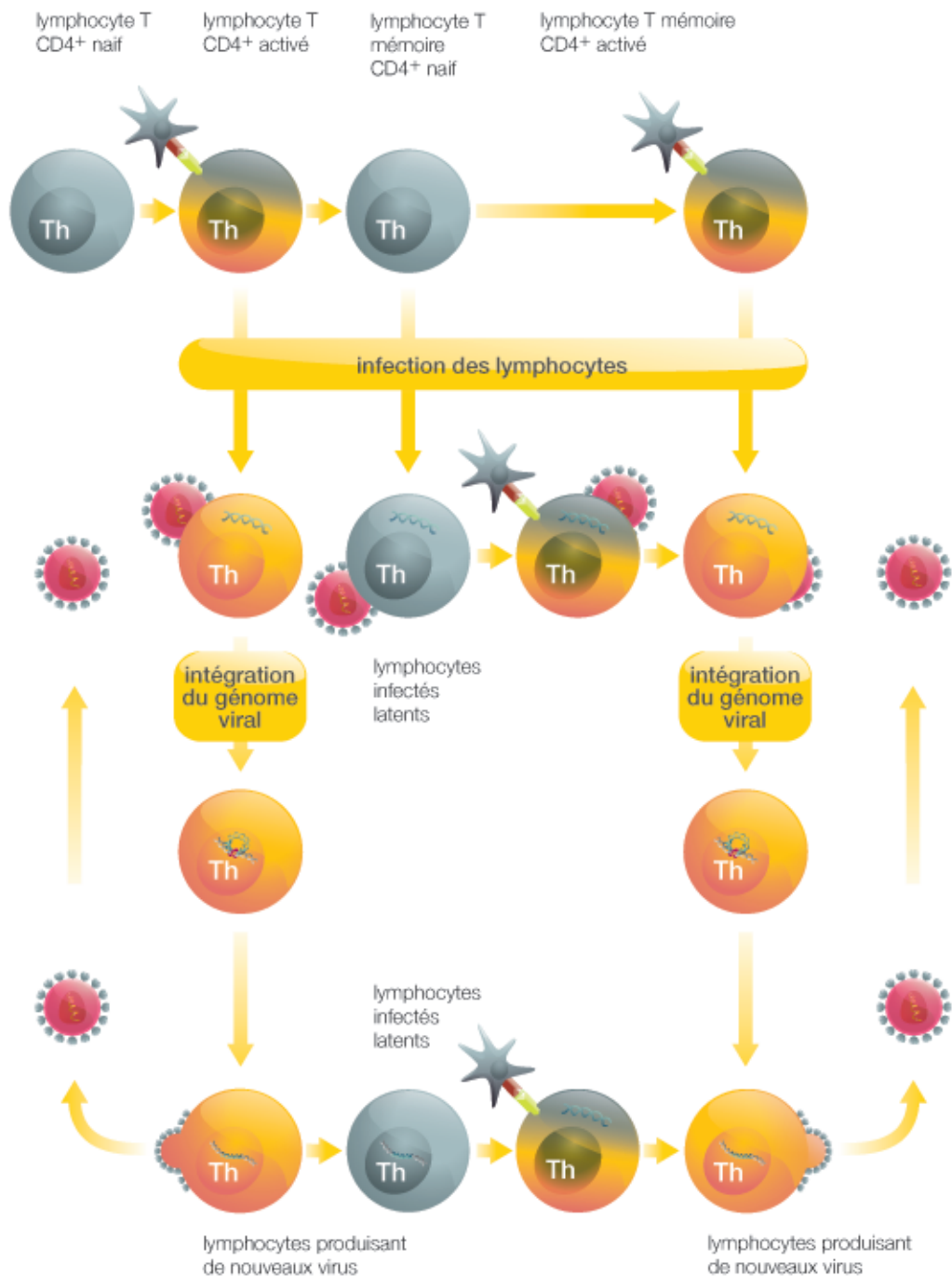
< Le VIH mute de façon aléatoire à chaque cycle de copie de l'ARN par la transcriptase inverse. Il s'en suit la création de copies modifiées qui ne sont pas forcément toutes viables. Mais la pression de sélection qu'exercent les réponses immunes favorise la réplication des copies capables d'échapper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

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

Fig. 34 Persistance de l'infection par le VIH

4 persistance de l'infection par le VIH

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



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

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

les antirétroviraux

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

Les enquêtes sont de différents types :

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

Les autres études :

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

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

Fig. 36 Inhibiteurs analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse

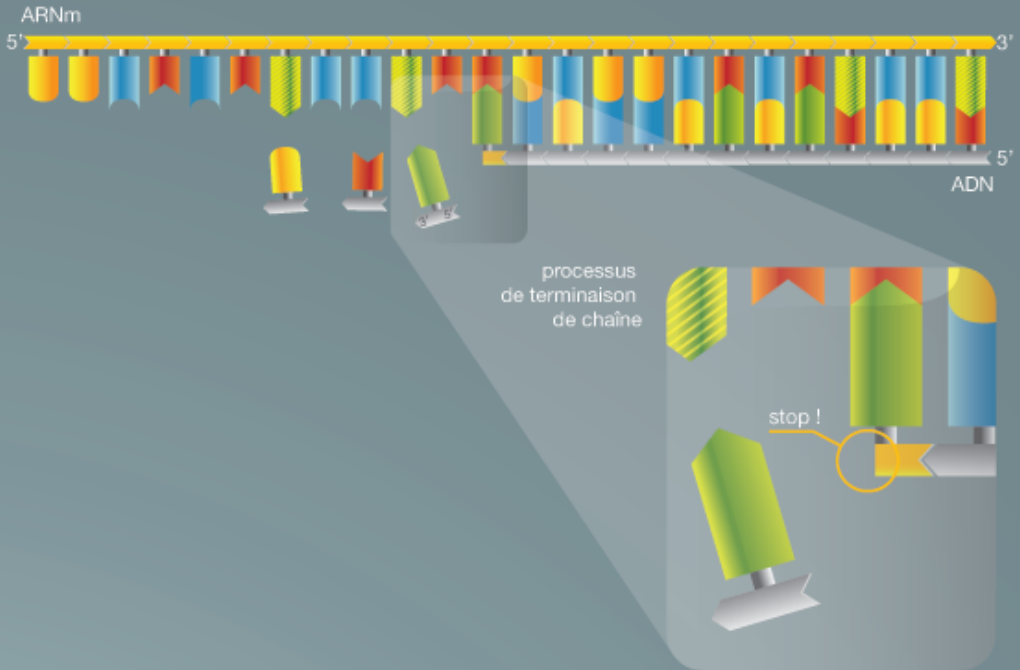
1 inhibiteurs de la transcriptase inverse

1 analogues nucléosidiques et nucléotidiques

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

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

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



Nucléotides

Analogues

Molécules

Thymine



T



zidovudine (AZT)
stavudine (d4T)

Cytosine



C



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

Guanine



G



abacavir (ABC)

Adénine



A



didanosine (DDI)
ténofovir (TDF/PMPA)

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

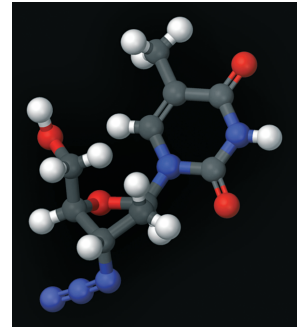
Fig. 37 Inhibiteurs analogues nucléosidiques/nucléotidiques de la transcripase inverse

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

Fig. 39 Inhibiteur non analogue nucléosidique de la transcriptase inverse

2 non analogues nucléosidiques

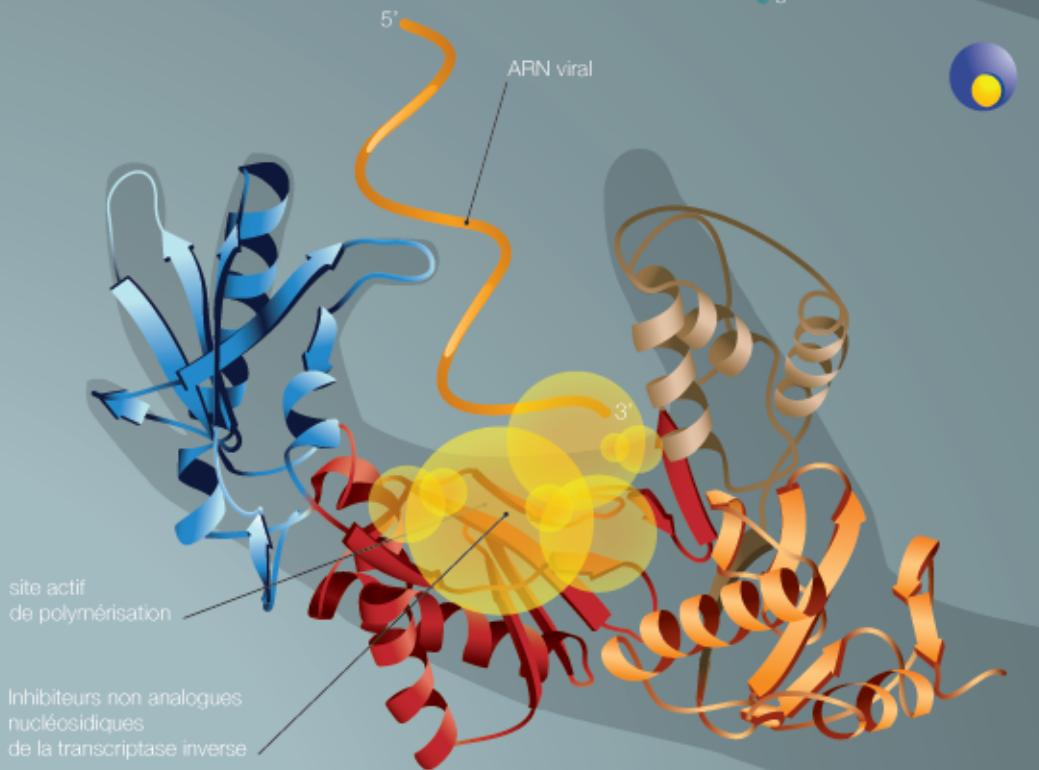
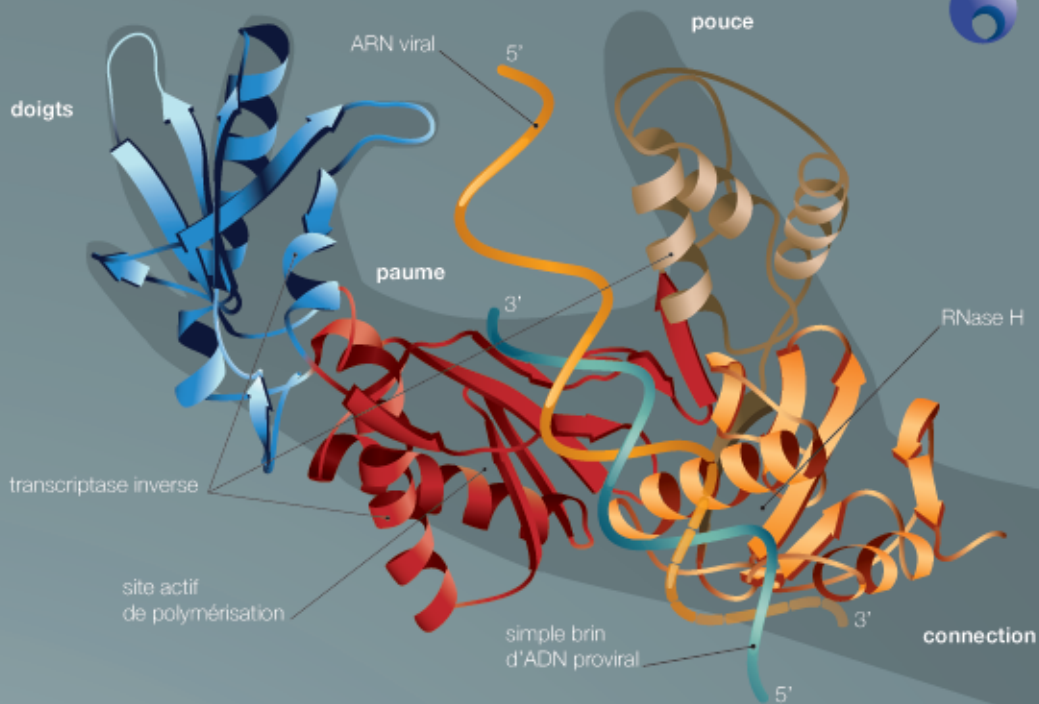
Lorsque le premier produit capable de bloquer la transcriptase inverse qui n'était pas un analogue nucléosidique a été mis au point, on n'a rien trouvé de mieux que de le qualifier de « **inhibiteur non analogue nucléosidique de la transcriptase inverse** » ou plus simplement « non nuc », INNTI, en anglais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

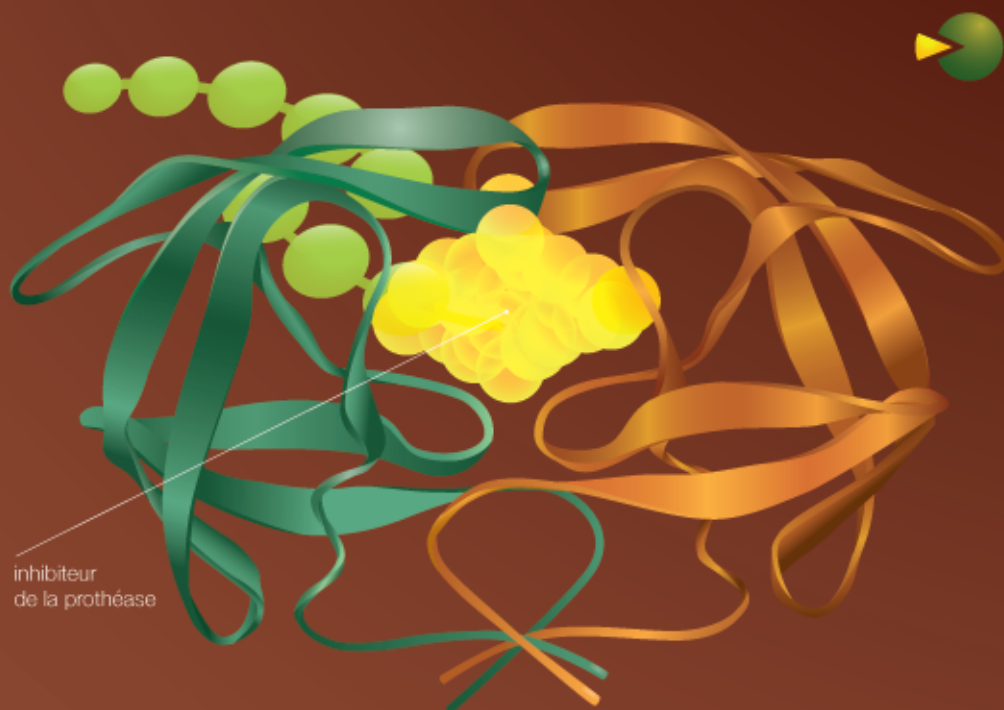
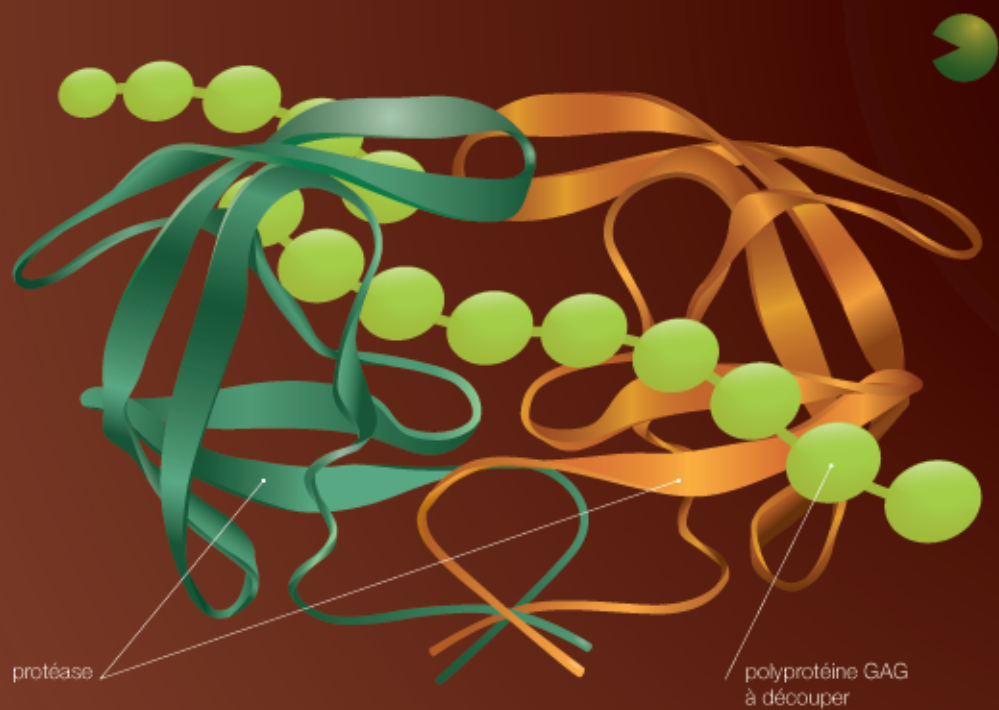
Comme tout enzyme, la transcriptase inverse est une protéine qui, de par la forme qu'elle a et l'assemblage d'acides aminés que cela représente, est capable d'aider à certaines réactions chimiques. Cette forme détermine un site particulier où se produit la réaction. La forme de la transcriptase inverse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

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

Fig. 40 Inhibiteurs non analogues de la transcriptase inverse

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





2 inhibiteurs de la protéase

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

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

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

Fig. 42 Inhibiteurs de la protéase

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

3 inhibiteurs d'entrée

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

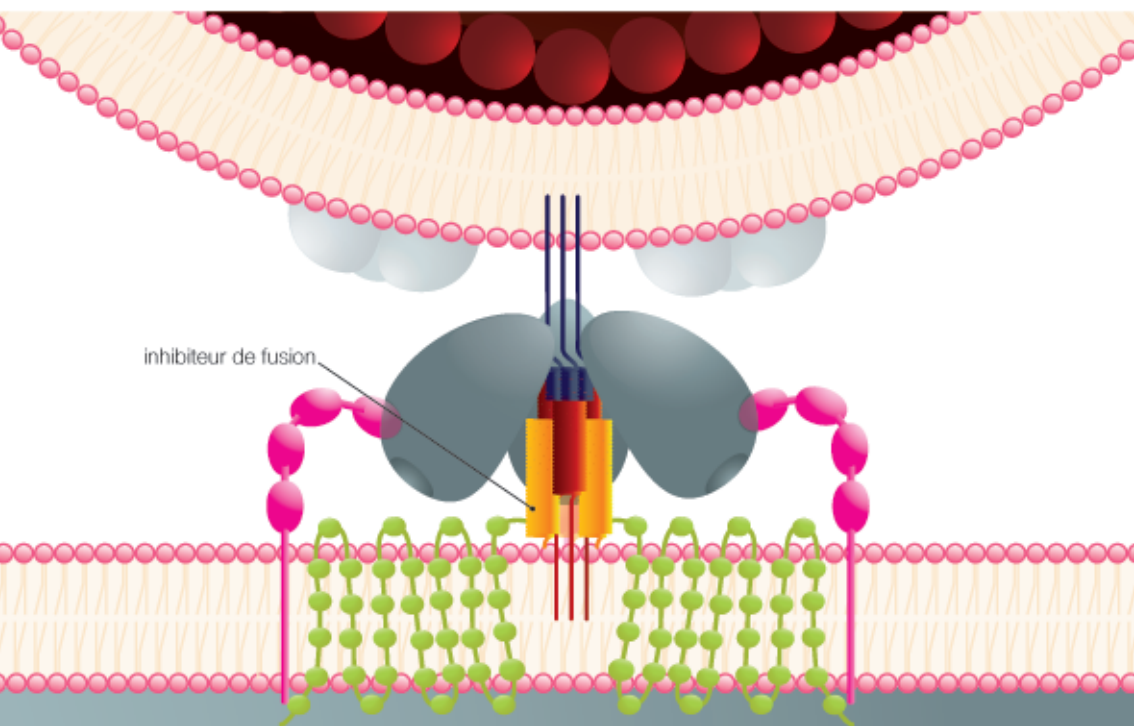
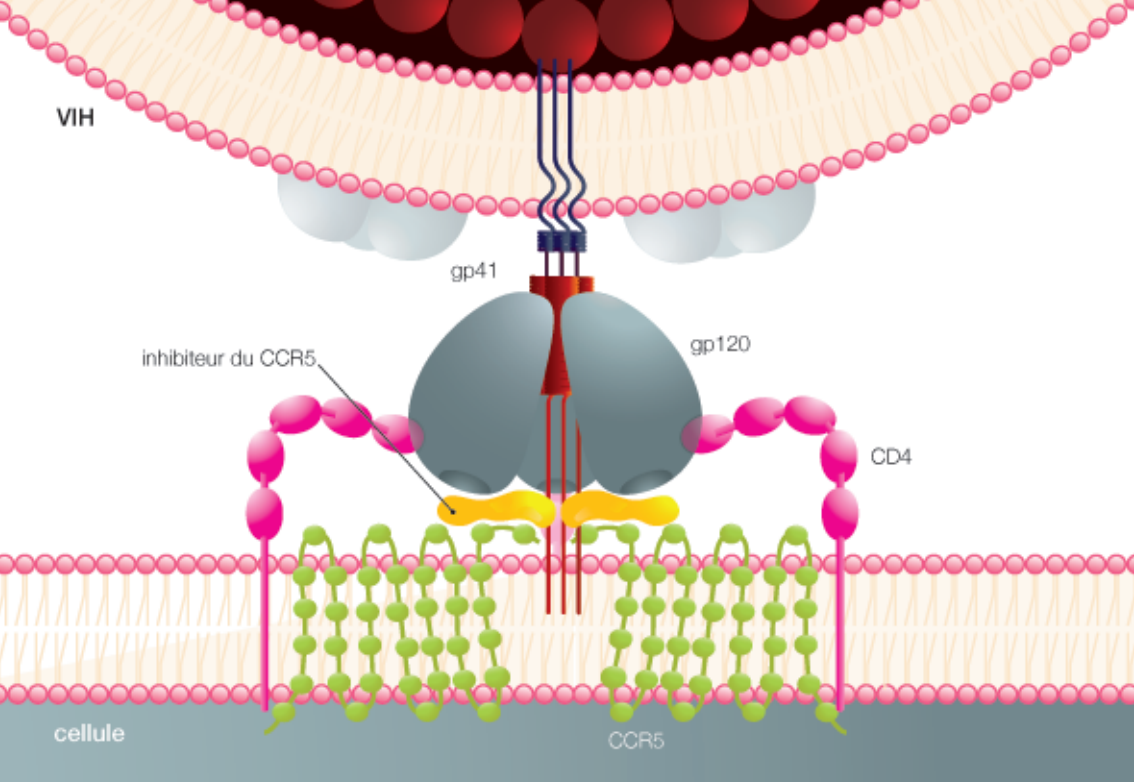
Du coup, mettre au point des molécules capables de bloquer les mécanismes d'entrée est un défi ardu à relever. Le seul site actif visible de l'extérieur est le site de fixation au CD4. Une fois que l'interaction entre gp120 et CD4 est réalisée, le virus découvre bien ses autres zones vulnérables mais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

1 inhibiteur de fusion

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

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

Fig. 43 Inhibiteurs d'entrée



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

2 inhibiteur du ccr5

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

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

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

Ces découvertes ont donné deux idées :

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

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

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

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

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

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

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

4 inhibiteurs de l'intégrase

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

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

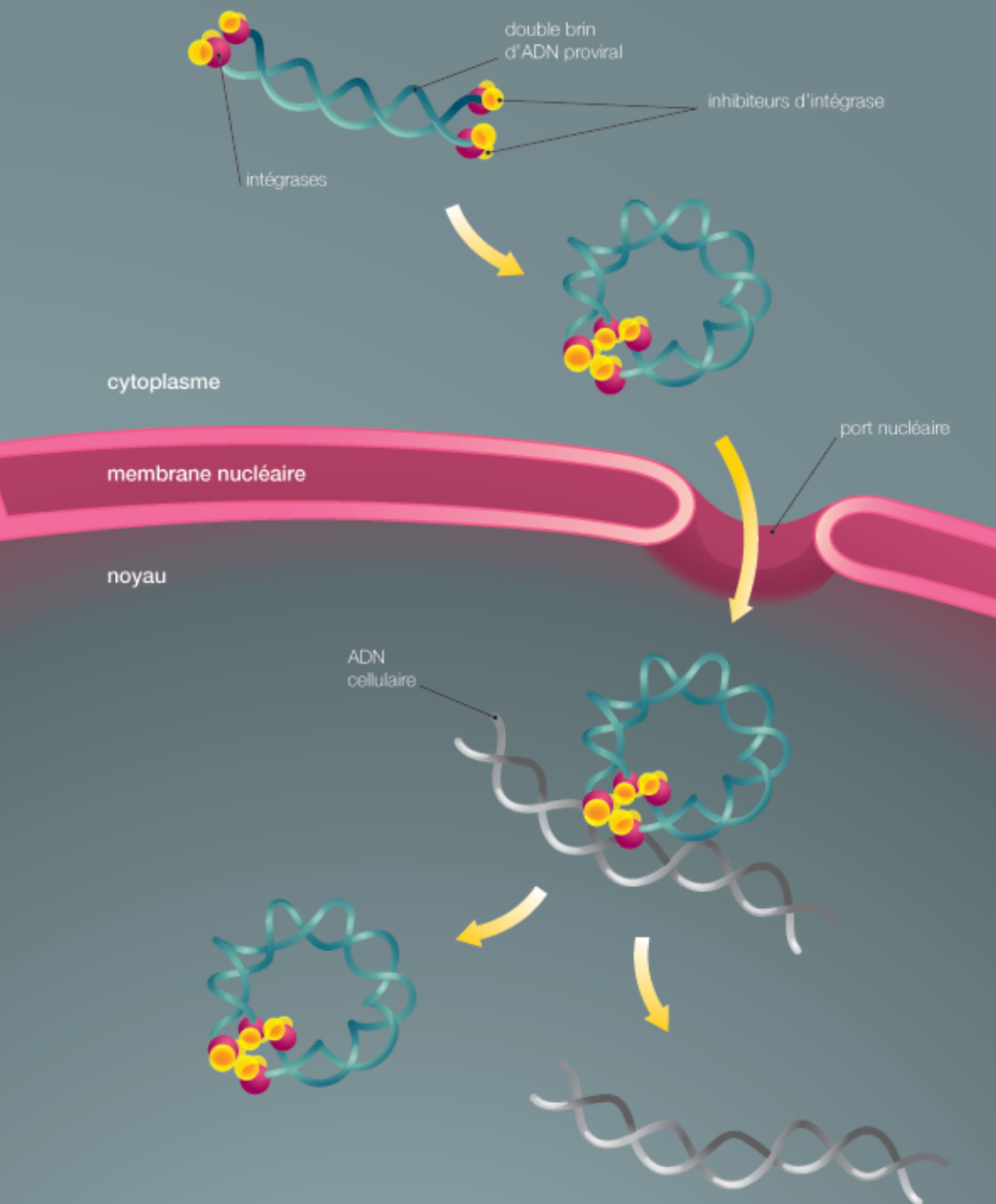
L'intégrase possède plusieurs sites actifs lui permettant de se lier d'une part à l'ADN proviral et d'autre part à l'ADN cellulaire. C'est à ce dernier site que se fixe le raltegravir, empêchant ainsi que le complexe de préintégration ne puisse se fixer sur un chromosome de la cellule. D'autres inhibiteurs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

Fig. 44 Processus d'intégration et inhibiteurs

5 combiner les médicaments

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

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



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

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

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

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

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

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

Fig. 45 Combinaisons à dose fixe

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

6 pistes en développement

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

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

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

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

outils supplémentaires

parcours du médicament

Afin de mieux comprendre les questions liées aux traitements, il est nécessaire d'approfondir un peu une spécialité de la médecine qui décrit l'usage des médicaments : la pharmacologie. Il s'agit d'une discipline parfois un peu rébarbative pour celles ou ceux qui n'aiment pas les chiffres. Néanmoins, lorsqu'il s'agit de comprendre les études des nouveaux médicaments par exemple, il est au moins intéressant de connaître la signification des différents paramètres mesurés. Commençons par préciser les deux termes de pharmacologie les plus employés dans les études de médicaments :

- < La **pharmacocinétique** (**PK** - Pharmacokinetics) décrit les relations entre la dose de médicament administrée (définie par la **posologie**) et la concentration de ce médicament retrouvée dans le corps. Cette concentration est le plus souvent mesurée dans le sang.
- < La **pharmacodynamie** (**PD** - Pharmacodynamics) décrit la relation entre la concentration de médicament existant au lieu de son action et l'effet produit par ce médicament, voulu ou non.

On peut résumer cela en disant que la **PK** désigne ce que le corps fait au médicament alors que la **PD** est ce que le médicament fait au corps. L'objectif de la pharmacologie étant précisément de décrire ce que l'administration de tel médicament est capable de produire comme effet, bien connaître les paramètres de PK et PD constitue ici la base.

1 phase biopharmaceutique

Lorsqu'on prend un médicament, cela peut se passer sous diverses formes. La plus classique pour son confort et sa simplicité, est la voie orale, lorsqu'on avale une pilule. Mais ce n'est pas la plus simple. Le processus de digestion est fait pour dégrader les aliments et passer dans le sang les éléments nutritifs utiles. Y faire passer des molécules



pharmaceutiques nécessite une technique habile pour éviter leur destruction et faciliter leur passage. L'injection à l'aide d'une seringue est un peu plus complexe car elles nécessitent un geste professionnel. Il peut s'agir d'injection sous cutanée, intra musculaire, ou par perfusion intraveineuse, appelée voie parentérale, et permettent de moduler la diffusion du produit. D'autres formes d'administration utilisent la diffusion à travers la peau ou les muqueuses, le spray nasal, le patch cutané, les aérosols sont quelques exemples, ou encore la diffusion dans l'intestin, suppositoires. Quelle que soit sa forme, le parcours du médicament dans le corps commence par la phase biopharmaceutique. Pour l'analyser, on la décompose en trois étapes : Libération, Dissolution et Absorption (LDA).

Le médicament peut se décrire comme un ensemble de deux choses : d'une part le principe actif qui est constitué par la substance chimique destinée à agir sur l'organisme et divers composants destinés à permettre, à faciliter, à améliorer son passage dans l'organisme. Ces derniers prennent des formes très diverses selon le mode d'administration, c'est ce qu'on nomme la **forme galénique**.

Le principe actif du médicament est libéré et va se dissoudre dans les liquides de l'organisme. Il pourra alors être absorbé et traverser les membranes de l'organisme afin d'atteindre le sang, plus exactement la partie liquide aqueuse filtrable du sang. Pour simplifier la suite de ce propos, on parlera simplement du sang pour considérer le liquide dans lequel est dissous le principe actif et du médicament, de la molécule ou du produit pour désigner seulement le principe actif lui-même.

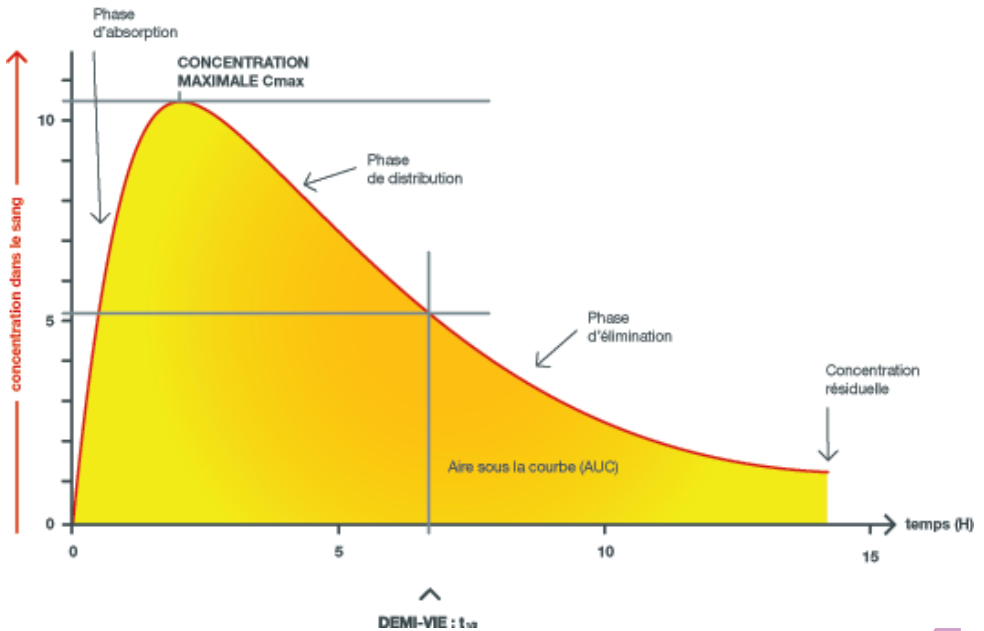
Bien que la plus utilisée, la voie orale n'est pas la plus simple : le passage de l'estomac ou l'intestin dans le sang est plus ou moins rapide et facile et une partie du produit peut être éliminée sans même passer dans le sang. La prise de nourriture ou non peut tout changer et constituer un facilitateur ou au contraire une gêne.

2 pharmacocinétique

Le passage d'un médicament dans le corps peut être analysé en quatre temps : l'Absorption, la Distribution, le Métabolisme et l'Excrétion (A D M E). En mesurant la concentration de médicament dans le sang, on peut établir la courbe d'évolution de cette concentration au fil du temps. Ceci permet d'analyser les différentes phases de la pharmacocinétique.

< **L'absorption** : quelle que soit la forme galénique du médicament, l'absorption étudie le passage du principe actif dans la circulation sanguine. Le résultat est une augmentation progressive de la concentration dans le sang jusqu'à un maximum, la concentration maximale ou C_{max} . Cette valeur peut varier d'une personne à l'autre selon de très nombreux paramètres. Ils dépendent bien entendu de la voie utilisée pour l'administration du médicament.

Fig. 46 Courbe de concentration - temps typique d'un médicament pris par voie orale



< La **distribution** : l'espace dans lequel un médicament va se diffuser dépend de la cible qu'il vise et donc de sa conception mais aussi de nombreux autres paramètres plus ou moins maîtrisés au départ, puis étudiés lors des recherches menées pendant la phase de développement du produit. En général, la baisse initiale de concentration dans le sang correspond à la diffusion du produit dans les tissus. Ce transfert peut éventuellement s'arrêter lorsqu'un équilibre existe entre la concentration dans le sang et celle dans les tissus. Les pharmaciens considèrent la distribution comme un volume. Il est proportionnel à la quantité de médicament absorbé et inversement proportionnel à la concentration dans le sang.

< Le **métabolisme** : c'est l'ensemble des réactions biochimiques catalysées par des enzymes spécifiques qui se décompose en synthèses (**anabolisme**) et en dégradations (**catabolisme**). Le corps élimine inévitablement toutes les substances dont il n'a pas besoin. Les médicaments font partie la plupart du temps des substances à éliminer. Mais cette élimination nécessite parfois une transformation chimique, capable de faciliter, voire de permettre l'excrétion. Le foie est l'organe majeur pour le métabolisme des médicaments. Son rôle consiste principalement à rendre soluble dans l'eau des molécules qui ne le sont pas. Il favorise ainsi leur élimination. Cette opération a lieu généralement en deux phases. La première se nomme conjugation. Elle est réalisée par

une famille d'enzymes fabriqués par les cellules du foie, les cytochromes P-450 (CYP450). Cette famille est responsable du métabolisme de nombreuses substances chimiques. Six enzymes de cette famille sont responsables de la transformation de la plupart des médicaments. Ils sont siglés : CYP 1A2, 2C9/10, 2C19, 2D6, 2E1, 3A. La quantité produite varie avec de nombreux facteurs dont l'âge ou le sexe ou des différences génétiques comme les caractères ethniques des personnes. Cela rend la vitesse et l'efficacité de l'élimination très variable d'une personne à l'autre. La deuxième phase est assurée par d'autres enzymes appelées transférases. Elles assurent la solubilité dans l'eau des produits de la première phase.

Les unités de la pharmacologie

En pharmacologie, les quantités de produits mesurées sont souvent très petites. Les balances de pharmaciens sont, comme celles des diamantaires, bien connues pour être capables de mesurer des poids très petits. Ainsi, les mesures de concentration sont souvent exprimées avec des valeurs très faibles, soit en microgrammes (millionième de gramme) par millilitre, millième de litre) ou $\mu\text{g/ml}$ ou en milliardièmes de grammes (nanogrammes) par millilitre : ng/ml .

Mais une unité de quantité de matière particulière aux chimistes est souvent employée : la mole. Elle correspond à la quantité que représentent NA molécules du produit considéré. Le nombre NA, appelé nombre d'Avogadro, correspond au nombre d'atomes de carbone contenu dans 12 grammes de carbone pur. Dans le système de mesures international, il est égal à $6,022\ 141\ 79 \times 10^{23}$. Plus simplement exprimé, une mole contient environ six cent mille milliards de milliards de molécules.

On comprend donc bien que le poids de cette quantité varie d'une molécule à l'autre, puisqu'il dépend de la composition de cette molécule. Par exemple, l'AZT est une molécule ($\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4$) qui contient 10 atomes de carbone, 13 atomes d'hydrogène, 5 atomes d'azote et 4 atomes d'oxygène. Tout additionné, la mole d'AZT pèse 267,241938 g, une bonne demi-livre, dirait-on chez l'épicier. Tandis que la mole de saquinavir ($\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{O}_5$) pèse 670,842501 g.

Ces quantités sont plutôt importantes comparées à une gélule. C'est pourquoi, les mesures de concentration s'expriment plus souvent en millionième de mole ou micro-mole par millilitre : $\mu\text{M/ml}$, voire en milliardième de mole ou nano-mole par millilitre : nM/ml . En effet, la nano-mole ne compte « plus que » six cent mille milliards de molécules ! Et la nano-mole d'AZT ne pèse plus que 0,000 000 267... grammes, soit encore 0,267 micro grammes ou 267 nano-grammes.

C'est encore un peu grand pour exprimer, par exemple, le poids de médicament qui pénètre dans une cellule, la quantité intracellulaire. Les pharmaciens utilisent alors le pico-gramme, soit un millième de nano-gramme ou le femto-gramme, un millionième de nano-gramme.

< **L'excrétion** : la plupart des produits, lorsqu'ils sont assez petits et solubles dans l'eau ou lorsqu'ils ont été métabolisés par le foie, sont éliminés par filtration du sang, excrétés, par les reins pour se retrouver dans les urines. D'autres voies d'excrétion existent : la transpiration, la bile, la matière fécale.

< **L'élimination en chiffres** : c'est un processus plus ou moins complexe qui comporte plusieurs aspects. Pour la plupart des médicaments, l'élimination est directement liée à la quantité de produit dans le sang. Ainsi, lorsque l'on observe l'évolution de la concentration du médicament dans le sang, on caractérise cette élimination par la mesure de ce qui est appelé la **demi-vie** ($t_{1/2}$) du produit. Il s'agit du temps qu'il faut pour diviser la concentration par deux. Ainsi, un produit dont la demi-vie est de quatre heures verra sa concentration passer de 80mg/l à 40mg/l en quatre heures. Puis il faudra encore quatre heures ($t_{1/2}$) pour atteindre 20mg/l. Au bout de cinq fois la demi-vie, on aura éliminé 97 % du médicament. Cette valeur de cinq fois la demi-vie est prise comme base de calcul pour évaluer le dosage des médicaments.

Pour exprimer l'élimination d'un médicament, les pharmacologues emploient aussi la **clairance**. Cette valeur exprime la proportion de produit éliminé du sang dans un organe en fonction du débit qui le traverse. Ainsi, on parle par exemple de clairance rénale pour exprimer en chiffres l'élimination d'un médicament par les reins. Il existe différentes manières de calculer la clairance. L'une d'elles consiste à diviser la dose de médicament administrée par autre paramètre : l'**aire sous la courbe** de concentration (**AUC - area under the concentration-time curve**). Les recherches s'intéressent donc à l'une ou l'autre de ces mesures puisqu'elles sont directement dépendantes l'une de l'autre. Ainsi, par exemple, si la valeur de l'aire sous la courbe est doublée par rapport à la normale à cause d'une interaction entre deux médicaments, il suffira de diviser la dose du médicament mesuré par deux pour retrouver sa valeur initiale.

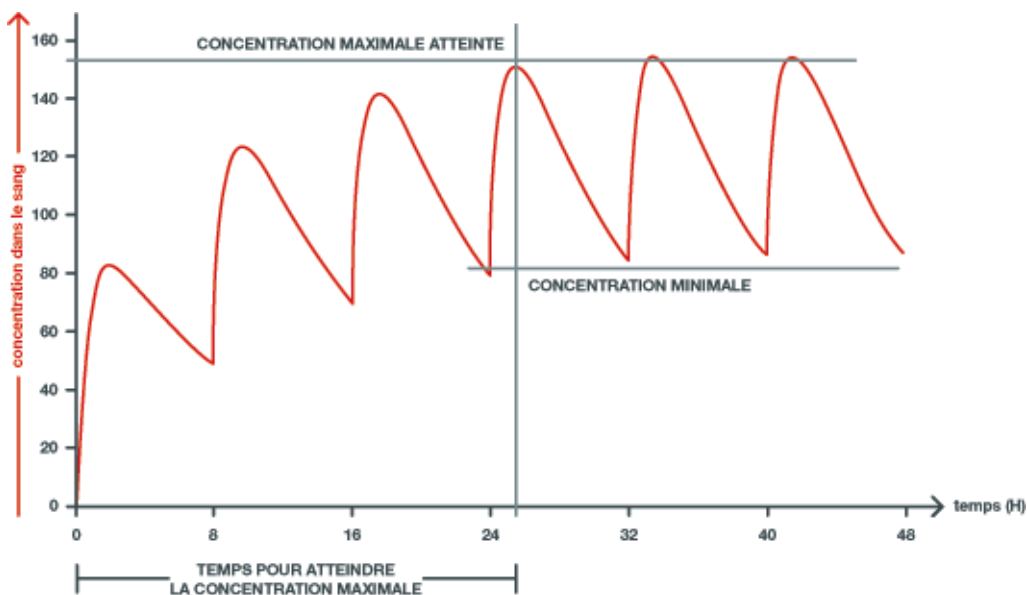
< **Traitement continu** : comme pour de nombreux traitements de maladies chroniques, les antirétroviraux sont des traitements pris au long cours. Dans le cas de prises successives, la courbe de concentration montre une succession de phases d'absorption et d'élimination qui progresse jusqu'à atteindre une valeur stable. Celle-ci délimite une concentration maximale et une concentration minimale permanente.

Ces valeurs dépendent de la quantité de médicament absorbée à chaque prise mais aussi du temps qui sépare deux prises consécutives. Plus les doses sont fortes, plus la concentration maximale sera élevée. Plus le temps est long, plus la concentration minimale est basse.

Les paramètres que l'on mesure dans le cas de traitements continus sont donc :

- < la concentration maximale atteinte
- < la concentration minimale,
- < le temps pour atteindre la concentration maximale.

Fig. 47 Courbe de concentration d'un traitement continu

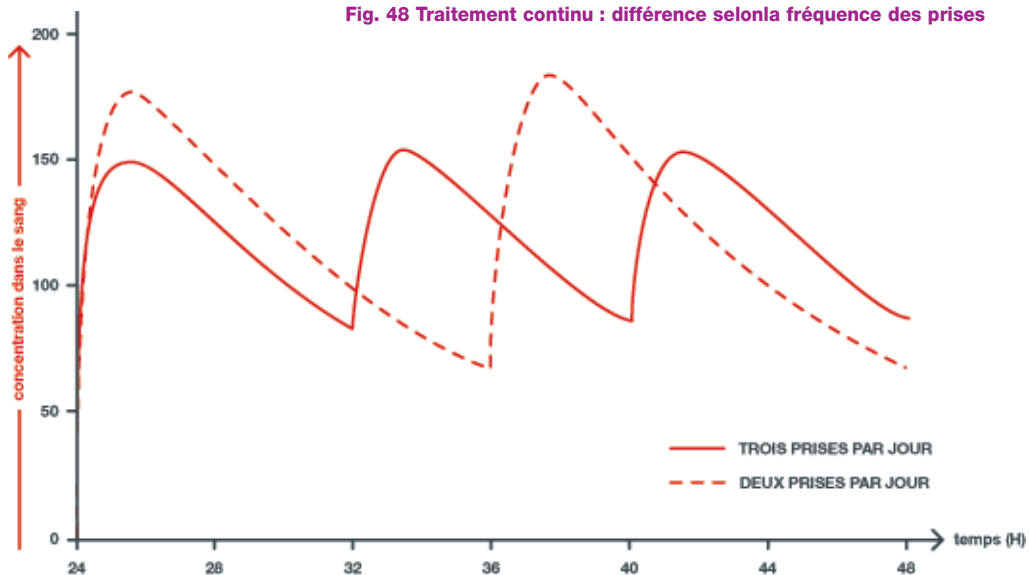


3 pharmacodynamie

Mesurer l'efficacité d'un médicament peut se faire de multiples manières. Ainsi, dans le cas des antirétroviraux, on peut très bien considérer l'effet produit sur le compte de lymphocytes T CD4+ dans le sang. Depuis 1995, la charge virale (le nombre de copies d'ARN viral trouvé par millilitre de sang) est considérée comme le meilleur **marqueur** de l'efficacité des traitements antirétroviraux. C'est donc le plus souvent cette mesure qui va permettre de caractériser leur pharmacodynamie par exemple en évaluant quelle concentration de médicament provoque quelle diminution de charge virale.

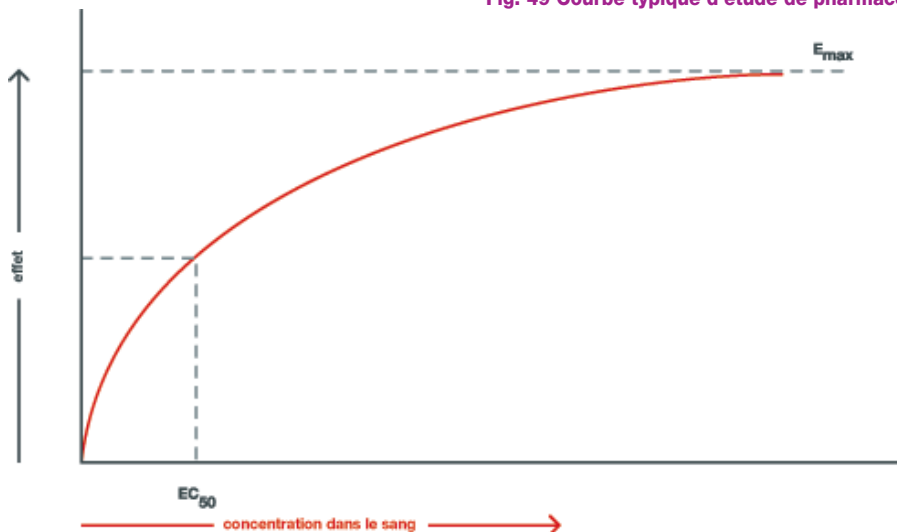
Le modèle généralement adopté pour caractériser cette efficacité est une courbe montrant la variation du paramètre qui caractérise le mieux l'effet recherché en fonction de la concentration de médicament.

Fig. 48 Traitement continu : différence selon la fréquence des prises



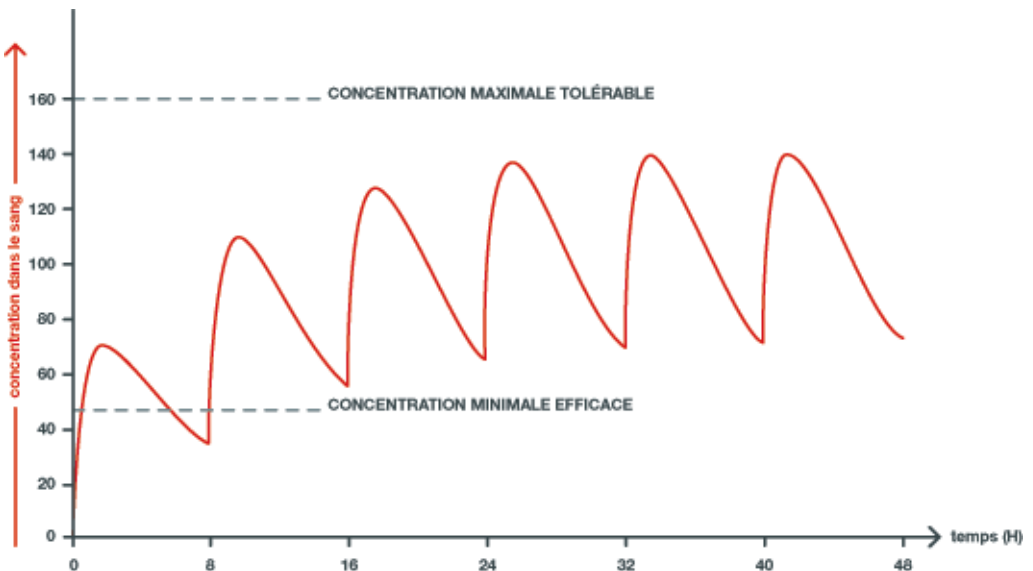
Ce modèle décrit l'efficacité maximale (E_{max}) comme une valeur limite au-delà de laquelle il ne sert plus à rien de chercher à augmenter la concentration. Pour caractériser la courbe de montée en puissance, on cherche souvent à connaître la concentration qui permet d'atteindre la moitié de cette efficacité maximale, soit donc 50 % de E_{max} . Cette valeur est appelée EC_{50} . On peut de même définir l'efficacité à 90 % de la concentration maximale : EC_{90} .

Fig. 49 Courbe typique d'étude de pharmacodynamie



L'étude de l'efficacité d'un antirétroviral se fait souvent au laboratoire, in vitro. Ce que l'on cherche alors à connaître, c'est la capacité du médicament à réduire la réplication du virus. On cultive donc le virus dans un milieu de cellules susceptibles d'être infectées et on mesure la quantité de virus produit. L'introduction du médicament à tester dans la même culture permet de mesurer de combien la molécule testée réduit la production de virus. On parle alors de concentration d'inhibition qui s'expriment en I_{max} , IC_{50} ou IC_{90} . Mais le niveau d'efficacité maximum ne correspond pas forcément à la concentration maximale dans le sang. D'une part, il faut se garder une marge de manœuvre pour que, malgré les différences entre personnes, l'efficacité soit toujours suffisante. D'autre part, pour un traitement en continu, il existe cette variation de concentration d'une prise à l'autre. Il est donc nécessaire lors des essais cliniques de déterminer la dose à administrer pour atteindre à la concentration minimale efficace qui atteint le seuil d'efficacité requis du médicament. Cependant, la plupart des médicaments sont aussi toxiques, tout au moins, ils provoquent des effets secondaires qui peuvent aller jusqu'à devenir intolérables. Les essais cliniques permettent de déterminer ce seuil de tolérance qui devient alors un maximum à ne pas dépasser : la concentration maximale tolérable. Lors des essais cliniques, les produits testés dont ce seuil de tolérance ne permet pas d'atteindre une efficacité suffisante au seuil de concentration minimale sont éliminés.

Fig. 50 Limites de concentration recherchées pour un traitement continu



4 quelques remarques supplémentaires

< **Multithérapie** : Le fait de mélanger plusieurs médicaments dont l'objectif est le même, comme dans le cas des trithérapies, pose différentes questions. Au niveau pharmacocinétique, les interactions médicamenteuses sont les modifications des concentrations dues à l'influence d'un médicament sur les autres. Au niveau pharmacodynamie, l'efficacité résulte de la combinaison des produits. Ce n'est pas forcément l'addition des effets des produits pris séparément. Il peut exister des synergies - l'ensemble est plus efficace que les composants additionnés - ou des antagonismes. Mais il faut aussi tenir compte des différences qui peuvent exister entre les temps mis pour atteindre la concentration maximale ou entre les demi-vies. En effet, lorsque ces différences sont importantes, l'exposition à la combinaison n'est que partielle au démarrage ou à l'arrêt du traitement combiné.

< **Compartiments** : cette description de la pharmacologie reste bien entendu plutôt simple. Elle ignore donc certains problèmes qui viennent compliquer la tâche des cliniciens. Ainsi, la concentration de médicament peut varier d'un endroit du corps à l'autre selon la facilité qu'ont les molécules utilisées à y parvenir. Or dans notre cas, le VIH est assez petit pour se disséminer assez largement en dehors de la circulation sanguine. Si le médicament ne parvient pas dans une zone où le virus pénètre, cela peut créer des compartiments où la réplication virale peut subsister. Avec une trithérapie, les choses se compliquent encore un peu plus parce que la pénétration des différents médicaments associés peut être différente. Cela revient alors à exercer une pression sur la réplication virale différente selon les compartiments.

L'effet booster

Malgré l'euphorie apparue avec le succès thérapeutique due aux premières antiprotéases, la vie des personnes qui ont eu accès aux premières trithérapies n'était pas facilitée par le nombre de gélules et de prises quotidiennes de ces traitements. En effet, ces molécules étaient rapidement éliminées par l'organisme et il fallait sans cesse rajouter du produit pour maintenir le seuil d'efficacité de produit dans le sang. Le traitement en trois prises par jour était à ce moment là une règle si l'on voulait atteindre le seuil de concentration minimale requise pour que les produits soient efficaces.

Or, le ritonavir posait aux pharmacologues un problème particulier : son élimination passe, comme beaucoup d'autres médicaments, par une transformation par le cytochrome P-450 3A4. Or la molécule de ritonavir se lie à l'enzyme pendant un temps particulièrement long. Ceci cause un ralentissement de la procédure mais accapare aussi plus longtemps les cytochromes en question, les rendant momentanément indisponibles. Conséquence : l'élimination du ritonavir est plus lente mais celle d'autres produits qui utiliseraient la même voie s'en trouverait également modifiés.

C'est ce qu'on a vite compris, notamment en étudiant des traitements combinant plusieurs inhibiteurs de protéase. Cette interaction médicamenteuse contraignait les utilisateurs de ritonavir à se voir contre indiqués toutes sortes d'autres médicaments qui auraient pu leur être utile.

Or, les cliniciens ont fini par faire de ce problème un bien. Puisque le ritonavir était capable de ralentir l'élimination de certains produits dont la plupart des autres antiprotéases, leur présence dans le sang s'en trouvait allongée. Après quelques essais cliniques pour mettre la technique au point, l'usage de petites doses de ritonavir, en général 100mg, en même temps qu'une autre antiprotéase s'est répandu au point de devenir une recommandation. En effet, non seulement cela permet de rallonger le délai entre prises de médicament, mais cela assure aussi une efficacité plus sûre puisque la concentration efficace est maintenue plus longtemps même si une prise est un peu en retard. C'est pourquoi le ritonavir est aujourd'hui qualifié de « booster ».

Mais cela a aussi fait du ritonavir un produit un peu incontournable pour l'utilisation des antiprotéases. Alors que c'était l'antiprotéase la moins appréciée des malades en raison de ses effets secondaires, le ritonavir à faible dose est devenu un des produits les plus utilisés dans les pays occidentaux pour le plus grand bénéfice de son fabricant, le laboratoire Abbott. En effet, ce médicament est assez instable et doit être conservé au frais. Il est donc difficile de l'employer dans les pays chauds surtout si la population ne dispose pas couramment de réfrigérateur.

Mais pour les autres industriels de la pharmacie, devoir systématiquement passer par l'usage du ritonavir constitue aussi une contrainte. Il aura fallu de nombreuses années pour que certains d'entre eux se mettent à rechercher une autre solution. Plusieurs firmes pharmaceutiques ont actuellement en chantier l'étude d'autres boosters.

Mais l'énorme firme Abbott a fini par sortir de l'inertie que lui conférait ce monopole. Elle devrait enfin proposer une forme stable du ritonavir ne nécessitant plus de réfrigération. Après avoir promis cela aux associations de malades depuis de nombreuses années, ce sera finalement l'inquiétude de la concurrence qui aura eu raison du géant de l'industrie.

résistances du virus

Comme tous les organismes, les virus ont un besoin vital de s'adapter pour survivre, particulièrement lorsqu'ils évoluent dans un milieu hostile. Ils possèdent pour cela des mécanismes d'évolution capables de générer de la diversité génétique. Même en l'absence de contraintes, la population virale contient de nombreux spécimens différents au plan génétique. Cette diversité est créée par la **mutation** d'un ou plusieurs nucléotides dans leur génome intervenant au moment de sa copie. Autrement dit, lorsque la transcriptase inverse procède à la copie de l'ARN viral en ADN, elle commet des erreurs, remplaçant un nucléotide par un autre. Les mutations qui leur confère une résistance à un médicament ne sont alors que des événements rares et dus au hasard dans une population importante.

Tout se passe en effet comme si certains virus présentant des mutations étaient naturellement résistants à un médicament particulier. En quoi consiste exactement la résistance ? Comme cela a été décrit dans la partie consacrée aux antirétroviraux (*voir les antirétroviraux p.97*), certains antirétroviraux agissent en bloquant le mécanisme d'une protéine virale bien précise parce que leur forme est complémentaire d'un endroit bien précis de cette protéine. Ils se fixent donc à cet endroit avec d'autant plus de facilité et de force que leur forme correspond avec précision à leur cible. Or, si le génome viral possède une ou plusieurs mutations précisément à l'endroit où la molécule médicament est supposée se fixer, cette affinité de l'un pour l'autre est moins bonne. Les formes ne correspondent plus exactement. La molécule risque donc au mieux de ne pas rester assez longtemps à l'endroit ciblé, au pire à ne pas du tout pouvoir s'y fixer : c'est le phénomène de **résistance**.

Mais, si le virus tire son avantage de ces mutations, il doit aussi en payer le prix. Les sites de fixation des molécules médicaments ont été sélectionnés parce qu'ils ont une fonction essentielle dans le cycle de reproduction du virus. Ce sont pour l'essentiel des sites de catalyse des enzymes viraux. Le fait de modifier ne serait-ce que légèrement leur aspect les rend aussi éventuellement moins efficaces. Leur fonction ne va pas s'effectuer à la même vitesse, ou bien moins souvent ou encore pas du tout. Et la reproduction virale s'en trouvera ralentie, voire bloquée. On parle alors de réduction de **vigueur** du virus (en anglais : fitness).

Ainsi, dans une population immense de virus, ceux qui sont capables de se reproduire le plus vite et le mieux vont voir leur nombre augmenter rapidement. Ils constituent alors la sous-population majoritaire. Il s'agit là souvent de virus ayant subi peu de mutations par rapport au virus initial que l'on nomme : **virus sauvage** (wild type virus). Au contraire, ceux dont la vigueur est moindre se reproduisant lentement, leur nombre sera faible et ils constitueront des sous-populations d'autant plus minoritaires que leur vigueur est réduite. À l'extrême, des virus ayant subi des mutations les rendant incapables d'infecter d'autres cellules disparaîtront totalement.

Dans ce contexte, si maintenant on introduit un antirétroviral, celui-ci étant capable de bloquer efficacement une enzyme virale, la transcriptase inverse par exemple, sa présence va créer une **pression de sélection** entre les différentes sous-populations. En effet, tous les virus dont la transcriptase inverse est sensible à ce médicament vont voir leur capacité de reproduction soudain bloquée. Et s'il en existe quelques uns dont la transcriptase inverse possède une ou quelques mutations lui permettant de refouler la molécule médicament, même si leur vigueur est réduite, ils se trouvent alors en capacité de devenir la population dominante parce que la seule à se reproduire.

Les virus résistant aux médicaments ont d'abord été sélectionnés expérimentalement en laboratoire dans des cultures dans lesquelles on augmentait les concentrations d'inhibiteurs. Puis le phénomène a été observé chez des personnes prenant un traitement. L'émergence de résistances virales aux médicaments est ainsi apparue comme une question centrale dans le succès des thérapeutiques antivirales.

1 une cible fortement mutante

La facilité avec laquelle émergent les résistances médicamenteuses chez un virus particulier est en partie déterminée par la variabilité de ce virus. Le taux de mutation du génome du VIH est élevé parce que la transcriptase inverse du VIH ne possède pas d'opération de vérification de lecture et est ainsi très enclin aux erreurs, comme le sont d'ailleurs tous les virus à simple chaîne d'ARN. En d'autres termes, la transcriptase inverse du VIH ne peut pas vérifier que la correspondance des paires de bases est correcte pendant la synthèse de la double chaîne d'ADN à partir du modèle du génome d'ARN du VIH et un nucléotide peut se substituer **par hasard** à un autre.

De simples changements dans la séquence de nucléotides originale constituent des mutations ponctuelles dans les codons (un groupe de trois nucléotides qui code pour un acide aminé précis) et peuvent provoquer une **substitution d'acides aminés** dans la protéine virale pour laquelle ils codent et en conséquence induire un changement de la structure et de la fonction de la protéine.

Le génome du VIH contient environ 10 000 bases nucléotidiques et l'on estime que le taux d'erreur de la transcriptase inverse se situe à **1 nucléotide pour 10 000 environ par réplication**. Il est aisé d'apprécier l'impact de ce taux de mutation sur la variabilité du VIH dans le contexte d'un renouvellement très élevé du virus chez les personnes infectées. On estime à 10 milliards le nombre de nouvelles particules VIH produites par jour chez une personne, ce qui signifie que **toutes les mutations ponctuelles peuvent être produites journallement**. C'est pour cette raison que le VIH existe sous la forme de multiples variants hétérogènes chez une personne infectée avec **plus de 1 000 sous-populations de VIH coexistant à tout instant**, même en l'absence d'une pression sélective.

La majorité des variants du VIH générés ne sont pas viables, mais d'autres mutations n'ont que peu ou pas d'effet sur la vigueur du virus. Les mutations de certains sites qui modifient notablement les protéines virales peuvent :

- < affecter sa virulence (la faculté qu'a le virus de rendre malade) ;
- < affecter sa vigueur (la faculté qu'a le virus à se répliquer et à concurrencer les autres populations virales) ;
- < conférer au virus une résistance aux médicaments antirétroviraux.

La prédominance de n'importe quelle simple mutation dépend à la fois du taux de mutation et de la vigueur du virus mutant résultant. La prédominance d'un variant viral peut évoluer dans le temps selon la pression sélective et le hasard. Un virus variant résistant qui fonctionne doit posséder une mutation lui conférant une résistance qui ne doit pas gêner la fonction normale de l'enzyme muté, de sorte que le virus soit capable de se répliquer et de produire d'autres virus variants en présence du médicament. Sous la pression sélective de médicament antirétroviral, différents variants résistants peuvent apparaître mais le mutant le plus robuste a de fortes chances de devenir dominant dans cet environnement. Une application au premier degré du proverbe : Au royaume des aveugles, les borgnes sont rois.

2 pression de sélection

Ainsi qu'il a été décrit, les mutations du génome viral qui confèrent une résistance se produisent fréquemment durant l'infection, indépendamment de la présence de médicaments. De plus, le taux de mutation de la population virale dépend du nombre de virus présents. Autrement dit, plus la charge virale est élevée, plus la diversification des virus est favorisée. Et en l'occurrence, le contraire est vrai ! une charge virale basse est défavorable à l'apparition de résistances. À l'extrême, lorsque la réplication du virus est bloquée, le risque de nouvelles mutations n'existe plus. C'est là exactement l'objectif des traitements antirétroviraux hautement actifs (HAART en anglais). Dès lors, il est clair que la moindre faiblesse du traitement est favorable à l'émergence de mutations conférant éventuellement une résistance à l'un des médicaments composant la thérapie.

Pour autant, il n'y a pas que les antirétroviraux qui puissent exercer une pression de sélection sur la population virale. Dès la contamination et les premiers cycles de réplication du VIH, les conditions de son environnement exercent plus ou moins une telle pression. Les observations récentes de l'évolution du virus pendant les premiers temps de la primo-infection montrent que le **virus s'adapte** à son hôte. Et puis, très vite, le **système immunitaire** commence à développer ses premières attaques. Comme pour les antirétroviraux, la reconnaissance de peptides viraux par les lymphocytes T cytotoxiques puis par des anticorps anti-VIH constituent aussi une pression de sélection

sur la population virale. La rapidité d'évolution du VIH constitue là un atout essentiel : la course est lancée. Tant que le virus est capable, en se reproduisant assez rapidement, de générer suffisamment de diversité pour qu'il en émerge toujours un virus capable d'échapper à ses poursuivants, c'est lui qui gagne la bataille. Les sous-populations se suivent ainsi et se remplacent à la faveur des attaques développées par le système immunitaire qui poursuit aussi la lutte avec acharnement.

Il est intéressant de noter au passage que l'évolution des lentivirus à l'origine du VIH l'ont doté de la structure la plus adaptée pour survivre aux attaques de l'immunité. Par exemple, la protéine la plus « visible » de l'extérieur, la protéine d'enveloppe gp120, est aussi celle qui subit le plus de mutations. La construction de ces protéines est telle que les parties sensibles, les sites d'accroche aux récepteurs cellulaires, sont protégés et leur temps d'apparition ne laisse que peu d'opportunité à d'éventuels anticorps de les « voir ». Par ailleurs, les enzymes et les autres protéines ont des fonctions assez grossières, supportant aisément des changements de forme. D'ailleurs, plus la transcriptase inverse est l'objet de mutations, plus elle est susceptible de se tromper en recopiant l'ARN et plus elle génère de diversité.

Mais nous sommes avant tout des observateurs de la réponse immunitaire connue et bien décrite pour être très variable d'une personne à l'autre. On a ainsi trouvé des personnes, trop rarement hélas, dont l'immunité est capable de maîtriser le développement du VIH, les **HIV-controllers**. Des études sont menées afin de découvrir s'il est possible d'apprendre de leurs mécanismes de défense des leçons capables d'aider les autres personnes. Par ailleurs, de nombreuses recherches ont eu lieu ou se poursuivent toujours pour trouver un moyen de renforcer l'immunité naturelle dans sa lutte contre le VIH. Mais il n'existe à ce jour aucune piste confirmée en **immunothérapie** capable de modifier efficacement le cours de la maladie. C'est pour cela que la question des résistances reste avant tout un obstacle à une thérapie antirétrovirale efficace.

Dans un cas comme dans l'autre, la prédominance d'une sous-population virale possédant des mutations lui conférant une résistance dépend :

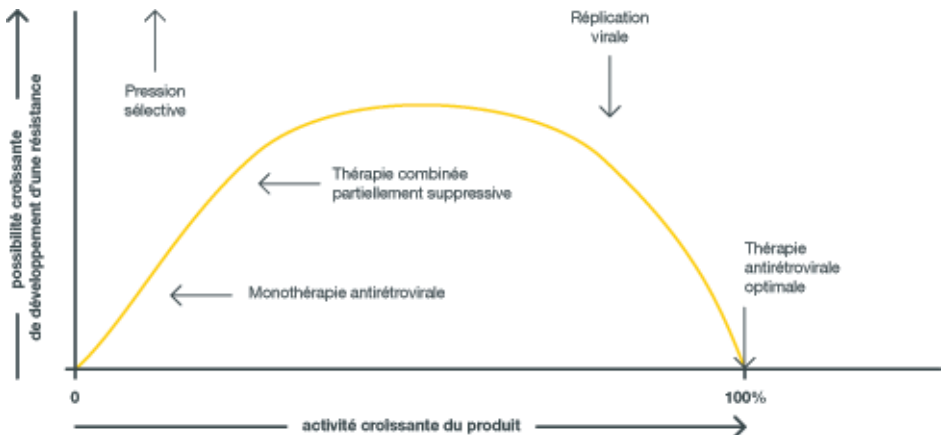
- < du taux de mutation ;
- < du taux de renouvellement du virus ;
- < de la vigueur des virus possédant cette mutation.

Dans les tubes à essais de laboratoire, on observe que des virus résistants ne s'accumulent en quantité détectable qu'en présence d'un médicament antirétroviral. Autrement dit, la pression de sélection d'un médicament est nécessaire pour faire

émerger une population possédant des mutations qui confèrent une résistance à cette pression. Si la dose de médicament utilisée n'est pas assez efficace pour supprimer totalement la réplication virale, elle permet la production de virus mutants parmi lesquels une sous-population résistante peut apparaître. Avec un médicament plus puissant, la pression sélective qui s'exerce sur la population virale est supérieure, provoquant une émergence plus rapide de variants résistants. En augmentant encore la puissance du médicament, la réplication virale décroît jusqu'à la limite à laquelle la probabilité d'apparition de résistance disparaît. Il s'agit là d'un raisonnement de principe qui ne doit pas masquer les nombreux facteurs capables d'influencer l'apparition de variants résistants du VIH.

Des VIH résistants à tous les antirétroviraux utilisés ont été isolés en laboratoire ainsi que chez les personnes infectées. Bien que de nombreuses causes à leur apparition puisse être invoquée tel que l'activité immunitaire, la résistance aux médicaments antirétroviraux est considérée comme la cause première de l'**échec thérapeutique** de l'infection à VIH. Il reste alors au clinicien à en déterminer l'origine. La première cause connue est l'irrégularité des prises de médicaments. Les effets indésirables des médicaments ressentis sont le plus souvent à l'origine de ces irrégularités surtout pour les personnes pour qui il s'agit d'un premier traitement, ce que les cliniciens appellent l'**adhérence** au traitement.

Fig. 51 Activité du médicament et développement de résistance



3 décrire les mutations

La description des mutations est une chose assez simple pour quelqu'un d'habitué à la biologie. Lorsque ce n'est pas le cas, cet exercice devient vite un jargon totalement incompréhensible. Toutes les difficultés de compréhension peuvent à ce stade être aisément vaincues en se référant, si le besoin s'en fait sentir, au premier chapitre de ce guide.

Pour le reste, le mieux est de prendre un exemple. la fig. 53 présente les différentes étapes de la reproduction du VIH à travers l'exemple du gène de la protéase : la copie de l'ARN viral en ADN par la transcriptase inverse au moment de l'infection puis la transcription de cet ADN en ARN messager par la transcriptase cellulaire et enfin la traduction de l'ARN messager en protéine par les ribosomes. Les acides aminés formant la protéase ont été numérotés de 1 à 99.

La première moitié de la figure représente ce schéma partant du génome du virus sauvage de référence. La deuxième moitié montre le même schéma mais dans lequel sont représentées les mutations connues comme étant capables de conférer une résistance de la protéase à un inhibiteur, le lopinavir. Bien entendu, puisqu'elles sont générées de manière aléatoire, toute autre mutation est possible. Ici, le schéma ne présente que les mutations conférant une résistance de la protéase au lopinavir.

En consultant la base française d'interprétation des résistances pour le lopinavir, on trouve le contenu suivant :

Fig. 52 R résumé des mutations associées au lopinavir

	Mutations associées à une résistance	Mutations associées à une « possible résistance »
LPV/r	<ul style="list-style-type: none"> - Au moins 6 mutations parmi : L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, L33F, M46I/L, I50V, F53L, I54M/L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M - I47A - L76V 	<ul style="list-style-type: none"> - 4 ou 5 mutations parmi : L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, L33F, M46I/L, I50V, F53L, I54M/L/T/V, L63P, A71I/L/V/T, V82A/F/S/T, I84V, L90M

Les mutations présentées dans la fig.53 correspondent au tableau ci-dessus. Une mutation dans ce tableau, par exemple L76V doit se comprendre ainsi : l'acide aminé en position 76 de la protéase de référence est une Leucine, « L ». Remplacé par une Phenylalanine « F », la protéine devient résistance au lopinavir. L'écriture « L10F/I/R/V » signifie simplement qu'à la position 10, la résistance peut être due à un remplacement de la Leucine « L » par une Phenylalanine « F » ou une Isoleucine « I », une aRginine « R » ou encore une Valine « V ».

Fig. 53 Mutations de résistance au lopinavir dans la protéase

Le gène de la protéase et sa traduction

ARN viral >...AACUUCUCCAGAUACACUCUUUGGCAACGACCCUUGUCACAUAAAGAUAGGGGGGCAACUAAAGGAAGGCUAUUUUGAUACAGGACGACGAUGAUACAGUAUUA ---->
Copie ADN >...TTGAAGGGAGTCTAGTGAGAAACGTTGCTGGGAGCAGTGTATTCTTATCCCCCGTTGATTTCTTCCAGATAATCTATGTCCTCGTACTATGTCATAAT ---->
ARN messenger...AACUUCUCCAGAUACACUCUUUGGCAACGACCCUUGUCACAUAAAGAUAGGGGGGCAACUAAAGGAAGGCUAUUUUGAUACAGGACGACGAUGAUACAGUAUUA ---->
Protéase > P Q I T L W Q R P L V T I K I G G Q L K E A L L D T G A D D T V L ---->
position 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33

----> GAAGAAUAGGUUUUGCAGGAAAGUUGGAAACCAAAAACUAGGGGGAUUUGGAGGUUUUUUCAAAGUAGACGACGAUGAUACAGTACAGUACUCUAGAAAUUC ---->
----> CTTCCTTTACTAAACGGCTCTACTACCTTTGGTTTTACTATCCCTTAACCTTCAAAATAGTTTCATCTGTCATACAGTACTAGTACTGTTTAG ---->
----> GAAGAAUAGGUUUUGCAGGAAAGUUGGAAACCAAAAACUAGGGGGAUUUGGAGGUUUUUUCAAAGUAGACGACGAUGAUACAGTACAGUACUCUAGAAAUUC ---->
----> E E M S L P G R W K P K M I G G I G G F I K V R Q Y D Q I L I E I ---->
34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66

----> UGUGACAUAAAGCUUAGGUACAGUAUUAGUAGGACCUACACUUGUCACUAAUUUGGAAAGAAUUCUGUUGACUCAGAUUGGUUGCCUUUAAUUUUUCCCAUU...
----> ACACCTGATTTCCGATCCATGTCATATCATCTGGATGGACAGTGTATTAACTCTTTAGACAACTGACTGCTAACCCAGCTGAATTTTAAAGGTTAA...
----> UGUGACAUAAAGCUUAGGUACAGUAUUAGUAGGACCUACACUUGUCACUAAUUUGGAAAGAAUUCUGUUGACUCAGAUUGGUUGCCUUUAAUUUUUCCCAUU...
----> C G H K A I G T V L V G P T P V N I I G R N L L T K I G C T L N F
67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99

Mutations dans le gène de la protéase conférant une résistance au lopinavir :

- en orange : la résistance est acquise pour au moins six mutations de cette série
- en blanc : la résistance est acquise avec seulement une seule de ces mutations

Les mutations ont lieu lors de la copie par la transcriptase inverse de l'ARN viral en ADN pro-viral

ARN viral >...AACUUCUCCAGAUACACUCUUUGGCAACGACCCUUGUCACAUAAAGAUAGGGGGGCAACUAAAGGAAGGCUAUUUUGAUACAGGACGACGAUGAUACAGUAUUA ---->
Copie ADN >...TTGAAGGGAGTCTAGTGAGAAACGTTGCTGGGAGCAGTGTATTCTTATCCCCCGTTGATTTCTTCCAGATAATCTATGTCCTCGTACTATGTCATAA ---->
ARN messenger...AACUUCUCCAGAUACACUCUUUGGCAACGACCCUUGUCACAUAAAGAUAGGGGGGCAACUAAAGGAAGGCUAUUUUGAUACAGGACGACGAUGAUACAGUAUUA ---->
Protéase > P Q I T L W Q R P L V T I K I G G Q L K E A L I D T G A D D T V F ---->
position 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33

----> GAAGAAUAGGUUUUGCAGGAAAGUUGGAAACCAAAAACUAGGGGGAUUUGGAGGUUUUUUCAAAGUAGACGACGAUGAUACAGTACAGUACUCUAGAAAUUC ---->
----> CTTCCTTTACTAAACGGTCTTACCTTTGGTTTTATCCCTTAACTTCAAAATAGTTTCATCTGTCATACAGTACTAGTACTGTTTAG ---->
----> GAAGAAUAGGUUUUGCAGGAAAGUUGGAAACCAAAAACUAGGGGGAUUUGGAGGUUUUUUCAAAGUAGACGACGAUGAUACAGTACAGUACUCUAGAAAUUC ---->
----> E E M S L P G R W K P K I . V . G V G L R K V R Q Y D Q I P I E I ---->
34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66

----> UGUGACAUAAAGCUUAGGUACAGUAUUAGUAGGACCUACACUUGUCACUAAUUUGGAAAGAAUUCUGUUGACUCAGAUUGGUUGCCUUUAAUUUUUCCCAUU...
----> ACACCTGATTTCTAGTCCATGTCATATCATCTGGATGGACAGTGTGATTAACCTCTTTAGACTGACTGACTAACCCAGCTGAATTTTAAAGGTTAA...
----> UGUGACAUAAAGCUUAGGUACAGUAUUAGUAGGACCUACACUUGUCACUAAUUUGGAAAGAAUUCUGUUGACUCAGAUUGGUUGCCUUUAAUUUUUCCCAUU...
----> C G H K V I G T V . V . V G P T P A N V I G R N L R T Q I G C T L N F
67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99

La fig.53 montre que ces mutations ont bien pour origine des erreurs de copie de l'ARN viral par la transcriptase inverse et que la mutation d'un seul nucléotide suffit à changer le résultat de la traduction.

4 mesurer les résistances médicamenteuses

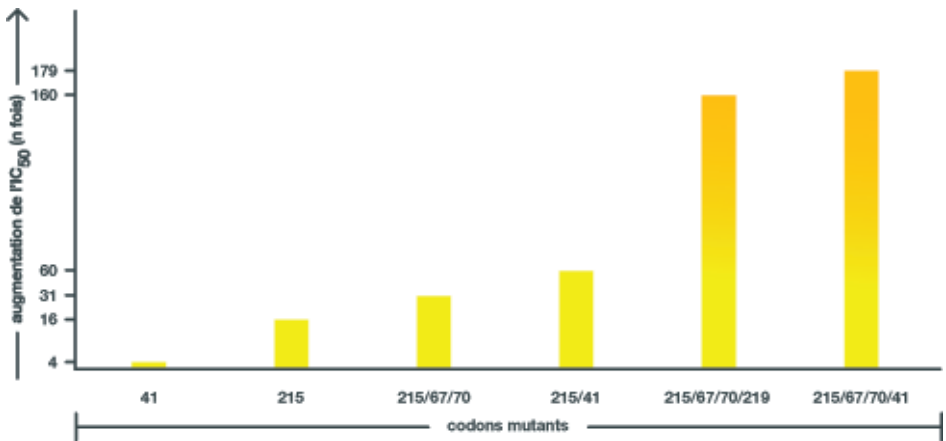
La **sensibilité du virus** aux différentes molécules médicamenteuses est mesurée en réalisant des cultures de virus *in vitro* sur des cellules cibles en présence de médicament. La mesure réalisée s'exprime généralement par l'indice IC₅₀ qui représente la quantité de médicament nécessaire pour réduire la croissance du virus de 50 % (ic = Inhibitory Concentration ou concentration d'inhibition). Elle est exprimée en µg/ml ou en µM/ml (voir le parcours du médicament p.117).

Fig. 54 Définitions de quelques termes relatifs aux résistances

IC ₅₀	Concentration de médicament nécessaire pour réduire la croissance du virus de 50%. Mesure de la sensibilité du virus au médicament <i>in vitro</i>
Résistance	Sensibilité décroissante du virus à un médicament
Résistance génotypique	Appellation simplifiée utilisée pour décrire la présence de changements génotypiques (de mutations) à l'origine d'une résistance phénotypique
Résistance phénotypique	Augmentation de l' IC ₅₀ , généralement exprimée comme une augmentation par un facteur n un médicament <i>in vitro</i> . Il a été montré que même une augmentation de 5 à 8 fois de l' IC ₅₀ est cliniquement significative
Résistance <i>in vitro</i>	Résistance phénotypique
Résistance croisée	C'est lorsqu'une mutation due à un médicament A provoque une résistance phénotypique à un médicament B
Test génotypique	Détermination <i>in vitro</i> des mutations ponctuelles du génome viral (séquençage génétique)
Test phénotypique	Détermination <i>in vitro</i> de la sensibilité à un médicament, exprimé en général par l' IC ₅₀

Lorsque les isolats cliniques du VIH, autrement dit les virus prélevés chez une personne, présentent un IC₅₀ supérieur à celui d'un virus sauvage, on dit qu'ils présentent une « **résistance phénotypique** ». Il ne faut pas perdre de vue que la résistance phénotypique est un **phénomène observé *in vitro***, qui se manifeste chez cette personne par une remontée de la charge virale. Mais attention ! L'inverse n'est pas vrai : une remontée de charge virale peut avoir de multiples causes, la résistance n'est qu'une possibilité.

Fig. 55 Diminution de l'efficacité de l'AZT avec l'accumulation de résistances



Dans la pratique clinique, l'analyse des résistances du virus ne se fait plus, en France du moins, à l'aide d'analyses phénotypiques mais en utilisant des tests génotypiques. Les analyses phénotypiques sont compliquées, délicates et prennent du temps, ce qui les rend coûteuses et, de plus, la recherche clinique a montré qu'elles n'étaient pas forcément pertinentes pour le prescripteur.

Les **tests génotypiques** consistent en une analyse de la séquence du génome du virus d'une personne afin d'établir la carte des mutations rencontrées par comparaison avec le génome d'un virus sauvage de référence. Ces analyses sont généralement rapides, simples et peu coûteuses parce que réalisées en routine à partir de kits fournis par des industriels. Souvent, ce n'est pas l'intégralité du génome qui est ainsi analysée mais certains secteurs bien précis susceptibles de présenter des mutations responsables des résistances aux antirétroviraux. Il s'agit surtout du gène *POL* et d'une partie du gène *ENV*. En effet, ce sont là d'une part des gènes des enzymes viraux, protéase, transcriptase inverse et intégrase et d'autre part des sites des protéines d'enveloppe permettant de déterminer les résistances aux inhibiteurs d'entrée, voire même le tropisme du virus.

Mais connaître la liste des mutations n'aide pas forcément le clinicien dans le choix des traitements qui marchent. Il faut savoir **interpréter** cette liste. C'est pour cela que de nombreux spécialistes se réunissent régulièrement afin de discuter de la meilleure interprétation d'une liste donnée de résistances en les associant aux effets sur l'efficacité des différents médicaments. Pour faciliter l'usage des tests, ces spécialistes proposent un **algorithme**, autrement dit, une grille de lecture qui aide à l'interprétation des

résultats. Bien entendu, ces algorithmes sont régulièrement mis à jour afin de tenir compte des dernières découvertes. Le **groupe virologie de l'ANRS** a constitué une de ces bases d'interprétation qui sert de **référence** en France. Elle est disponible sur le site internet : www.hivfrenchresistance.org/

La limite de ces méthodes d'analyse réside dans le principe même de ce qu'on analyse : les mutations. En effet, comme il a été rappelé, le corps d'un séropositif abrite à un moment donné probablement 1000 sous populations virales différentes. De quelle résistance parle-t-on donc ? Certainement de celle de la **population majoritaire**, probablement aussi de quelques autres **sous populations** si le test est suffisamment sensible. Mais certainement pas de quelques **virus ultra minoritaires**. Ceux-là sont pourtant capables d'émerger en une population majoritaire si la pression de sélection adéquate leur est favorable. C'est pourquoi les tests de résistance ne remplacent ni la connaissance de l'histoire de la maladie d'une personne ni l'expérience des spécialistes. L'importance de ces sous populations minoritaires sur l'avenir clinique des personnes est jusqu'à présent une préoccupation un peu théorique. Des recherches sont en cours pour évaluer leur impact réel dans la vie des séropositifs.

Enfin, les **variations génétiques** parfois importantes qui existent entre les types et sous-types viraux font que les mutations responsables de la résistance à telle molécule peuvent être totalement différentes d'un sous-type à l'autre. C'est particulièrement le cas entre VIH-1 M sous-type B et VIH-1 type O, très éloignés génétiquement, et encore plus entre VIH-1 et VIH-2 puisque, par exemple, le gène de la protéase diffère de plus de 50 % de ses bases.

Cas particulier : le tropisme du virus

Le tropisme du virus, c'est sa capacité à utiliser comme co-récepteur d'entrée, soit le récepteur CCR5 ou bien le CXCR4 pour pénétrer dans la cellule cible. Ce tropisme est susceptible d'évoluer chez une personne dans le temps de la maladie. Comme il s'agit finalement d'une différence génétique assez minime, il peut être analysé par les mêmes méthodes que celles employées pour identifier les apparitions de résistances des souches virales.

A ce jour, la firme Pfizer qui commercialise le maraviroc, inhibiteur de CCR5, propose un test de tropisme de type phénotypique. Les principaux inconvénients de ce test ne sont pas surprenant : il est long, cher et donne parfois des résultats erronés.

Les tests génotypiques sont aussi utilisables dans ce cas. Outre un avantage certain de simplicité et de coût, ces tests pourraient faire partie des tests de résistance réalisés aujourd'hui en routine. Le principe est simple : il s'agit d'analyser la partie du gène ENV codant pour le site de la protéine qui interagit avec le co-récepteur d'entrée du virus.

5 résistances croisées et barrière génétique

On définit une **résistance croisée** comme une mutation sélectionnée par un produit, qui engendre une résistance à au moins un autre produit non utilisé dans le traitement. Les résistances croisées apparaissent surtout dans une même classe médicamenteuse. Il n'y a pas de résistance croisée entre les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, pas plus qu'entre les inhibiteurs de l'intégrase et les inhibiteurs de protéase.

Les **niveaux de résistance** aux analogues nucléosidiques que confèrent les mutations dans le gène de la transcriptase inverse n'ont pas tous la même importance. Elles ne sont pas non plus toutes responsables de résistance croisée. Sauf pour quelques mutations très efficaces, il faut l'accumulation de plusieurs mutations pour rendre un de ces médicaments totalement inefficace : « on place la barrière plus haut » pourrait-on dire. Il en est de même pour les inhibiteurs de la protéase. Au contraire, pour les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ou pour les anti-intégrase, une ou deux mutations dans les gènes respectifs visés par ces molécules suffisent à les rendre inefficaces. Pour qualifier cela, on parle de **barrière génétique** haute dans le cas des INTI et des IP ou basse pour les INNTI ou les II.

L'un des objectifs primordiaux de la recherche de nouveaux médicaments est bien évidemment de trouver de nouvelles molécules capables de rester efficaces contre des populations de virus ayant acquis des résistances à une ou plusieurs classes de médicaments. Les derniers arrivés ont pour beaucoup été sélectionnés pour cela. C'est évident pour les représentants de nouvelles classes, raltegravir, inhibiteur d'intégrase ou maraviroc, inhibiteur de CCR5. Mais c'est aussi le cas de l'etavirine dans une classe, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, où pendant longtemps la résistance à une molécule de la classe signifiait la perte de recours à toute la classe.

6 résistances multiples

L'utilisation sous optimale d'antiviraux (monothérapie, combinaisons réduisant partiellement la charge virale, thérapies de relais insuffisamment efficaces) conduit à l'émergence de variants multi résistants. Avec une histoire de traitements au cours de laquelle les régimes sous optimaux se sont succédés ou en cas d'échecs répétés, les résistances croisées sont fréquentes, ce qui compromet gravement tout traitement antiviral ultérieur.

L'ajout d'un unique produit à un traitement sous optimal est clairement inapproprié, comme thérapie de sauvetage, et s'apparente à une monothérapie de fait. Seule une combinaison conduisant à une suppression maximale de la réplication, assure une totale sensibilité du virus pour chacun de ces produits. Après plusieurs échecs de traitement, les résistances s'accumulent, la composition d'un nouveau traitement devient plus difficile. Les recommandations cliniques considèrent qu'il est nécessaire de disposer d'au moins deux molécules pleinement actives de classes différentes pour prendre le relais d'un échec. Lorsque cela n'est plus possible, on parle d'**impasse thérapeutique**. Seul le développement par l'industrie pharmaceutique de nouveaux traitements efficaces sur des souches devenues résistantes aux anciens permet alors de s'en sortir.

7 archivage des résistances

La coexistence permanente de nombreuses souches virales différentes, capables notamment de faire émerger des résistances peu visibles, constitue déjà une difficulté de l'infection à VIH. En fait, un autre aspect renforce encore cette difficulté : l'**archivage de la diversité** des souches virales. Le principe en a été expliqué dans *persistance de l'infection* p.94. Même une analyse fine des virus circulants ne permet pas de s'assurer totalement qu'une personne ne risque pas de voir apparaître des virus résistants à un traitement qu'on lui propose. Il suffit qu'il y ait une telle souche archivée dans ses réservoirs.

C'est une autre raison pour laquelle la simple lecture des mutations de résistance ne suffit pas à déterminer le traitement qui sera efficace contre un virus donné. L'**histoire thérapeutique** d'une personne permet de présumer de ce qui pourrait se retrouver archivé dans ses réservoirs et éviter des erreurs dans le choix de futurs traitements. En mettant en perspective tous ces concepts, on commence à entrevoir la difficulté que l'on rencontre pour établir une stratégie de traitement qui tienne compte, par exemple, du risque d'archivage de résistances croisées.

origine et histoire

Lorsque, le 5 juin 1981, le CDC (Center for Diseases Control) d'Atlanta aux Etats-Unis publie une alerte sur la recrudescence de cas de pneumocystoses chez cinq hommes homosexuels à Los Angeles, puis que de plus en plus de cas similaires sont recensés, personne ne sait ce qui va suivre. Cet épisode, considéré comme marquant le début de la pandémie de SIDA n'en est pourtant pas l'origine. Il constitue seulement l'événement d'identification que quelque chose d'original ou d'inhabituel est en train de se passer. C'est l'organisation du système de veille sanitaire américain qui a permis d'isoler, dans l'activité médicale du pays, ces cas particuliers et de dire qu'il se passait là quelque chose qui méritait l'attention. Bien entendu, il s'agit du point de départ de tout un travail

de recherche médicale destiné à comprendre de quoi cette maladie était faite et thérapeutique pour trouver des solutions aux personnes contaminées. Mais une autre piste de recherche a aussi vu le jour. Celle consistant à comprendre comment on en était arrivé là. Plus de vingt-cinq ans plus tard, c'est une extraordinaire histoire de l'évolution qu'on reconstitué les équipes ayant travaillé sur ce sujet. C'est la restitution des travaux d'équipes comme Paul M. Sharp et ses collègues (Université de Nottingham, UK), Beatrice H. Hahn et son équipe de l'Université d'Alabama et surtout de l'équipe de Martine Peeters à l'IRD de Montpellier et, récemment, Michael Worobey et ses collègues (Université d'Arizona), qui constituent les lignes qui vont suivre. Mais auparavant, il convient d'écartier quelques hypothèses ou spéculations audacieuses qui ont été avancées pour expliquer l'apparition du sida.

1 fausses pistes

Depuis 1981, la rumeur a fait courir bien des histoires à propos du sida. Tantôt alimentés par des idées moralisatrices, parfois par des fantasmes de complots, de punitions divines en expérience militaire qui a mal tourné, il semble que l'imagination ait été féconde. Les uns se sont appuyés sur le simple fait que les premiers cas aient été identifiés dans la communauté homosexuelle des Etats-Unis, les autres sur l'explosion de la pandémie sur le continent africain. Puis d'autres hypothèses ont été avancées, tentant de répandre l'idée que le lien entre VIH et sida n'allait pas de soi. Ces explications n'ont jamais eu de fondement ni de soutien scientifique.

En revanche, en 1992, quelques scientifiques, à travers un article de Tom Curtis, proposent une théorie selon laquelle le passage du siv (Simian Immunodeficiency Virus, le virus équivalent au VIH chez le singe) à l'homme aurait pour origine une campagne de vaccination antipolio pratiquée sur le territoire de l'actuelle République démocratique du Congo, à l'époque, le Congo belge. Cette thèse reprise par Edward Hooper s'appuie sur la proximité des premiers cas de sida avec les zones de vaccination intensive, ainsi que l'utilisation de reins de singes pour la production de vaccins. Les tenants de cette hypothèse considèrent en effet que la soudaineté de l'apparition du sida et la simultanéité des cas ne peuvent s'expliquer par une transmission accidentelle alors que le singe est chassé depuis longtemps dans ces régions.

Cette explication a néanmoins été réfutée par la communauté scientifique par les preuves apportées de l'innocuité des vaccins utilisés, de l'antériorité de cas de sida sur ces campagnes de vaccination et par la diversité des VIH que cette hypothèse ne permettait pas d'expliquer.

2 les lentivirus dans le règne animal

Les lentivirus, cette famille de virus à laquelle appartient le VIH, sont très répandus dans le règne animal. On en connaît des variétés chez les moutons, les chèvres, les bovins, les chevaux et les chats entre autres. Et puis, il y a les SIV, Simian Immunodeficiency Virus, les virus de l'immunodéficience simienne. On a découvert jusqu'à 39 espèces de primates infectées par un virus de cette famille tandis que de nombreuses espèces n'ont tout simplement pas été explorées jusqu'à présent. Toutes les espèces infectées par un SIV ont été découvertes en Afrique et chacune possède un virus qui lui est propre. Cependant, les SIV n'entraînent pas le développement d'une maladie comme celle des humains, laissant penser que ces espèces sont infectées depuis fort longtemps, probablement des centaines de milliers d'années, et qu'elles se sont adaptées à leur virus.

La diversité génétique des virus simiens est extrêmement complexe et son évolution se poursuit toujours. Les recombinaisons entre virus différents montrent qu'il existe une transmission inter espèces. En comparant ces différents virus, les chercheurs ont pu retracer une certaine histoire, particulièrement pour comprendre les étapes ayant conduit au virus humain. Ainsi, comme l'explique Martine Peeters et ses collègues, le virus du chimpanzé, SIV_{cpz} présente les caractères d'une recombinaison entre SIV_{rcm} (red capped mangabey) et SIV_{gsn} (greater spot-nosed guenons, singe hocheur). Or les chimpanzés sont connus pour chasser et se nourrir de viande animale, notamment de ces primates plus petits. Et c'est précisément un virus de chimpanzé qui présente la plus grande similitude avec les VIH-1 groupes M et N, celui de la sous-espèce Pan troglodites dont la localisation géographique est très précise, à l'ouest de l'Afrique centrale.

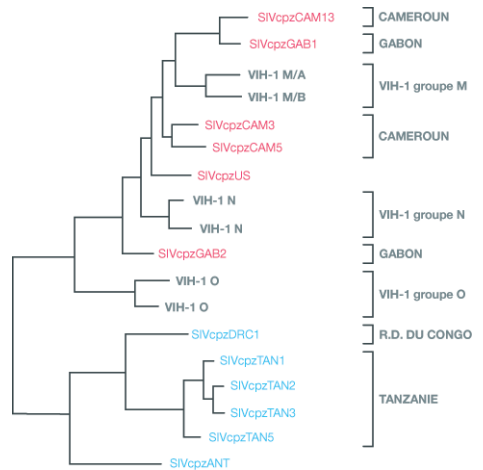
Mais le premier SIV identifié dans l'histoire de la pandémie de sida a été celui du macaque. Contrairement à ses homologues, il a été isolé chez des primates vivant en captivité, des singes de laboratoire. Son autre particularité est de conférer à ses hôtes une maladie similaire à celle des humains. Les recherches menées sur ce virus ont montré qu'il aurait été introduit dans les élevages à la fin des années 1960 à cause d'un contact de ces animaux avec des mangabeys enfumés, porteurs du SIV_{smm} (sooty mangabey). L'apparition récente de la maladie du macaque tient au fait que l'espèce n'y était pas habituée. Elle a ainsi procuré aux chercheurs le seul modèle expérimental animal du sida. C'est à cette transmission que l'on doit l'hypothèse de l'origine simienne du VIH qui ne fut que renforcée par la découverte du VIH-2 en 1986, particulièrement lorsqu'il fut établi que les zones géographiques de présence du mangabey enfumé en Afrique de l'ouest correspondaient exactement à la présence de personnes infectées par le VIH-2.

Enfin, le dernier siv d'intérêt découvert par les chercheurs de l'IRD a été SIV_{gor}, le virus du gorille, un grand singe particulièrement présent au Cameroun. Il vient en quelque sorte compléter le tableau puisque ses caractères génétiques le placent en proche parent du VIH-1 groupe O. Mais il reste encore une part de mystère à creuser pour comprendre si c'est cet animal qui est à l'origine du virus humain ou bien s'il a été contaminé par un chimpanzé également responsable de la contamination humaine.

Fig. 56 Arbre phylogénétique des virus simiens et humains

Les études phylogénétiques

La phylogénie est l'étude de la formation et de l'évolution des organismes vivants en vue d'établir leur parenté. Le mode de représentation d'une phylogénie est appelé **arbre phylogénétique**. Cette représentation est particulièrement connue grâce à la généalogie familiale et aux arbres généalogiques à ceci près que les représentations sous forme de magnifiques planches illustrées représentant un grand chêne portant les noms de tous les ascendants d'une famille ne donne qu'une indication simple de l'organisation de la phylogénie familiale, celle des liens de parenté. Dans les arbres à usage scientifique, tout a son importance : la proximité des branches représente le degré de parenté entre les membres appelés **taxons**, leur longueur exprime l'importance



de la différence génétique qui sépare un noeud d'un nouveau taxon, le noeud figurant un ancêtre commun à deux nouvelles branches. Lorsque l'on connaît la vitesse d'évolution du génome des organismes étudiés, comme c'est le cas pour le VIH (*voir une cible fortement mutante p.128*) cette différence génétique peut être interprétée comme une mesure de temps et permet aussi de savoir combien de temps ou de générations séparent deux taxons.

Ci-contre, à titre d'illustration un arbre phylogénétique des principaux virus de singes apparentés aux virus humains VIH-1 tel que les chercheurs intéressés par cette évolution l'ont construit à partir des données recueillies chez les singes vivant dans la nature. Bien entendu, le travail le plus difficile est d'établir un tel arbre à partir des données recueillies. Bien que des outils mathématiques très performants ont été mis au point pour ce travail, il reste toujours une bonne part d'interprétation manuelle des résultats, notamment pour lever des incertitudes qui font de ces analyses un travail extrêmement minutieux.

Mais le résultat est gratifiant. Il a permis de comprendre l'essentiel de l'histoire des VIH et notamment de dater la transmission inter espèces, du singe à l'homme. Voilà résumé de manière extrêmement simplifiée les éléments qui permettent de comprendre ces arbres phylogénétiques pour lesquels, par ailleurs, il existe de multiples modes de représentation.

3 le passage du singe à l'homme

La diversité des souches du VIH-1 qui circulent en République démocratique du Congo (RDC, ex-Zaïre) est extrêmement élevée, supérieure à celle observée dans les autres pays africains (*voir encadré diversité virale p.86*) et aussi importante que celle rencontrée dans l'ensemble du monde. Les nombreuses analyses menées dans la région montrent qu'une souche virale (groupe M, sous-type A) y est prédominante avec une prévalence proche de 50 %, mais que tous les sous-types du VIH-1, connus à ce jour, sont présents dans ce pays. Au sein même des 10 sous-types viraux circulant en RDC, les chercheurs ont mis en évidence une grande variabilité génétique ainsi que de nombreux virus recombinants. Par ailleurs, certaines souches virales isolées n'appartiennent à aucun des différents sous-types viraux pour l'heure identifiés. Une telle variabilité génétique n'a jamais été observée dans les autres pays du continent africain, notamment en Afrique de l'Est, de l'Ouest ou centrale

Or les régions où l'on observe cette diversité, la partie occidentale de l'Afrique centrale, correspondent justement à celle où l'on retrouve les singes les plus fréquemment exposés aux virus simiens et les plus proches génétiquement des VIH-1. Quant au mode de transmission du singe à l'homme, bien que n'étant pas formellement identifié, il est aisé de l'imaginer : l'exposition humaine au sang ou aux sécrétions des animaux est fréquente dans ces régions à l'occasion de la chasse et de la préparation de viande de brousse. Mais les blessures et morsures causées par des animaux captifs ont aussi pu en être la cause. C'est plus probablement le cas pour le VIH-2 puisqu'il n'est pas rare de voir des mangabeys enfumés au contact des humains, voire même domestiqués, dans ses régions de prédilection, Sénégal, Guinée Bissau, côte d'Ivoire.

Quant à la datation de ces transmissions, elle fait encore l'objet de diverses spéculations. En étudiant la proximité des génomes des virus observés actuellement et en utilisant ce que l'on sait de leur capacité de mutation, les chercheurs ont pu construire un modèle mathématique, appelé horloge moléculaire, permettant de situer approximativement les dates de passage des singes à l'homme. Ces études ont placé la transmission du VIH-1 groupe M aux alentours de 1930, date récemment revue plutôt vers 1908 (plus ou moins vingt ans) par Michael Worobey et ses collègues. Avec la même méthode, la transmission du VIH-1 groupe O a été estimée aux alentours de 1920. Le groupe N n'a pas été daté. Mais il faut dire que contrairement aux autres groupes qui se sont répandus dans le monde, le groupe N ne concerne toujours que très peu de personnes vivant au Cameroun.

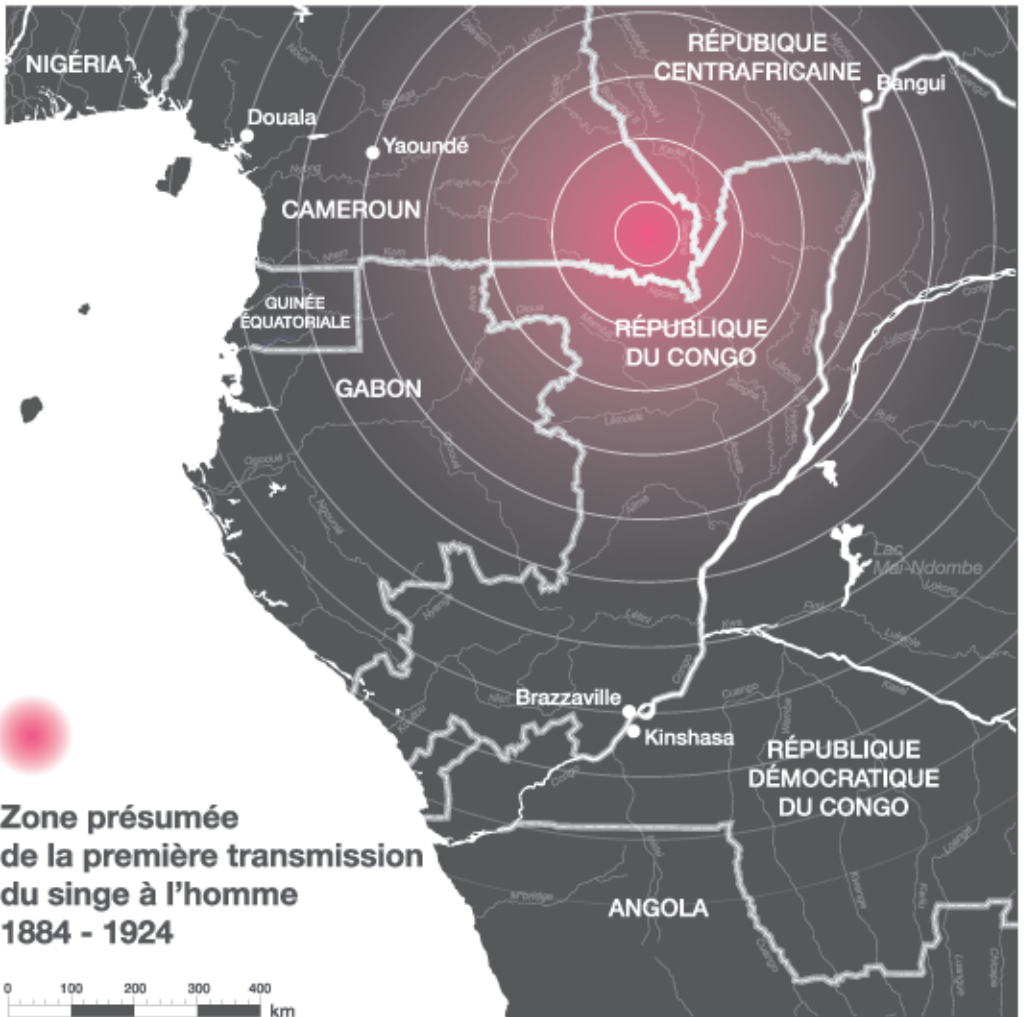


Fig. 57 Zone géographique de transmission du VIH-1 M du singe à l'homme

On estime que le premier passage du VIH-2 A à l'homme se situe vers 1940. Compte tenu de la proximité des génomes, chaque sous-type du VIH-2 a certainement fait l'objet d'une transmission spécifique d'un SIV_{smm} à l'homme, soit huit épisodes en tout. Cependant, actuellement, seuls les groupes A et B se sont répandus dans le monde.

4 ingrédients d'une pandémie

Lorsqu'une fuite d'eau se limite à un robinet qui goutte, personne ne s'en inquiète. Lorsque le lavabo déborde, on s'en sort encore en épongeant le sol pour un temps. Mais lorsque l'eau envahit le sol plus vite qu'on ne peut la chasser, il est urgent d'appeler le plombier.

Pourquoi, comment est-on passé d'un chasseur de brousse contaminé par un singe à une pandémie majeure dans l'histoire contemporaine et combien de temps a-t-il fallu pour en arriver là ? Pour qu'une épidémie se déclare et progresse, il faut que le nombre de gens nouvellement contaminés soit supérieur au nombre de gens que la maladie tue dans le même temps. Or, avec le sida, nous avons à faire à une infection sexuellement transmissible, c'est-à-dire une maladie infiniment moins facile à propager qu'une grippe.

C'est non seulement en étudiant la localisation de la transmission du virus du singe à l'homme mais surtout en s'intéressant à la démographie de ces régions que les choses s'éclaircissent. L'épidémie n'a pu se développer que grâce à des concentrations de population suffisantes pour que la promiscuité accélère son développement. Or les villes qui se situent autour des régions de transmission ont toutes été créées vers 1900. Au cours du XX^e siècle, leur développement a été exponentiel comme l'ont montré les chercheurs américains de l'université d'Arizona. Cette explosion démographique a ainsi permis le développement du sida, d'abord dans ces villes. Puis le développement tout aussi exponentiel des voyages, des communications et du trafic aérien dans la deuxième moitié du XX^e siècle a contribué à la dissémination des virus dans le monde entier jusqu'au jour où, le 5 juin 1981, le CDC d'Atlanta...

Certes, ce scénario est une reconstruction de l'histoire spéculant sur un faisceau d'indices et d'observations concordantes faites à posteriori plutôt que sur des preuves irréfutables. Néanmoins, les études comparant les génomes des virus retrouvés dans des tissus humains anciens ou récents ont permis d'établir de manière très solide la lignée d'évolution des virus, les localisations géographiques correspondantes mais aussi une certaine idée du nombre de personnes contaminées puisqu'il est lié à la diversification des virus. Mais rien n'empêche de penser que la transmission du singe à l'homme a pu se produire plus tôt dans l'histoire, voire même bien plus d'une fois. Ce qui conforte le scénario proposé, c'est qu'il s'appuie sur des conditions de développement démographique et d'échanges géographiques qui lui donnent toute sa vraisemblance. Et l'histoire n'est peut-être pas finie : ces transmissions peuvent encore se produire, voire venir un jour compliquer la situation actuelle.

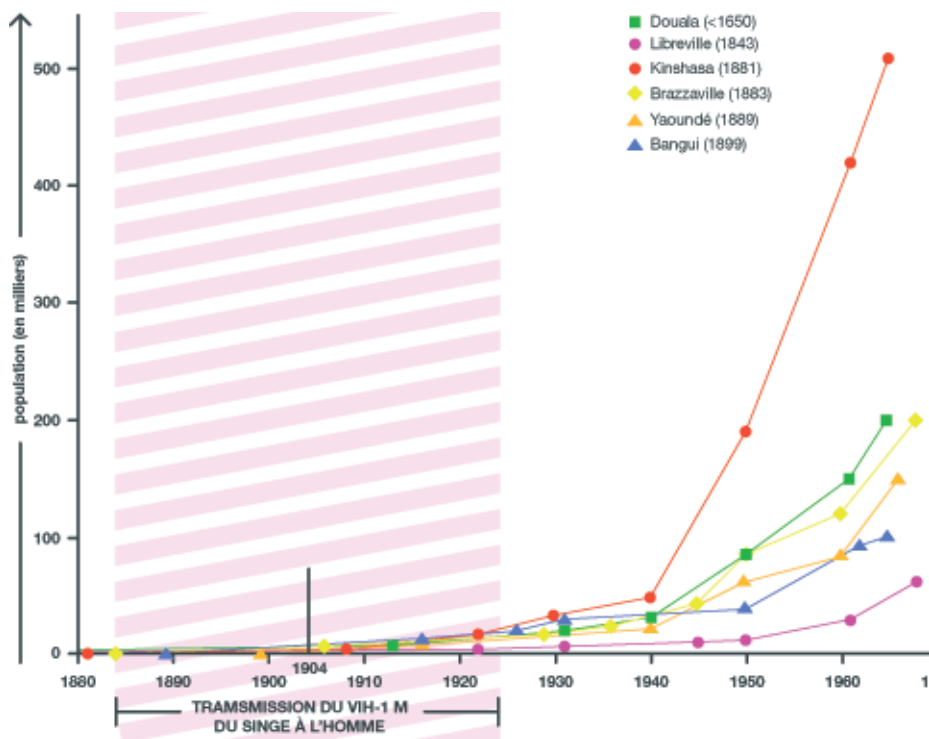


Fig. 58 Évolution démographique des villes de l'ouest de l'Afrique centrale

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.

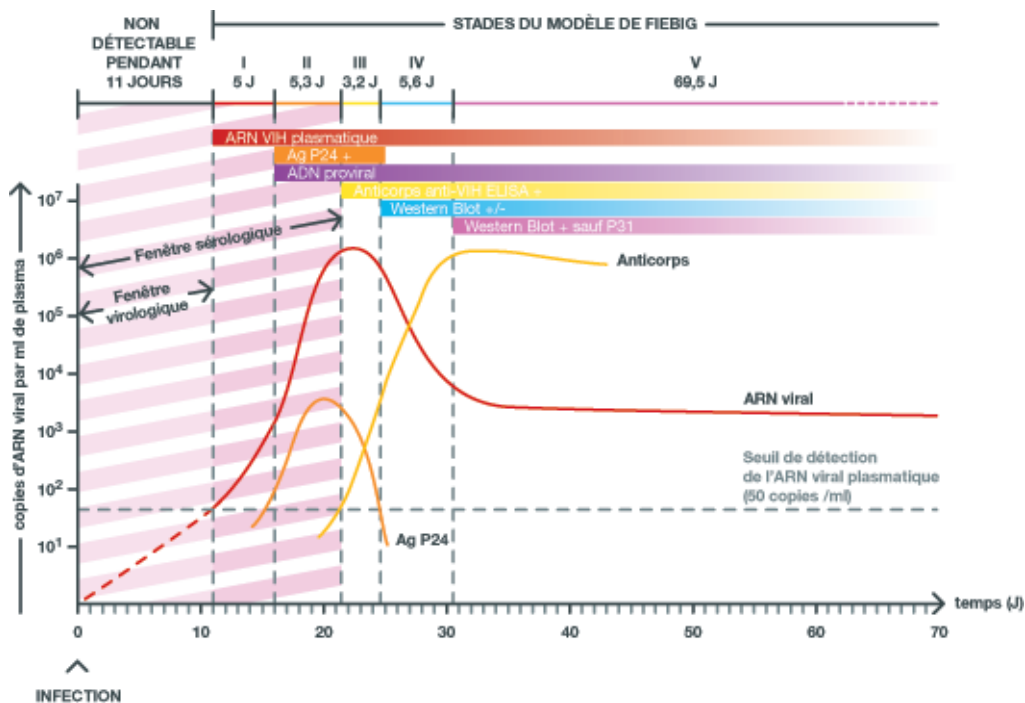
dépistage et diagnostic

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 préséminale**, 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 ».

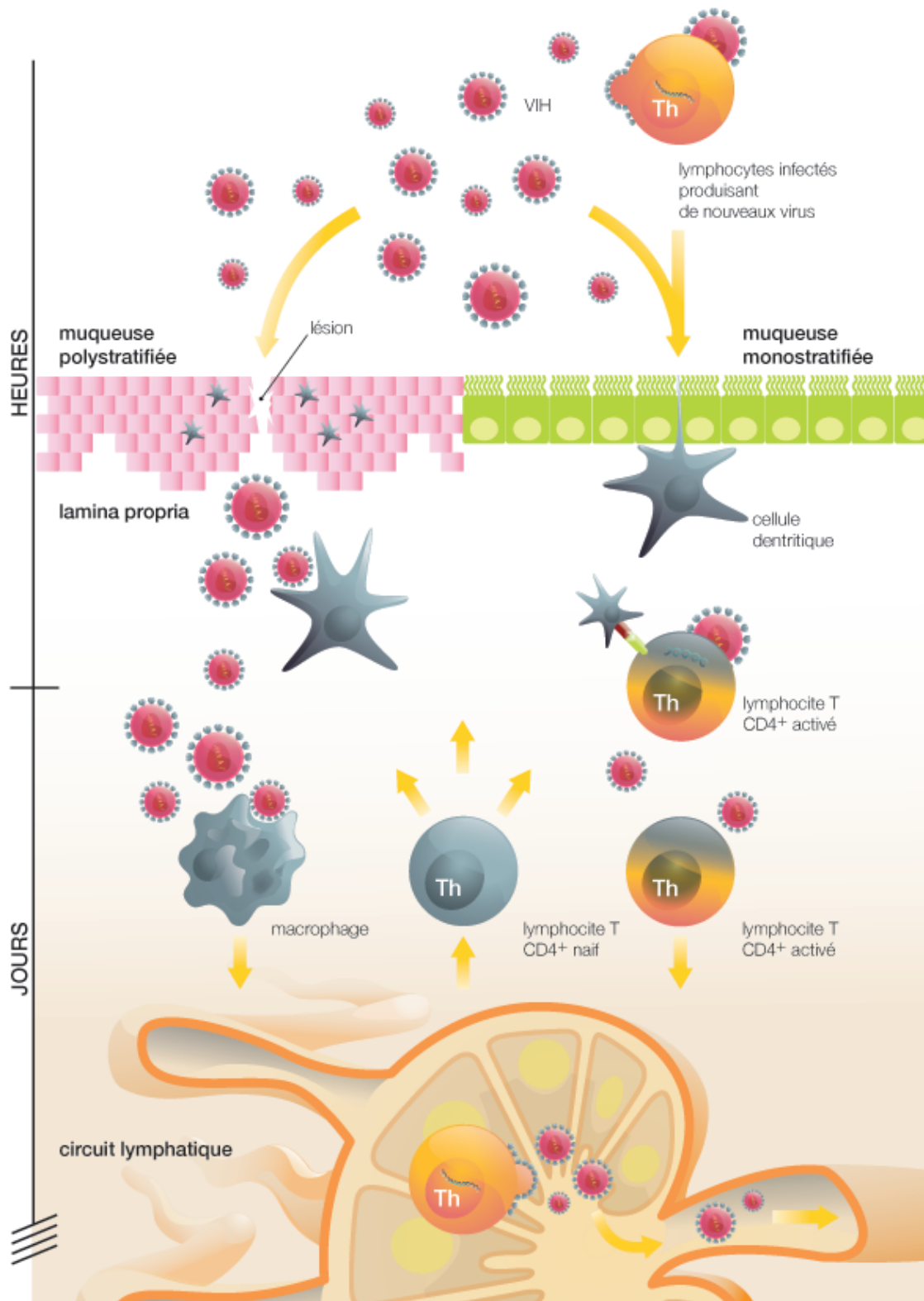
Ainsi, plusieurs études ont montré que très majoritairement un seul virus est à l'origine de la contamination à la suite d'un rapport vaginal ou anal. Mais dans ce dernier mode, il y aurait

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.

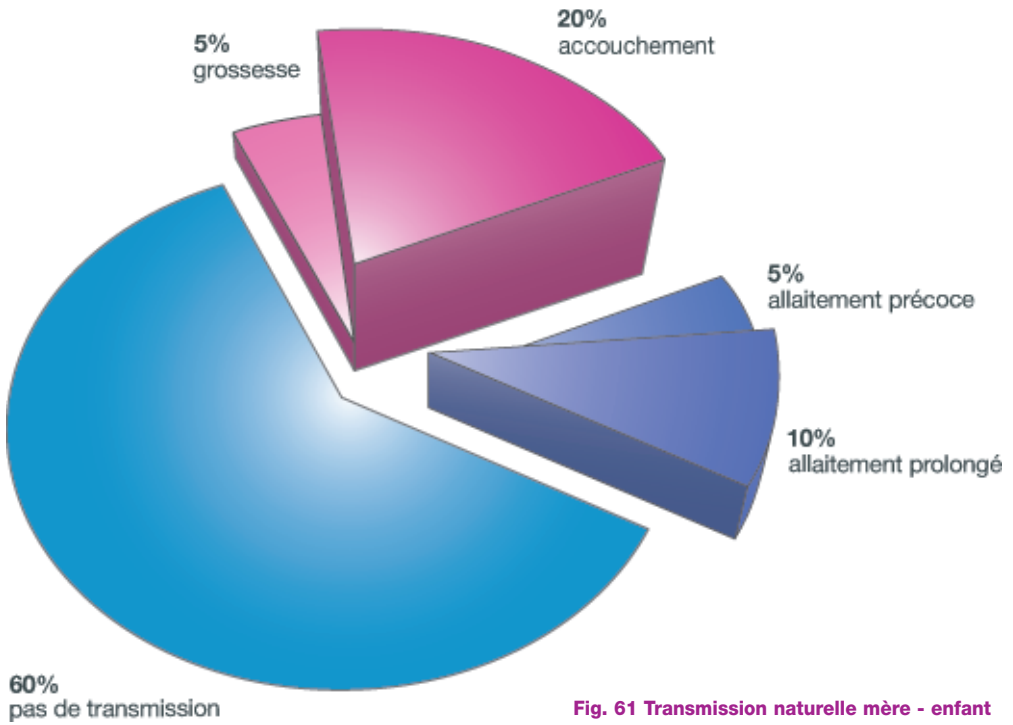


Fig. 61 Transmission naturelle mère - enfant

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.

la recherche clinique

Ce dernier chapitre est constitué par le premier texte produit par Act Up-Paris dans la série d'actions appelée « information = pouvoir ». Il s'agissait alors, en 1995, de promouvoir la participation aux essais cliniques des séropositifs car, dans cette période, ils constituaient un réel avantage de survie en permettant bien souvent aux personnes de bénéficier d'un suivi médical maximal et de thérapies innovantes bien avant leur disponibilité sur le marché. Le texte a bien entendu été rectifié selon les évolutions apparues entre temps, notamment par la loi de santé publique de août 2004 révisant les conditions d'organisation de la recherche biomédicale, mais aussi lorsque les conseils sont devenus anachroniques en regard des recommandations de suivi des personnes vivant avec le VIH. Quelques adjonctions au texte initial comme l'encadré : combien de participants faut-il dans un essai ?, sont aussi venues le compléter.

comprendre les essais cliniques

1 pourquoi fait-on des essais cliniques ?

Les médicaments traitant l'infection par le VIH ou les maladies associées manquaient cruellement lorsque l'épidémie a débuté, et manquent encore. **Actuellement aucun médicament ne guérit de l'infection par le VIH, mais ceux qui existent permettent de contrôler la maladie.** Les essais cliniques sont faits pour **déterminer ceux qui sont le plus utiles.** Cependant il est nécessaire d'en trouver d'autres, moins toxiques et plus efficaces, surtout sur des virus devenus résistants aux traitements précédents. Les essais cliniques sont faits pour déterminer ceux qui ont ces avantages. Si les médicaments étaient vendus sans être soigneusement testés au préalable, les seules informations disponibles viendraient d'observations anecdotiques ou du fabricant. Les conséquences de la commercialisation de ces produits insuffisamment testés seraient néfastes pour tous.

2 qu'est-ce qu'un essai clinique ?

Un essai clinique est une **expérience contrôlée** au cours de laquelle les volontaires se soumettent à un traitement pour voir s'il produit un effet (**efficacité**) et s'il est sans danger (**tolérance**). D'autres essais cherchent à savoir comment utiliser au mieux un médicament déjà connu. Les effets des médicaments testés dans les essais cliniques ne sont pas connus. Il est important de connaître les **risques** ainsi que les **effets bénéfiques** lors d'une participation à un essai. Tous les essais sont différents les uns des autres, il est donc important de savoir à l'avance et de façon précise **en quoi ils consistent avant de vous décider à participer à un essai.**

3 pourquoi ne puis-je pas avoir simplement accès aux produits dont j'ai besoin ?

Chaque médicament utilisé en France doit avoir été approuvé par l'**Agence Européenne pour l'Évaluation des Médicaments (EMA)** et par l'**Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS)** en France qui leur délivre alors ce que l'on appelle l'AMM, Autorisation de Mise sur le Marché. Ces agences passent en revue les informations disponibles issues des essais cliniques pour déterminer si le produit est sûr et s'il peut servir à quelque chose. Si tel est le cas, les agences donnent l'autorisation au laboratoire pharmaceutique de le commercialiser. Un médecin **ne peut prescrire un médicament qu'en fonction de l'indication thérapeutique précise retenue par l'agence**, sauf circonstances exceptionnelles.

4 phase I : le produit est-il sûr ?

Un essai de phase I correspond à la **première utilisation d'un nouveau médicament chez des êtres humains**. Un tel essai vise à montrer comment se comporte ce produit dans le corps humain, après que des expérimentations menées sur des animaux de laboratoire aient conclu à l'intérêt de l'étudier chez l'homme et la femme. Les volontaires qui participent à ces recherches sont souvent des personnes saines, non malades, puisqu'il ne s'agit pas ici de tester l'efficacité du produit mais seulement qu'il n'est pas dangereux. Mais les essais de phase I peuvent aussi être menés avec des volontaires malades, comme c'est le cas pour tester des antirétroviraux, puisqu'il s'agit alors de vérifier aussi si le produit a une utilité contre la cible, le VIH, qui n'existe que chez les humains.

Les effets d'un médicament étudié en phase I sont peu connus. Cette phase est la plus risquée du point de vue des effets inconnus, et parfois dangereux, occasionnés par un nouveau produit. C'est pourquoi les essais de phase I ne recrutent qu'un faible effectif pendant une **courte période** dont la durée dépend de ce que l'on teste (**15 jours pour des antirétroviraux**). On y apprend également **comment le produit se comporte dans l'organisme**, à quelle vitesse il est absorbé par l'intestin, distribué dans le sang, éliminé par les reins ou le foie etc., c'est la pharmacocinétique (*voir pharmacocinétique p.118*) et ce qui se passe **quand on ingère plusieurs doses**, accumulation du produit dans l'organisme etc., c'est la pharmacodynamie (*voir pharmacodynamie p.122*).

5 phase II : le produit sert-il à quelque chose ?

Si une phase I complète conclut à une bonne tolérance du produit, alors on peut aller un peu plus loin dans son exploration. La phase II étudie à la fois si le produit est actif et ses **effets secondaires** sur un **plus grand effectif**.

L'activité ne doit pas être confondue avec l'efficacité : on a ainsi montré que l'AZT est actif dans le sens où il diminue la quantité de virus dans l'organisme, mais cette

Combien de participants faut-il dans un essai ?

Les recherches biomédicales posent des problèmes auxquels les chercheurs tentent de répondre en organisant des essais cliniques. Un tel essai est la traduction d'une hypothèse de départ que l'on veut vérifier en posant une question précise à laquelle il est possible de répondre de manière chiffrée.

Plus concrètement, lorsqu'on se demande si tel antibiotique est intéressant pour traiter telle maladie infectieuse, on monte un essai pour mesurer si une quantité précise du produit utilisé dans des conditions définies permet d'obtenir la guérison des malades dans un temps donné. Le résultat sera donc exprimé en proportion de personnes guéries dans le bras test comparé à la proportion de personnes non guéries dans le bras contrôle au bout du délai prévu.

Mais il est rare que tous les individus réagissent exactement de la même manière. Il y a donc toujours des personnes qui ne répondent pas comme on l'attendait. La réponse à la question posée par l'essai est donc toujours statistique. Elle sera conforme à l'hypothèse de départ si il y a plus de personnes soumises au test qui y répondent comme on l'attend que de personnes non soumises à ce test (bras contrôle) qui ne répondent pas comme on l'attend.

Plus concrètement, la réponse à un traitement testé est positive si plus de personnes qui le prennent, guérissent, que de personnes qui ne le prennent pas, ne guérissent pas. En disant cela, on tient compte de ce que des personnes qui prennent le traitement peuvent ne pas guérir et, simultanément, que des personnes ne le prenant pas peuvent guérir quand même.

Autrement dit, dans un essai, une proportion de gens donnera un résultat divergent de ce que l'on considère comme l'hypothèse de départ.

Il faut donc suffisamment de gens dans l'essai pour que le résultat puisse être valide. Il faut aussi poser les bonnes hypothèses au départ en s'appuyant sur ce que l'on sait déjà. C'est pour cela qu'on ne peut pas résoudre toutes les questions en une seule fois. Ainsi, il faut pouvoir évaluer quelle sera la dispersion des résultats, autrement dit, quelle est l'erreur maximale que l'on peut trouver par rapport à l'hypothèse.

En reprenant l'exemple précédent, il faut estimer au départ quelle proportion de personnes ne réagira pas au traitement testé ou combien de gens peuvent guérir spontanément.

Mais cela détermine du même coup par des calculs que nous ne décrivons pas ici, le nombre de gens nécessaire pour vérifier l'hypothèse de départ, voire même si cette hypothèse est vérifiable. En effet, dans la recherche biomédicale, on considère que cette divergence par rapport à l'hypothèse (souvent symbolisé par p) doit être inférieure à 5 % ($p < 0,05$) pour que le résultat de l'essai soit considéré comme statistiquement significatif.

Dans notre exemple, cela détermine le nombre de participants nécessaires pour que le taux d'erreur estimé reste dans des proportions acceptables afin que le résultat soit considéré comme valable. Si l'estimation a été trop optimiste par rapport à la réalité mesurée, si les résultats divergent trop de ce que l'on attendait dans chaque bras, la démonstration de ce que l'on cherchait n'est pas flagrante, le résultat n'est pas vraiment fiable.

diminution est trop faible pour rendre le produit vraiment efficace s'il est utilisé seul. C'est aussi ce que l'on nomme la démonstration du concept. Comme on ne sait pas exactement à quelle dose l'utiliser à ce stade de développement, les volontaires sont souvent **répartis entre plusieurs groupes (ou bras de l'essai) recevant différentes doses de produit**. L'objectif est alors de déterminer la dose optimale dans les conditions normales d'utilisation, c'est à dire, pour les antirétroviraux, en combinaison avec des produits éprouvés et comparés à un traitement de référence.

Une phase II inclut **plusieurs dizaines à plusieurs centaines de personnes**, elle peut durer de quelques mois à **quelques années** selon le produit étudié. Les personnes recrutées dans ces essais sont celles dont le profil est optimal (pas de déficiences ou de maladies susceptibles de perturber ce qu'on étudie) pour déterminer l'activité propre au produit.

6 phase III : comment le produit se comporte dans les conditions réelles ?

Dès que l'on sait que le produit en question est actif, que l'on connaît sa dose optimale et sa limite de tolérance, on cherche alors à déterminer dans **quelles conditions il est le plus efficace** (associé à quels autres médicaments par exemple) ou comment il se comporte dans des conditions d'utilisation proche du réel.

Plusieurs centaines à plusieurs milliers de personnes sont incluses dans des essais de phase III. Ceux-ci permettent également de détecter des **effets secondaires plus rares** et éventuellement passés inaperçus au cours des essais de phase II. Si les essais de phase III concluent à une efficacité intéressante d'un produit donné, et dans de bonnes conditions de tolérance, **il peut être enregistré puis commercialisé**.

7 comment la recherche contre le sida a-t-elle accéléré ces phases ?

Le processus menant un nouveau médicament du stade expérimental vers la commercialisation effective est classiquement de l'ordre de 7 à 10 ans, en fonction de la plus ou moins grande difficulté à montrer qu'il est efficace et peu dangereux.

De tels délais ne sont pas supportables lorsqu'il s'agit de maladies graves pour lesquelles on ne dispose d'aucun traitement. La modification des procédures administratives en même temps qu'une nouvelle façon d'apprécier l'efficacité des antirétroviraux (par leur effet immédiat sur la charge virale et non par leur effet sur la survenue de maladies opportunistes ou sur le risque de décès) a diminué ce délai de moitié. Les essais sur l'homme et la femme suivent les essais chez l'animal et les essais en laboratoire (in vitro). La durée des essais sur les humains peut être ramenée à 2 ans, accélérant considérablement la rapidité avec laquelle les médicaments sont mis à la disposition de ceux et celles qui en ont besoin. Mais cela se traduit par un manque

d'information à leur égard : au moment où ils arrivent sur le marché, on ne sait pas toujours comment les utiliser au mieux, raison pour laquelle d'autres essais doivent être entrepris. Il est souvent nécessaire de faire suivre les essais d'homologation d'un produit par des études de stratégie de traitement, classés alors dans les essais de phase IV.

8 saurai-je quel traitement j'ai suivi ?

Pas toujours, ou longtemps après le début de l'essai. Le hasard répartit les volontaires dans différents groupes ; à chaque groupe est affecté **soit le traitement étudié soit un traitement déjà connu, dit de référence, soit un placebo**.

Dans un essai de phase I, vous saurez quel produit vous prenez et à quelle dose. Dans un essai de phase II et III, vous ignorerez probablement quel traitement exact vous recevez, **qui dépendra du tirage au sort**. Dans le cas contraire, on dit que l'essai se fait **en ouvert ou sans aveugle**.

Les essais de phase II ou III sont dits contrôlés car l'efficacité du traitement testé est comparée **à un traitement de référence**. Ce traitement peut être un placebo (produit inactif) s'il n'existe aucun autre traitement disponible ayant fait ses preuves. Le groupe dans lequel les personnes reçoivent un placebo ou le produit de référence est appelé « groupe contrôle ». En général le **médecin** qui vous suit pendant l'essai **ignore également** quel traitement vous recevez jusqu'à la fin de l'essai. On dit alors que l'essai se fait en **double-aveugle**, pour le médecin comme pour le patient.

L'intérêt du placebo consiste surtout à pouvoir déterminer précisément si le bénéfice d'un nouveau traitement ou ses effets secondaires sont **bien liés à ce traitement ou à d'autres facteurs, psychologiques par exemple**. Les essais comparatifs permettent d'exclure certains biais : ainsi le fait de consulter pour la première fois un médecin dans le cadre d'un essai clinique peut être rassurant et ce seul retentissement peut influencer favorablement la survenue de phénomènes liés à l'angoisse (fatigue, maux de tête, troubles digestifs, etc.). Ces mêmes signes peuvent également être dus au traitement, de sorte que pour faire la part des choses, il faut savoir si comparativement le produit agit ou pas.

Qu'est-ce qu'un placebo ?

- < c'est un médicament factice
- < il ressemble en tous points dans la mesure du possible au médicament testé (texture, couleur, goût, etc.)
- < si le médicament est un comprimé, le placebo sera un comprimé très similaire
- < si le médicament est un produit intraveineux, le placebo sera intraveineux
- < vous recevrez le placebo ou le produit testé selon un tirage au sort

9 y a-t-il toujours un bras placebo ?

Cela dépend de chaque essai. Par exemple dans un essai visant à traiter les diarrhées à cryptosporidium (un parasite intestinal) contre lesquelles il n'existe pas de traitement vraiment efficace, un placebo peut être utilisé. Mais s'il existe déjà un traitement qui peut vous être utile en raison de votre état de santé, alors il n'est pas éthique de ne pas vous en faire profiter. Dans ce cas il faut que l'essai vous offre une chance égale d'obtenir ce traitement ou le nouveau médicament étudié.

Si vous participez à un **essai avec un placebo**, demandez au préalable à votre médecin s'il est prévu de vous **proposer le traitement en fin d'essai**. Bien sûr ceci ne préfigure aucunement de l'intérêt futur du produit.

Dans les recherches à visée **préventive**, les essais de vaccin notamment, la comparaison avec un placebo est la règle tant qu'on n'a pas déterminé si le produit testé correspond à ce qu'on en attend.

10 pourquoi participer à un essai clinique ?

C'est une décision importante, vous devez vous donner le temps et les moyens d'y réfléchir. Prenez le temps de lire **tous les documents d'information** que votre médecin vous remet, demandez avis aux **associations de lutte contre le sida** qui travaillent sur ce sujet. Parlez en également aux **personnes qui ont déjà pris part à des recherches**, si vous en connaissez. Posez toujours la question de savoir s'il existe d'autres sites investigateurs peut-être plus proches de votre domicile, ou des essais qui s'accorderaient mieux à votre état de santé.

Participer à un essai

- < il peut n'exister aucun traitement pour une maladie qui vous concerne, cet essai vous permet d'accéder à un traitement expérimental
- < un traitement peut déjà exister mais vous ne le supportez pas et il faut en trouver d'autres
 - < votre état ne s'améliore pas malgré les traitements que vous suivez
 - < vous voulez soutenir la recherche
 - < vous souhaitez disposer du suivi médical le plus complet possible.

Ne pas participer à un essai

- < si les critères de l'essai vous obligent à arrêter un de vos traitements
 - < le médicament peut provoquer des effets secondaires
 - < les contraintes de l'essai peuvent être trop lourdes
 - < l'essai ne semble pas intéressant pour vous

11 que dois-je savoir d'autre ?

Il faut peser les **bénéfices** que vous pourrez tirer d'une participation à un essai par rapport aux **inconvénients**. Si vous participez à un essai avec placebo, l'inconvénient principal est de pouvoir tomber dans le bras placebo. Quel que soit le type d'essai, il faut analyser les bénéfices et les risques dans tous les cas de figure, tous les bras de l'essai où un tirage au sort peut vous conduire.

Le placebo est parfois un avantage quand le traitement se révèle plus toxique que prévu ou que son action ne répond pas aux attentes des chercheurs. La **probabilité d'obtenir le placebo** n'est pas toujours d'une chance sur deux. Certains essais répartissent différemment les participants : un tiers auront un placebo, deux tiers, éventuellement répartis dans différents bras, auront le ou les produits testés. Les **inconvénients principaux** résident en fait dans les contraintes de l'essai : visites médicales, prises de sang, autres examens, hospitalisation, etc. Le risque est souvent compensé par la qualité de la surveillance. Encore faut-il s'en assurer, savoir de quels recours vous disposez.

En plus du suivi par les médecins menant l'essai, **VOUS POUVEZ CONTINUER D'ÊTRE SUIVI PAR VOTRE MÉDECIN HABITUEL**. Ne perdez pas de vue que les médecins attachés aux essais cliniques **pourront cesser de vous suivre lorsque l'essai sera terminé**, quels que soient la confiance établie et vos souhaits. Certaines visites imposeront des absences professionnelles. Vos déplacements liés à l'essai devraient être financièrement pris en charge par le promoteur de l'essai. Quels que soient les résultats des examens réalisés au cours de l'essai, vous avez tout intérêt à ce qu'ils soient **communiqués à votre médecin traitant**. Certains examens ne seront disponibles que **beaucoup plus tard** par rapport au jour du prélèvement, voire en fin d'essai, veillez à en être avertis.

L'essai est suivi dès son démarrage par un **comité indépendant** (parfois appelé DSMB, l'appellation anglaise équivalente : data safety monitoring board) qui analyse tous les événements apparaissant pendant l'essai : il peut décider de poursuivre selon le calendrier prévu ou d'interrompre. Ceci survient en cas de survenue d'effets secondaires indésirables imprévus ou trop fréquents, ou encore parce que le traitement testé se révèle nettement plus efficace.

participer à un essai clinique

1 où s'informer sur la tenue de nouveaux essais ?

Jusqu'à présent, **seul votre médecin** vous signalait le début d'un essai lorsqu'il/elle estimait qu'il pouvait s'adresser à vous. L'avantage de cette « pré-sélection » est de vous apporter la certitude que **l'essai peut vous concerner** : vous répondez aux critères d'inclusion. L'inconvénient est que **votre médecin n'a pas toujours connaissance** de ce que d'autres équipes de chercheurs réalisent dans d'autres services ou d'autres hôpitaux. Act Up-Paris a créé un magazine, « Protocoles », à destination des personnes vivant avec le VIH afin de les informer des essais cliniques qui les concernent. Cette publication bimestrielle est distribuée dans de nombreux services hospitaliers. Vous pouvez aussi consulter le site internet **www.actupparis.org** ou bien nous appeler au **01 49 29 44 75** pour vous renseigner. Certaines associations étudient les différents essais cliniques en France. Ce sont principalement celles qui constituent le **groupe inter-associatif TRT-5** : Actions Traitements, Act Up-Paris, Aides, Arcat, Sol En Si, Sida Info Service, Nova Dona, Dessine-moi un mouton **www.trt-5.org**

2 comment s'inscrit-on comme volontaire dans un essai clinique ?

Chaque essai s'adresse à une population différente de personnes infectées. Les personnes appelées à y participer sont définies par les **critères d'inclusion**, celles qui en sont exclues sont définies par les **critères d'exclusion**.

Les critères sont stricts, en général, et certains permettent une lecture souple. Par exemple certains médicaments que vous prenez sont incompatibles avec ceux de l'étude. Lorsque votre médecin vous propose de participer à un essai, il vous met **directement en contact avec les moniteurs de l'essai**. Il est plus difficile de joindre un essai dont on a entendu parler par le bouche à oreille. Si vous savez dans quelle région il se déroule, vous pouvez tenter de joindre le **secrétariat de la COREVIH** (Coordination Régionale de lutte contre le Virus de l'Immunodéficience Humaine) en demandant les coordonnées à un service hospitalier de maladies infectieuses de la région. Ce centre vous communiquera les coordonnées des médecins responsables de cet essai.

Sinon vous pouvez demander à votre médecin traitant de se renseigner, qu'il soit généraliste en ville ou médecin hospitalier. Ce renseignement sera **plus ou moins long** à obtenir en fonction du degré d'implication de votre médecin dans les circuits où ce type d'information circule. C'est aussi afin de contourner ces obstacles que nous avons plaidé en faveur de la publication d'un registre national des essais cliniques. Bien que le principe en ait été adopté par la loi de santé publique d'août 2004, l'AFSSAPS peine encore à le rendre effectif. À terme, il doit **recenser de façon exhaustive tout essai clinique recrutant en France**.

3 que demande la participation à un essai ?

Avant tout, le **respect des modalités** : visites médicales, relevé de tout événement survenant au cours de l'essai. Tout ce qui vous sera demandé devra vous être **expliqué dans le détail** au préalable. **Notez tout ce qui vous est demandé** : aliments à éviter, recensement des effets secondaires, etc. N'hésitez pas à demander conseil aux médecins ou aux infirmiers pendant toute la durée de l'essai.

Si l'on vous annonce l'arrêt de votre participation à l'essai, n'hésitez pas non plus à en demander les **raisons précises**.

Connaissez les réponses

- < demandez la durée totale de l'essai, outre la période pendant laquelle vous recevrez le traitement expérimental
- < dans une phase I vous saurez quel traitement vous recevez, ce qui n'est pas toujours le cas d'une phase II ou III
- < sachez à l'avance qui appeler 24h/24 en cas de problème
- < continuez de voir votre médecin traitant en dehors de l'essai

4 quelle est la fréquence des visites médicales ?

Elle est **très variable d'un essai à l'autre**, et souvent plus grande au début de l'essai qu'à la fin, de cinq fois par semaine à une fois par mois voire une fois tous les trois mois.

Il arrive aussi que l'on vous hospitalise pendant 24 à 48 heures afin de réaliser des examens complémentaires particuliers. Ceci est particulièrement vrai pour les études de phase I ou II qui nécessitent des prises de sang très rapprochées, toutes les demi-heures parfois, notamment pour étudier les paramètres pharmacologiques.

Les rendez-vous peuvent être **adaptés à votre disponibilité** : demandez par exemple à être hospitalisé plutôt le week-end qu'en semaine, demandez également la durée de chaque visite médicale, démarches administratives comprises, demandez si un **circuit particulier** a été mis en place car il n'y a aucune raison de passer 3 heures dans un hôpital pour une prise de sang ou un entretien de dix minutes avec le médecin.

5 que puis-je demander pour faciliter ma participation à l'essai ?

Demandez si **vos enfants** peuvent rester dans la garderie de l'hôpital pendant vos examens, si vos **frais de transport** de votre domicile à l'hôpital et retour vous seront remboursés, **quand les résultats des examens** vous seront-ils remis, ou tout autre service qui faciliterait votre participation. Demandez aussi de **quelle façon vous serez informé** du déroulement de l'essai en ce qui vous concerne personnellement et de façon générale.

N'hésitez jamais à demander un service qui pourrait vous faciliter la tâche. En cas de refus, **faites-le nous savoir** afin que nous puissions intervenir auprès des responsables de l'essai.

6 ma participation va-t-elle me coûter quelque chose ?

En aucun cas. Tous les frais engagés dans le cadre d'une recherche sont à la charge du promoteur de l'essai. Il ne peut vous être demandé de passer à la caisse de l'hôpital même pour payer le tiers-payant d'une consultation et les frais de laboratoire. Cependant, vos soins ou traitements habituels, hors essai, ne seront pas pris en charge dans le cadre de l'essai.

Dans tous les cas, la législation actuelle prévoit que ne peuvent participer à une recherche biomédicale que les personnes bénéficiant d'un régime d'assurance maladie.

Tous vos frais liés à votre participation peuvent en principe être pris en charge, pensez à en parler à l'avance avec le médecin qui vous suit pendant l'essai afin d'éviter les malentendus.

7 dois-je continuer à voir mon médecin habituel ?

Oui. La participation à un essai ne remplace pas un suivi classique par un médecin connaissant l'infection par le VIH.

D'autres examens que ceux prévus par l'essai peuvent être utiles à l'appréciation de votre état de santé. Il peut y avoir conflit entre **votre intérêt personnel et celui de l'essai** : ainsi, si vous voulez savoir dans quel bras le tirage au sort vous a placé, il est nécessaire de « lever l'aveugle ». Votre médecin traitant peut en faire la demande même si le moniteur de l'essai n'y est pas favorable.

8 que se passe-t-il si je tombe malade pendant l'essai ?

Tout signe banal ou particulier doit être rapporté **au médecin qui vous suit** pendant l'essai. Ceci peut se faire par téléphone.

Quels que soient les signes dont vous souffrez, il faut d'abord savoir s'ils peuvent être dus au traitement de l'essai. En fonction de leur gravité il peut être demandé de « lever l'aveugle » en urgence afin de savoir le jour même si le médicament testé peut expliquer ce qui se passe.

Tous les médicaments ont des effets secondaires plus ou moins marqués : maux de tête, troubles digestifs, etc. Certains peuvent provoquer des maladies graves, voire des décès. Si vous tombez malade à cause du ou des médicaments de l'essai, il pourra vous être proposé de réduire les doses ou d'arrêter le traitement. **Arrêter le traitement ne signifie pas que les médecins cessent de vous suivre.** Leur responsabilité reste engagée et ils/elles doivent mener tous les examens nécessaires et engager tous les traitements possibles pour vous soigner.

Vous pouvez tomber malade pour une raison **indépendante de l'essai.** Dans ce cas, il peut vous être conseillé de vous retirer de l'essai, ou de rester dans l'essai mais en suspendant le traitement. Dans tous les cas, il est important de garder sur vous en permanence **le numéro de téléphone par lequel joindre le site de recherche.**

Si vous devez être hospitalisé en urgence, vous ne serez peut-être pas pris en charge dans le même hôpital. Vous pouvez avoir intérêt à ce que **votre entourage soit au courant** de votre participation à un essai, vous pouvez aussi avoir intérêt à une **grande discrétion**, par exemple dans votre entourage professionnel. Demandez l'avis de votre médecin sur ces considérations.

Comment prendre les médicaments

- < le plus souvent chez vous, parfois à des horaires très précis
- < parfois la prise du traitement se fait à l'hôpital

Les voies d'administration sont multiples

- < intramusculaires (injection dans un muscle)
- < intraveineuse (injection dans une veine)
- < sous-cutanée (injection sous la peau)
- < orale (comprimé ou sirop)
- < aérosol
- < percutanée (crème ou patch sur la peau)

le consentement éclairé

1 qu'est-ce que le consentement éclairé ?

Lors de la proposition de participer à un essai, le médecin est tenu de vous expliquer **tout ce qui vous est nécessaire** pour bien comprendre de quoi il s'agit. Au bout du compte c'est vous qui prenez la décision de participer ou de ne pas participer. Il ne s'agit pas de faire plaisir à son médecin ni d'être timide en matière de demande d'explications complémentaires : **la plus grande clarté vous est due**. Vous pouvez disposer de tout le temps qui vous semble nécessaire avant de donner une réponse définitive. Pendant votre réflexion vous pouvez demander conseil à toute personne extérieure aux médecins chargés de l'essai. Lorsque vous êtes d'accord, vous signez **un formulaire de consentement éclairé exigé par la loi**.

Ceci signifie que **vous reconnaissez avoir été informé** des risques encourus ainsi que des modalités pratiques de l'étude. Les caractéristiques de l'étude doivent vous être expliquées de façon simple et compréhensible. Au besoin un interprète peut être requis. **Vous garderez une copie** personnelle de ce consentement.

Cela ne signifie pas que vous êtes contraints à participer à l'essai jusqu'au bout. **Vous êtes libres de quitter l'essai** à tout moment si vous le souhaitez, sans avoir à le justifier. Si vous quittez un essai, veillez à en **informer le médecin**.

En revanche **ne signez pas si vous n'êtes pas certain** de pouvoir poursuivre l'essai sur toute la durée ou si vous doutez de pouvoir réellement suivre ses contraintes.

Le recueil du consentement des **mineurs non émancipés** ou des personnes atteintes de troubles psychiatriques est différent. Le consentement est demandé aux parents ou au tuteur légal. La participation de **personnes incarcérées** à des essais cliniques est également possible, mais dans la pratique, elle est rare.

2 de quelles garanties puis-je bénéficier ?

Plusieurs étapes précèdent le démarrage d'un essai clinique. Outre la réflexion fournie par ceux et celles qui l'ont conçu, qui ne suffit pas toujours pour assurer le maximum de respect des considérations éthiques, d'autres comités se prononcent : dans le cas des essais menés sous l'égide de l'Agence Nationale de Recherches sur le sida (ANRS), l'**Action Coordonnée n°5 (AC5)** est la cellule qui élabore et discute le programme des recherches cliniques. De façon plus ou moins précoce, les associations constituant le **groupe inter associatif TRT-5** sont consultées pour donner leur avis sur la méthodologie de chaque essai, ainsi que sur ses aspects pratiques et éthiques.

Ensuite, **l'essai est soumis à l'approbation d'un CPP**, Comité de Protection des Personnes. Ce groupe n'est pas un comité d'éthique à proprement parler, sa mission est de veiller à l'accord entre le protocole de l'essai et le **respect de la loi sur la protection des personnes participant à une recherche biomédicale**. Il vérifie que l'effort et les risques encourus par les volontaires ne sont pas démesurés par rapport à l'objectif de la recherche. Il contrôle que tout est mis en œuvre pour assurer la sécurité des personnes dans l'essai et que l'intérêt des personnes qui participent prime sur celui de la science ou de la société.

L'autorité administrative autorisant un essai est l'**AFSSAPS** pour les essais de médicaments ou le **ministère de la Santé** pour les essais de dispositifs médicaux. Tous les essais doivent leur être soumis. En cours d'essai, un **Comité Indépendant passe en revue les résultats** de tolérance et d'efficacité, de façon à pouvoir modifier ou interrompre à tout moment l'essai si un événement majeur survient. Ceci peut être une « mauvaise surprise » (apparition de troubles d'une gravité inattendue) comme une « bonne surprise » (efficacité largement supérieure à ce qui était attendu).

3 peut-on être amené à signer plusieurs consentements pour un même essai ?

Outre le consentement éclairé précédant votre participation, votre médecin investigateur peut vous demander de signer un autre document à tout moment : c'est le cas lorsque l'essai doit être **modifié de façon substantielle** (modification de sa durée, modification de l'un des traitements etc). Ces modifications sont approuvées par le CPP et l'autorité compétente au même titre que l'essai lui-même.

6.3

quand un essai s'arrête

1 que se passe-t-il à la fin d'un essai ?

Lorsque l'essai atteint sa fin, les volontaires passent la visite de sortie.

Au cours de votre dernière visite, on vous informera de l'arrêt du traitement tel qu'il était défini dans le protocole. En cas de succès et si vous le souhaitez, le produit testé **peut éventuellement vous être proposé**. Vous disposerez dans ce cas effectivement du médicament testé et non d'un placebo.

Mais la durée de l'essai n'est pas celle de votre participation. Ce n'est qu'une fois que la dernière personne entrée dans l'essai a achevé sa période de traitement que les données peuvent être analysées. Avant cette analyse, les données qui ont été collectées doivent être mises au propre. Lorsque c'est fait, la base de données est « gelée », plus aucune donnée ne peut y être ajoutée ou retirée, et, si l'essai s'est effectué en aveugle, on peut alors **vous dire dans quel bras** le tirage au sort vous a placé.

L'analyse elle-même peut être longue, c'est pourquoi des **délais très longs** peuvent s'écouler entre le moment de votre dernière visite et le jour où les résultats de l'essai sont connus. En tant que participant à une recherche, vous avez le **droit d'être informés de ces résultats** en priorité.

2 comment quitte-t-on un essai ?

Encore une fois, **vous êtes libre de quitter l'essai à tout moment**, sans avoir à fournir d'explication et sans préjudice pour votre suivi médical. Au cas où vous tomberiez malade en cours d'essai, votre médecin peut vous proposer d'en sortir.

autres moyens d'accéder à de nouveaux médicaments

1 autorisation temporaire d'utilisation nominative

La procédure d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative existe depuis 1986. **Elle permet à tout médecin de s'adresser à l'AFSSAPS** pour prescrire un médicament à un malade donné alors que le médicament n'est pas encore homologué ou qu'il n'est pas prévu pour répondre au besoin particulier de ce malade.

L'Agence évalue au cas par cas chaque demande en s'appuyant sur un comité d'experts qui vérifie que l'efficacité et la sécurité d'un médicament sont présumées, en l'état des connaissances scientifiques, et que celui-ci est susceptible de présenter un bénéfice réel (article L.601-2 du Code de la Santé Publique).

Ensuite, le laboratoire qui fabrique le médicament est libre de dispenser le produit gracieusement ou à titre onéreux. Cette procédure est **assez laborieuse** et n'est pas adaptée à un nombre important de malades.

ATU égale accès compassionnel mais encore ?

- < concerne des produits au stade expérimental
 - < dont l'efficacité n'est pas encore garantie
 - < dont la toxicité n'est pas complètement connue
 - < qui nécessitent encore des essais cliniques
- < auxquels vous ne pouvez peut-être pas participer
 - < que votre médecin ne connaît pas forcément
- < et qui nécessitent souvent l'intervention décisive des associations pour voir le jour

2 autorisation temporaire d'utilisation de cohorte

Lorsqu'un laboratoire s'apprête à déposer une demande de mise sur le marché d'un nouveau médicament, il est censé disposer de données suffisantes sur l'efficacité et la tolérance du produit. Afin de ne pas attendre la fin des procédures de mise sur le marché, ce que beaucoup ne peuvent se permettre du fait de leur état de santé, les critères définissant un groupe de population susceptible de bénéficier de ce nouveau médicament en urgence sont étudiés. Ce groupe est ce que l'on appelle **une cohorte**. **Toute personne répondant à ces critères peut faire l'objet d'une demande d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU).**

Une fois l'ATU décidée par l'AFSSAPS, le médecin peut s'adresser directement au fabricant pour obtenir le médicament ainsi que toutes informations utiles à son emploi.

6.5

3 médicaments commercialisés

Certains essais utilisent des médicaments **déjà présents sur le marché**. Ces essais visent par exemple à en tirer un meilleur parti en précisant à quel moment de l'infection ou d'une maladie ils sont le plus efficace, etc. Votre médecin pourrait vous les prescrire **sans vous proposer de participer à un essai**. Il peut aussi prescrire un médicament en dehors des indications retenues par l'AFSSAPS.

Cependant les informations fournies par les essais sont précieuses, elles permettent de traiter plus efficacement. De tels essais vous imposent des contraintes que vous n'auriez peut-être pas en suivant simplement un traitement, ils vous permettent d'avoir un suivi particulier souvent plus complet (visites médicales, analyses biologiques plus nombreuses, etc.)

4 octroi humanitaire

Ce dispositif désigne principalement un effort particulier fait par un laboratoire pharmaceutique pour délivrer gracieusement un produit déjà commercialisé à des populations qui ne peuvent y accéder du fait de son coût par exemple. Depuis la création de l'ATU en France, cette mise à disposition gracieuse n'existe plus en France mais concerne principalement les pays à faibles ressources.

quelles questions dois-je me poser ?

1 au sujet de l'essai

- < Quel est son nom ?
- < Quel type d'essai ? Contrôlé par placebo ? Ouvert ? Randomisé ? Etc.
- < Y a-t-il des périodes d'hospitalisation ?
- < Combien de temps durent-elles ?
- < Combien y a-t-il de visites ?
- < Correspondent-elles aux visites habituelles pour mon suivi personnel ?
- < Que fait-on pendant ces visites ?
- < Combien de temps dure chacune d'elles ?
- < Le site est-il aménagé en fonction des visites ?
- < L'essai est-il mené dans d'autres centres ?
- < Y a-t-il un centre mieux situé ?
- < Y a-t-il des interprètes parlant ma langue ?
- < Y a-t-il une garde d'enfants ? Y a-t-il des examens ou des analyses pratiques à chaque visite ?

- < Quand l'essai débute-t-il ?
- < Combien de temps durera-t-il ?
- < Que se passe-t-il si je rate une visite ou si j'oublie de prendre le traitement ?
- < Que dois-je faire chez moi ?
- < Qu'est-ce que je ne dois pas faire pendant l'essai ?
- < Les produits utilisés dans l'essai sont-ils disponibles en dehors de l'essai ? -Si oui, où et comment puis-je en disposer ?
- < Quelles analyses et quels examens seront pratiqués avant le début de l'essai ?
- < Et en cours d'essai ?
- < Aurai-je les résultats de ces tests ? Quand ?
- < Combien de tubes sont-ils prélevés à chaque prise de sang ?
- < Que fait-on de chacun d'eux ?
- < Certaines analyses ne seront-elles faites qu'en fin d'essai ? Et pourquoi ? Leurs résultats me manqueront-ils pour prendre certaines décisions ?

2 au sujet des produits utilisés dans l'essai

- < Ce produit a-t-il déjà été utilisé ?
- < Dans quelles conditions ?
- < Quels sont les résultats des essais déjà menés ?
- < Quels autres médicaments sont utilisés pour les mêmes indications ?
- < Quels sont les critères d'analyse de l'essai ?
- < Quel type de preuve peut montrer que ce produit est efficace ?
- < Quels sont les effets secondaires immédiats ?
- < Quels sont les effets à long terme de ce produit ?
- < Comment va-t-on m'aider à atténuer ces effets secondaires ?
- < En quoi consiste exactement ce produit ? À quelle famille chimique appartient-il ?
- < Quelle est la fréquence de prise du traitement ?
- < Sous quelle forme le traitement est-il donné ? Comprimés ? Gélules ? Sirop ? Injections ?
- < Le traitement doit-il être pris à l'hôpital ?
- < Puis-je le prendre chez moi ?
- < Le traitement est-il distribué sur le site investigateur ou ailleurs ?
- < La prise de ce traitement va-t-elle affecter ma vie quotidienne ?

3 le consentement éclairé

- < Combien de consultations sont prévues au total ?
- < Le médecin m'informerait-il à chaque consultation du déroulement général de l'essai ?
- < La confidentialité de la participation à cet essai est-elle respectée ?

6.6

- < Qui sera mis au courant de mon état de santé ?
- < Comment les informations seront-elles codées pour protéger ma vie privée ?
- < Le formulaire de consentement décrit-il tous les risques et tous les bénéfices attendus ?
- < Quelle information écrite me fournit-on ?
- < Selon quel rythme le comité indépendant analysera-t-il les résultats de l'essai ?
- < Comment serai-je informé des changements éventuels ?
- < En cas de changement important de l'essai, y aura-t-il un nouveau recueil de consentement ?
- < Puis-je participer à un autre essai en même temps que celui-ci ?
- < Combien de temps après cet essai pourrai-je participer à un autre essai ?

4 indemnisation, défraiement

- < Me demandera-t-on de payer quoi que ce soit ?
- < Qui finance cet essai ?
- < Qui prendra en charge les éventuelles complications sur ma santé ?
- < Cet essai comporte-t-il ou non un bénéfice direct ?
- < Recevrai-je une indemnisation pour ma participation ?
- < Les frais de transport et autres occasionnés par les visites seront-ils couverts ?
- < Le traitement pourra-t-il m'être dispensé même si je quitte l'étude ?

5 prises alimentaires, autres médicaments

- < Dois-je prendre les médicaments avec un estomac vide ou avec des aliments ?
- < Y a-t-il des aliments à éviter ou au contraire certains sont-ils conseillés ?
- < Si je suis déjà un régime alimentaire, dois-je le poursuivre ?
- < Puis-je boire de l'alcool ?
- < Puis-je prendre des drogues récréatives ?
- < Puis-je prendre d'autres médicaments ? Lesquels ?
- < Comment mon médecin traitant habituel va-t-il coordonner mon suivi avec l'équipe de l'essai ?
- < Quels sont les médicaments interdits au cours de l'essai ?
- < Pourquoi ?
- < Que faire si j'en ai vraiment besoin ?
- < Puis-je prendre en plus les médicaments destinés à traiter ou prévenir d'autres maladies qui me concernent ?
- < Qu'en est-il des autres médicaments : antidépresseurs, somnifères, vitamines, etc. ?
- < Un traitement contraceptif est-il obligatoire au cours de l'essai ?
- < Quels types de contraceptifs oraux puis-je prendre ?

6 sortir de l'essai

- < Que se passe-t-il si mon état de santé s'aggrave au cours de l'essai ? - Devrai-je obligatoirement quitter l'essai ou changer de traitement tout en restant dans l'essai ?
- < Quand saurai-je exactement dans quel bras le tirage au sort m'a placé ?
- < Si je suis sous placebo, pourrais-je bénéficier du traitement à la sortie de l'essai ?
- < Puis-je prendre le produit à la fin de l'essai dans tous les cas ? Et même si les résultats ne sont pas en faveur du produit ?
- < Que devient la disponibilité du produit si le fabricant arrête le développement du produit ?
- < Comment le protocole prévoit-il d'analyser les résultats de l'essai ?
- < Qui prendra la décision d'arrêter l'essai et comment ?
- < Comment le protocole définit-il un échec thérapeutique ?
- < Que prévoit l'essai pour le cas des patients en échec thérapeutique ?
- < De quel suivi médical disposerai-je à la fin de l'essai ?
- < Aurais-je le même suivi si je quitte l'essai volontairement ?
- < Ferai-je l'objet d'un suivi à plus long terme ?
- < Bénéficierai-je également de ce suivi si mon départ est volontaire ?
- < Que se passera-t-il si l'essai est arrêté prématurément ?
- < Comment serai-je informé des résultats de l'essai ?
- < Pourrai-je participer à d'autres essais avec ce ou ces médicaments ?
- < Aurai-je au fur et à mesure les résultats d'autres essais utilisant ce ou ces produits ?

comment un essai clinique voit-il le jour ?

1 essai mené sous l'égide de l'ANRS

Une idée d'essai germe dans l'esprit d'un médecin chercheur. Il en parle avec l'équipe avec laquelle il a déjà mené des essais. Ensemble ils présentent un projet à une cellule scientifique de l'ANRS à la suite d'un appel d'offre. Cette cellule étudie l'ensemble des projets, en retient certains, rejettent ceux qui lui semblent sans intérêt.

Les essais cliniques retenus sont soumis à l'Action Coordonnée n°5 (AC5) pour ce qui concerne l'infection à VIH ou l'Action Coordonnée n°24 (AC24) pour les essais concernant les hépatites ou d'autres instances pour des recherches non thérapeutiques (recherches vaccinales, études de physiopathologie, recherches internationales, études de cohorte, etc). Elles en discutent les modalités pratiques, l'intérêt scientifique et la méthode. Des représentants associatifs siègent dans ces comités et émettent un avis dès cette étape de l'organisation de l'essai.

Les investigateurs chargés de mener cet essai en rédigent le protocole en même temps qu'ils proposent à d'autres équipes d'y participer et qu'ils préparent toutes les solutions techniques (choix des laboratoires pour les analyses des prélèvements sanguins, standardisation des techniques, etc.). Le protocole fait la navette entre les uns et les autres jusqu'à ce qu'un accord soit trouvé. Ces premières étapes peuvent durer de 4 mois à 2 ans.

L'essai finalisé est ensuite soumis pour approbation définitive à l'AC compétente et aux responsables de la qualité des essais. Il est soumis pour consultation au groupe TRT-5 qui émet un avis sur le respect des aspects éthiques, sur les contraintes auxquelles les volontaires seront soumis, sur la façon d'améliorer les aspects pratiques afin de faciliter leur participation, sur l'information fournie aux personnes auxquelles on propose l'essai, et discute éventuellement certains aspects avec les investigateurs jusqu'à trouver un compromis satisfaisant. Ces dernières discussions peuvent durer de quelques jours à quelques semaines.

L'essai est alors soumis au CPP (Comité de Protection des Personnes) du lieu où se trouve le promoteur. Ce comité veille à l'adéquation entre l'essai et la loi sur les recherches biomédicales. Il est également soumis à l'AFSSAPS pour un essai de médicament ou au ministère de la Santé pour un essai de dispositif médical qui donne ou non son autorisation. Ces deux dernières étapes durent plusieurs mois.

Muni de ces autorisations, il peut alors débiter : les médecins procèdent au recrutement des volontaires.

2 les autres essais

Il s'agit souvent d'essais menés par l'industrie pharmaceutique lorsqu'il s'agit de médicaments. En général, chaque essai fait partie d'un plan de développement d'un nouveau produit conçu d'avance et pouvant s'étaler sur plusieurs années. Il est discuté par des responsables de la recherche clinique travaillant le plus souvent avec des médecins hospitaliers. Mais lorsque les industriels en question sont des sociétés multinationales, ces phases d'élaboration peuvent se dérouler ailleurs qu'en France et les protocoles proposés localement déjà finalisés à des cliniciens.

Lorsqu'un médecin hospitalier est intéressé par un essai, et selon le stade de développement du nouveau médicament, le protocole peut être étudié et les contacts pris avec les laboratoires d'analyses afin de choisir les solutions techniques (choix des laboratoires pour les analyses des prélèvements sanguins, standardisation des techniques, etc.).

L'essai n'est pas toujours soumis au groupe TRT-5. Ceci dépend de la volonté des industriels de consulter réellement les associations avant le début des essais. Certains essais ne sont connus des associations que beaucoup plus tard, souvent parce que des participants cherchent à s'informer sur ce qu'on leur a proposé.

L'essai est soumis au CPP ainsi qu'aux autorités compétentes pour obtenir les autorisations indispensables. Lorsqu'elles sont données, il peut alors débiter : les médecins procèdent au recrutement des volontaires.

6.7

postface

En 1989, les premiers militants d'Act Up-Paris ne connaissaient pas grand-chose aux questions scientifiques à propos du sida, mais probablement déjà plus que le commun des gens, peut-être aussi moins d'idées fausses. En tous cas la volonté de les combattre et surtout, de comprendre les aspects scientifiques sans doute pour tenter de reprendre le dessus sur leur sentiment d'impuissance. Ce n'est ainsi pas étonnant que la première commission d'Act Up-Paris, créée à l'automne 1989, ait été la commission médicale. Ses membres avaient alors tout à découvrir.

Celui qui gagne dans un jeu de stratégie est celui qui possède un temps d'avance, qui mène le jeu. Mais cela ne suffit pas, il faut aussi comprendre et maîtriser les questions à résoudre. Se cultiver, chercher à comprendre jusque dans les moindres détails, souvent mieux que nos adversaires, est depuis sa création la tactique de progression de notre association.

Au bout de quelques années, les premiers militants avaient acquis des connaissances, une expérience et une expertise de plus en plus importante qu'il fallait partager avec les nouveaux arrivants afin de progresser et de conserver la maîtrise des enjeux de la lutte contre le sida. Nous avons aussi bien vite compris que l'information dont nous avions besoin était celle de toute première main. S'agissant des avancées de la recherche, il s'agissait alors de se mettre en relation avec les chercheurs les plus en pointe, les laboratoires tant privés que publics et, bien entendu, les décideurs.

Les connaissances nécessaires pour comprendre devenaient de plus en plus pointues jusqu'au point où il a fallu organiser la transmission de ce savoir de manière plus formelle. Avec le lancement de la plus grande opération d'empowerment en 1995, Information = Pouvoir, la commission Traitements & Recherche, comme les autres, a commencé à organiser la formation des nouveaux militants au langage et aux concepts nécessaires.

Comme l'un des artisans de cette aventure, j'ai créé alors un module de formation basé sur mon propre cheminement d'apprentissage. La simple question de savoir ce que désignait le mot magique de CD4 m'a fait découvrir l'immunologie, la clé pour comprendre le reste. Mais il fallait aussi maîtriser le virus de l'immunodéficience humaine, ses mécanismes et surtout son interaction avec le corps. D'une formation à l'autre, d'une conférence scientifique à la suivante, j'ai l'impression d'avoir au moins autant appris que transmis aux autres et, en retour partagé leurs découvertes et leurs questionnements. Le partage des connaissances nous faisait tous progresser. Nous n'avions en fait rien inventé, seulement découvert la clé de la traduction d'un langage qui nous était étranger. Rien d'étonnant à ce que le premier guide édité par Act Up-Paris ait été un glossaire, une sorte de dictionnaire de traduction.

Mais au fil du temps, ce qui a commencé à nous manquer c'était un recueil des bases que nous partagions mais écrit dans notre langage afin d'être accessible à celles et ceux que nous représentons, les personnes vivant avec le VIH, et au-delà, à tout le monde. Lorsque mes amis m'ont sollicité pour traduire sur le papier mes modules de formation pas toujours très rigoureux, je m'y suis attelé avec enthousiasme. Mais je n'avais pas mesuré l'ampleur de la tâche. Nos soutiens financiers sans doute pas plus. Qu'ils soient ici remerciés d'avoir cru à ce projet et d'avoir persévéré dans leur soutien.

Le premier support de mes modules de formation, celui sans lequel mon discours mal assuré n'aurait jamais eu beaucoup d'impact, c'était une collection de dessins et de schémas issus de la littérature scientifique, récupéré des présentations de conférences, sélectionnés dans des publications spécialisées. Ces illustrations valaient bien plus qu'un long discours. Lorsqu'il s'est agi de réaliser un livre, il était à l'évidence nécessaire de s'appuyer une fois encore largement sur le dessin. Il restait à trouver les maîtres de l'art. Emmanuel Baume et Frank Paulet se sont laissés convaincre, se sont enthousiasmés, puis ont découvert eux aussi l'ampleur de la tâche. Convaincus par l'enjeu du projet, ils l'ont mené au-delà de mes espérances dans un esprit curieux et créatif. À eux surtout iront mes remerciements.

Et puis, un travail comme celui-ci ne peut se considérer comme complet que s'il est relu, révisé, corrigé amendé par un groupe de lecture. Spécialistes ou néophytes, professionnels ou associatifs, ils ont tous donné de leur temps pour contribuer à la réussite de ce projet. Certains ont également participé à la rédaction de parties spécifiques ou ont aidé à son élaboration. Sans leur aide précieuse, ce guide ne serait pas ce qu'il est devenu. Merci à Emmanuelle Lelay et Maryvonne Molina pour leurs contributions et à Françoise Barré-Sinoussi, « notre » prix Nobel, pour son introduction à ce guide, à Brigitte Autran, Françoise Brun-Vezinet et Myriam Kirstetter pour leur méticuleuse relecture scientifique ainsi qu'aux relecteurs associatifs : Claire Stambak, Emmanuel Château, Sibylla Peron, Claire Vannier et Stephen Karon.

Au lecteur enfin, il faut préciser que ce guide n'est pas un traité scientifique. Il n'a surtout pas la prétention d'être parfait ni exhaustif. Bien au contraire. Il est une forme de partage de ce que nous, militants de la lutte contre le sida, avons eu besoin de comprendre pour aborder les publications scientifiques et les conférences internationales afin de prendre part aux décisions qui nous concernent. Il est fait pour vous servir de point d'appui pour aller plus loin. Son contenu a été choisi pour surmonter les difficultés de compréhension que nous avons nous-même rencontrés. Sa seule ambition est de vous aider à concrétiser les recommandations émises en 1983 par les initiateurs des principes de Denver dont nous nous réclamons aujourd'hui encore.

Hugues Fischer, *coordinateur et rédacteur du guide*

avec le soutien de :

anRS

Agence nationale de recherches
sur le sida et les hépatites virales

Institut National
de Prévention
et d'Éducation
pour la Santé
inpes
www.inpes.sante.fr

Déclaration fondatrice de la Coalition des personnes vivant avec le sida

Denver - 1983

En juin 1983, à Denver (Colorado, Etats-Unis) un mouvement de personnes vivant avec le VIH s'est forgé lors du deuxième Forum national sur le sida. C'est lors de ce forum qu'on été adoptés le texte fondateur de la coalition des personnes atteintes du sida sous le titre : « Principes de Denver »

Nous condamnons toute intention de nous étiqueter comme « victimes », un terme qui sous-entend une défaite, et nous ne sommes qu'occasionnellement des « patients », un terme qui sous-entend la passivité, l'incapacité de s'en sortir seul et la dépendance vis-à-vis des autres. Nous sommes des « Personnes vivant avec le sida ».

RECOMMANDATIONS POUR LA POPULATION GÉNÉRALE

1. Étant donné qu'il n'existe absolument aucune preuve de propagation du sida par simple contact informel ou social, aidez-nous dans notre lutte contre ceux qui refusent de nous toucher, qui cherchent à nous retirer nos emplois, à nous expulser de nos logements ou à nous séparer de nos amoureux, de nos amis et de notre communauté.
2. N'utilisez pas les personnes vivant avec le sida comme boucs émissaires, ne mettez pas l'épidémie sur leur dos et ne généralisez pas leurs modes de vie.

RECOMMANDATIONS POUR LES PERSONNES VIVANT AVEC LE SIDA

1. Formez des caucus qui choisiront leurs propres représentants auprès des médias et qui planifieront leurs propres agendas et leurs propres stratégies.
2. Impliquez-vous à tous les niveaux de prise de décision et très spécifiquement occupez une place au sein des conseils d'administration des organismes pourvoyeurs de services.
3. Faites partie de tous les forums sur le sida au même titre de crédibilité que tous les autres participants afin de partager leurs expériences et leurs connaissances.
4. Remplacez vos pratiques sexuelles dangereuses par des pratiques plus sécuritaires afin de ne pas aggraver votre situation ni mettre en péril la vie de vos partenaires. Nous estimons que les personnes vivant avec le sida ont la responsabilité morale d'informer tout éventuel partenaire sexuel de leur état de santé.

LES DROITS DES PERSONNES VIVANT AVEC LE SIDA

1. Droit à une vie sexuelle et sentimentale pleine et satisfaisante comme tout le monde.
2. Droit à la qualité des traitements médicaux et des services sociaux sans aucune forme de discrimination, que ce soit face à l'orientation sexuelle, au genre, au diagnostic, à la situation financière ou à la race.
3. Droit à l'information claire et détaillée sur toutes les procédures médicales et sur les risques reliés, droit au libre choix et au refus des modes de traitements, droit au refus de contribuer à la re-cherche sans encourir de représailles au niveau des traitements et droit aux prises de décision éclairées pour tout ce qui concerne leur vie.
4. Droit à la vie privée, à la confidentialité des dossiers médicaux, au respect social et au choix du partenaire.
5. Droit de mourir - et de VIVRE - dans la dignité.

bibliographie
table des matières

Bibliographie

Pour être exhaustive, la bibliographie rassemblée pour écrire ce guide demanderait bien autant de pages que le texte lui-même. Elle ne l'est donc pas. Figurent ici les principales publications utilisées ainsi que quelques uns des sites internet sélectionnés parmi les plus pertinents. La source la plus importante de données utilisées dans ce guide est sans conteste constituée par les conférences internationales. Les sites internet des organisateurs de ces conférences permettent de retrouver un grand nombre de présentations lorsqu'elles ont été enregistrées ou plus généralement les résumés de toutes les communications qui s'y sont tenues.

Livres

William H. Elliott & Daphne C. Elliott - *Biochemistry and Molecular Biology*, second edition - Oxford University Press - 2001 - existe en français

Gerd-Rüdiger Burmeister, Antonio Pezzutto - *Atlas de poche d'IMMUNOLOGIE* - Flammarion Médecine-sciences - janvier 2005

Ivan Roitt, Jonathan Brostoff, David Male - *IMMUNOLOGY*, sixth edition - Mosby, Harcourt Publishers Limited - 2001 - existe en français

Peter J. Delves, Seamus J. Martin, Dennis R. Burton and Ivan M. Roitt - *Essential Immunology*, eleventh edition - Blackwell Publishing - 2006

Périodiques français

La Recherche - Sophia publications - numéros 155, 174, 177, 193, 237, 241, 254, 296, 349

Sites internet

<http://fr.wikipedia.org> et <http://en.wikipedia.org> - voir notamment les portails :

<http://fr.wikipedia.org/wiki/Immunologie>

http://fr.wikipedia.org/wiki/Portail:Biologie_cellulaire_et_moléculaire

<http://www.sciencebio.com>

<http://www.med.univ-rennes1.fr>

<http://www.emea.europa.eu/>

<http://www.ulyse.u-bordeaux.fr>

<http://www.chups.jussieu.fr>

<http://www.hiv.lanl.gov/components/sequence/hiv/geo/geo.comp>

<http://www.hivfrenchresistance.org/>

<http://www.iasociety.org/>

<http://www.retroconference.org/>

Sites internet des principales conférences scientifiques

Table des illustrations

12	1- Illustr. Structure de l'ADN
15	2- Illustr. Réplication de l'ADN
16	3- Illustr. Transcription : de l'ADN vers l'ARN
19	4- Illustr. Introns et exons
20	5- Illustr. La traduction
22	6- Illustr. Le code de traduction de l'ARN
21	7- Tableau Liste des acides aminés et des abréviations correspondantes
24	8- Illustr. Fabrication de protéines membranaires
30	9- Illustr. Anatomie du système immunitaire
35	10- Illustr. Les cellules du système immunitaire
36	11- Illustr. Immunité innée : le complément
39	12- Illustr. Les macrophages et la phagocytose
43	13- Illustr. Originaux de Paul Ehrlich reproduits de : Proceedigs of the Royal Society B (1900), 66, 424
44	14- Illustr. Propriété des anticorps
47	15- Illustr. Activation des lymphocytes B et mémorisation
51	16- Illustr. Fabrication et expression du CMH de classe I
52	17- Illustr. Fabrication et expression du CMH de classe II
55	18- Illustr. Activation des lymphocytes T et mémorisation
57	19- Illustr. Synapses immunologiques entre lymphocytes et cellules cibles
58	20- Illustr. Plan B : les lymphocytes NK
62	21- Illustr. Elaboration d'une réaction immunitaire
64	22- Illustr. Molécule d'interleukine II (image wikipedia)
67	23- Illustr. Circulation des cellules immunitaires
69	24- Illustr. La peste - gravure du moyen âge (image wikipedia)
72	25- Illustr. Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
75	26- Illustr. Liaison du VIH à sa cellule cible
76	27- Illustr. Infection d'un lymphocyte par le VIH
79	28- Illustr. Production de nouveaux virus par une cellule infectée
81	29- Illustr. Description du génome du VIH
85	30- Graph. Carte de répartition des sous-types de VIH-1 M dans le monde
86	31- Graph. Diversité des virus humains VIH 1 et 2
90	32-Graph. Histoire naturelle de l'infection à VIH
92	33- Illustr. Réaction immunitaire
95	34- Illustr. Persistance de l'infection par le VIH
99	35- Illustr. Les cibles des antirétroviraux
101	36- Illustr. Inhibiteurs analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse
102	37- Tableau Inhibiteurs analogues nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse
103	38- Illustr. Molécule d'AZT (image wikipedia)
105	39- Illustr. Inhibiteur non analogue nucléosidique de la transcriptase inverse
104	40- Tableau Inhibiteurs non analogues de la transcriptase inverse
106	41- Illustr. Inhibiteurs de la protéase
107	42- Tableau Inhibiteurs de la protéase
109	43- Illustr. Inhibiteurs d'entrée
113	44- Illustr. Processus d'intégration et inhibiteurs
114	45- Tableau Combinaisons à dose fixe
119	46- Graph. Courbe de concentration - temps typique d'un médicament pris par voie orale
122	47- Graph. Courbe de concentration d'un traitement continu
123	48- Graph. Traitement continu : différence selon la fréquence des prises
123	49- Graph. Courbe typique d'étude de pharmacodynamie
124	50- Graph. Limites de concentration recherchées pour un traitement continu
131	51- Graph. Activité du médicament et développement de résistance
132	52- Tableau Résumé des mutations associées au lopinavir
133	53- Illustr. Mutations de résistance au lopinavir dans la protéase
134	54- Tableau Définitions de quelques termes relatifs aux résistances
135	55- Graph. Diminution de l'efficacité de l'AZT avec l'accumulation de résistances
141	56- Graph. Arbre phylogénétique des virus simiens et humains
143	57- Graph. Zone géographique de transmission du VIH-1 M du singe à l'homme
145	58- Graph. Evolution démographique des villes de l'ouest de l'Afrique centrale
150	59- Graph. Modèle de Fiebig et marqueurs permettant le dépistage
157	60- Illustr. Transmission du VIH à travers les muqueuses
159	61- Graph. Transmission naturelle mère - enfant
201	Couverture Illustr. cellule

Table des matières

1	Des bases pour comprendre
5	Préface
7	1 La biologie
8	1.1 Quelques concepts
11	1.2 La machinerie cellulaire
13	1.3 Le génome
12	<i>Sens de lecture et de copie</i>
17	1.4 La transcription : ADN -> ARN
18	<i>Introns et exons</i>
21	1.5 La traduction
25	<i>Des protéines pour toutes sortes de choses</i>
26	<i>Membranes</i>
29	2 Le système immunitaire
31	2.1 Les organes du système immunitaire
33	2.2 Origines et cellules souches
33	2.2.1 Les différents types de cellules de l'immunité.
33	2.2.2 L'homéostasie ou comment le système se régule
37	2.3 Immunité innée
37	2.3.1 Première barrière contre l'infection
37	2.3.2 Reconnaître ce qui est étranger
38	2.3.3 Éliminer ce qu'on a reconnu
40	2.3.4 Les cellules NK
40	2.3.5 Les Limites de l'immunité innée
41	2.4 Immunité acquise ou adaptative
42	2.4.1 Lymphocytes B
42	2.4.1.1 Le portrait de l'envahisseur : l'antigène
45	2.4.1.2 Reconnaître l'envahisseur : l'anticorps
48	2.4.1.3 Le souvenir de la rencontre : la mémoire immunitaire B
48	<i>Les Anticorps - propriétés</i>
50	2.4.2 HLA et CMH
50	2.4.2.1 La marque d'identité du soi
50	2.4.2.2 Le CMH de classe I
53	2.4.2.3 Le CMH de classe II
54	2.4.3 Les lymphocytes T
54	2.4.3.1 CD4, CD8 et thymus
59	2.4.3.2 Plan B
60	<i>Inflammation</i>
61	2.5 Entre Inné et Acquis
61	2.5.1 Les moyens de communication
61	2.5.2 La gestion des équilibres
64	<i>Quelques cytokines</i>
65	2.5.3 La gestion des déplacements
66	2.5.4 Entre inné et acquis
68	<i>Un exemple d'évolution génétique</i>
71	3 L'infection à VIH
71	3.1 Le virus de l'immunodéficience humaine
73	3.1.1 Pénétrer dans une cellule
74	<i>Cibles virales</i>
77	3.1.2 Parasiter la cellule hôte
78	3.1.3 Produire de nouveaux virus
80	3.1.4 Le génome du VIH-1
80	3.1.4.1 Les zones d'amorce aux extrémités : LTR
80	3.1.4.2 Les gènes structurels du virus : GAG, POL et ENV
82	3.1.4.3 Les gènes de régulation : TAT et REV
82	3.1.4.4 Les gènes accessoires : NEF, VIF, VPR et VPU
84	3.1.4.5 Le VIH-2
86	<i>Diversité virale</i>
87	3.2 Mécanismes de la maladie
87	3.2.1 Infection par le VIH
88	3.2.2 Histoire naturelle
93	3.2.3 Réponse immunitaire à l'infection

94	3.2.4	Persistence de l'infection par le VIH
97	3.3	Les antirétroviraux
100	3.3.1	Inhibiteurs de la transcriptase inverse
100	3.3.1.1	Analogues nucléosidiques et nucléotidiques
103		<i>L'AZT</i>
104	3.3.1.2	Non analogues nucléosidiques
107	3.3.2	Inhibiteurs de la protéase
108	3.3.3	Inhibiteurs d'entrée
108	3.3.3.1	Inhibiteur de fusion
110	3.3.3.2	Inhibiteur du coxs
112	3.3.4	Inhibiteurs de l'intégrase
112	3.3.5	Combiner les médicaments
115	3.3.6	Pistes en développement
117	4	Outils supplémentaires sur l'infection à VIH
117	4.1	Parcours du médicament
117	4.1.1	Phase biopharmaceutique
118	4.1.2	Pharmacocinétique
120		<i>Les unités de la pharmacologie</i>
122	4.1.3	Pharmacodynamie
125	4.1.4	Quelques remarques supplémentaires
125		<i>L'effet booster</i>
127	4.2	Résistances du virus
128	4.2.1	Une cible fortement mutante
129	4.2.2	Pression de sélection
132	4.2.3	Décrire les mutations
134	4.2.4	Mesurer les résistances médicamenteuses
136		<i>Cas particulier : le tropisme du virus</i>
137	4.2.5	Résistances croisées et barrière génétique
137	4.2.6	Résistances multiples
138	4.2.7	Archivage des résistances
138	4.3	Origine et histoire
139	4.3.1	Fausse pistes
140	4.3.2	Les lentivirus dans le règne animal
141		<i>Les études phylogénétiques.</i>
142	4.3.3	Le passage du singe à l'homme
144	4.3.4	Ingrédients d'une pandémie
147	5	Prévention de la transmission du VIH
148		<i>Epidémiologie et prévention</i>
150	5.1	Dépistage et diagnostic
153		<i>Elisa - Western Blot - Tests rapides</i>
154	5.2	Transmission sexuelle du VIH
158	5.3	Antirétroviraux pour la prévention
158	5.3.1	Transmission mère - enfant
161	5.3.2	Traitement de prophylaxie post-exposition
162	5.3.3	Recherches sur la prophylaxie pré-exposition et les microbicides
164	5.3.4	Rôle du traitement antirétroviral sur le potentiel infectieux des séropositifs
165		<i>Efficace, efficient, effectif ?</i>
166	5.4	Recherche vaccinale
170	6	La recherche clinique
170	6.1	Comprendre les essais cliniques
170	6.1.1	Pourquoi fait-on des essais cliniques ?
170	6.1.2	Qu'est-ce qu'un essai clinique ?
171	6.1.3	Pourquoi ne puis-je pas avoir simplement accès aux produits dont j'ai besoin ?
171	6.1.4	Phase I : le produit est-il sûr ?
171	6.1.5	Phase II : le produit sert-il à quelque chose ?
172		<i>Combien de participants faut-il dans un essai ?</i>
173	6.1.6	Phase III : comment le produit se comporte dans les conditions réelles ?
173	6.1.7	Comment la recherche contre le sida a-t-elle accéléré ces phases ?
174	6.1.8	Saurai-je quel traitement j'ai suivi ?
174		<i>Qu'est-ce qu'un placebo ?</i>
175	6.1.9	Y a-t-il toujours un bras placebo ?
175	6.1.10	Pourquoi participer à un essai clinique ?
175		<i>Participer à un essai</i>
175		<i>Ne pas participer à un essai</i>

176	6.1.11	Que dois-je savoir d'autre ?
177	6.2	Participer à un essai clinique
177	6.2.1	Où s'informer sur la tenue de nouveaux essais ?
177	6.2.2	Comment s'inscrit-on comme volontaire dans un essai clinique ?
178	6.2.3	Que demande la participation à un essai ?
178		<i>Connaissez les réponses</i>
178	6.2.4	Quelle est la fréquence des visites médicales ?
178	6.2.5	Que puis-je demander pour faciliter ma participation à l'essai ?
179	6.2.6	Ma participation va-t-elle me coûter quelque chose ?
179	6.2.7	Dois-je continuer à voir mon/ma médecin habituel ?
179	6.2.8	Que se passe-t-il si je tombe malade pendant l'essai ?
180		<i>Comment prendre les médicaments</i>
180	6.3	Le consentement éclairé
180	6.3.1	Qu'est-ce que le consentement éclairé ?
181	6.3.2	De quelles garanties puis-je bénéficier ?
181	6.3.3	Peut-on être amené à signer plusieurs consentements pour un même essai ?
182	6.4	Quand un essai s'arrête
182	6.4.1	Que se passe-t-il à la fin d'un essai ?
182	6.4.2	Comment quitte-t-on un essai ?
183	6.5	Autres moyens d'accéder à de nouveaux médicaments
183	6.5.1	Autorisation temporaire d'utilisation nominative
183		<i>ATU égale accès compassionnel mais encore ?</i>
183	6.5.2	Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte
184	6.5.3	Médicaments commercialisés
184	6.5.4	Octroi humanitaire
184	6.6	Quelles questions dois-je me poser ?
184	6.6.1	Au sujet de l'essai
185	6.6.2	Au sujet des produits utilisés dans l'essai
185	6.6.3	Le consentement éclairé
186	6.6.4	Indemnisation, défraiement
186	6.6.5	Prises alimentaires, autres médicaments
187	6.6.6	Sortir de l'essai
188	6.7	Comment un essai clinique voit-il le jour ?
188	6.7.1	Essai mené sous l'égide de l'ANRS
189	6.7.2	Les autres essais
191		Postface
194		Déclaration fondatrice de la Coalition des personnes vivant avec le sida
196		Bibliographie
197		Table des illustrations