

# Le sida: de l'épidémie mortelle à la chronicisation

*Valérie Kokoszka*



En 2016, pharma.be, l'Association générale de l'industrie du médicament, fête ses 50 ans. A cette occasion, nous revenons dans cette série d'articles sur les grandes avancées que le traitement de certaines pathologies a connu ces 50 dernières années, notamment grâce à la recherche de nouveaux médicaments. Dans cette rétrospective, le rôle qu'a joué notre pays, en tant que pionnier de la recherche pharmaceutique, ne peut qu'être souligné. Mais nous nous tournons également vers l'avenir, vers les futurs traitements, médicaments et vaccins qui sont actuellement testés et développés en Belgique, grâce à la collaboration unique entre les entreprises innovantes et les nombreux centres scientifiques de notre pays.

L'épidémie du sida a été découverte en 1981 mais elle est beaucoup plus ancienne. Causée par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la maladie a d'emblée inquiété la population mondiale en raison de ses modes de transmission et de sa virulence meurtrière. Depuis 1981, d'extraordinaires progrès thérapeutiques ont été réalisés. De maladie mortelle, le sida, détecté et traité à un stade précoce, est devenu une infection chronique et l'espérance de vie des patients est quasi normale. Un peu plus de trente ans après l'identification du virus, les efforts considérables des chercheurs et des scientifiques ont permis de développer une thérapie efficace et réduite à un comprimé par jour pour beaucoup de patients. La recherche se poursuit et vise désormais la rémission de la maladie qui pourrait être obtenue grâce à la mise au point de différentes stratégies dont des vaccins thérapeutiques. Cet engagement continu est d'autant plus important qu'en Belgique, l'épidémie conserve une dynamique identique depuis des années, avec 3 nouveaux cas de séropositivité décelés chaque jour.

---

La Belgique, rappelle le Pr Stéphane De Wit (Chef du service Maladies Infectieuses, CHU Saint-Pierre, Bruxelles) est l'un *«des pays européens où l'incidence de la maladie est la plus élevée, avec entre mille et onze cent nouveaux cas de séropositivité par an, soit environ 3 par jour. Bien qu'on ait pu observer une légère diminution depuis 2013, la dynamique de l'épidémie n'est pas contrôlée. Elle reste très active et se concentre en particulier sur deux populations: les homosexuels masculins et les migrants d'Afrique subsaharienne. Dans la population générale, l'épidémie reste très peu active»*.

## **Le rétrovirus du VIH et la transcriptase inverse**

C'est au début des années 80 que le virus du sida est identifié, grâce notamment aux progrès scientifiques accomplis en biologie moléculaire. En effet, le VIH appartient à la famille des rétrovirus, une famille particulière dans le monde du vivant dans la mesure où elle possède une enzyme spécifique, la transcriptase inverse, qui permet de synthétiser l'ADN à partir de l'ARN. C'est en 1983 que le VIH est isolé par Françoise Barré-Sinoussi et Jean-Claude Chermann de l'Unité d'oncologie virale de l'Institut Pasteur dirigée par le Pr Luc Montagnier. Très vite, les scientifiques établissent également les modes de transmission du VIH (par voie sexuelle, sanguine, et materno-fœtale) ainsi que des tests de dépistage.

## **Le sida: une maladie de l'hyperimmunité**

Lorsqu'un individu est infecté par l'une des ces voies, le VIH colonise ses cellules immunitaires – principalement les lymphocytes T – pour se

répliquer et se propager dans l'organisme. Dès le début de l'infection, le virus s'accumule dans les cellules du corps hôte et constitue des réservoirs de virus dormants qui perdurent à vie. Ce qu'on appelle communément le sida représente le plus haut stade d'infection par le VIH, et se caractérise par l'apparition de cancers et d'infections comme la pneumocystose pulmonaire, la toxoplasmose cérébrale, la maladie de Kaposi ou les lymphomes non hodgkiniens.

*«A la faveur de grands essais thérapeutiques qui ont été menés ces dernières années, nous avons beaucoup évolué dans la perception et la compréhension de la maladie», souligne le Professeur Stéphane De Wit. «En effet, nous sommes passé d'un concept de maladie d'immunodéficience à un concept qui y est presque opposé, de maladie d'hyperimmunité. L'infection par le virus provoque une hyperactivation immune qui va persister pendant plusieurs années et qui entraînera à la fin du processus un épuisement immunitaire, qui aboutira effectivement à l'immunodéficience et ses complications opportunistes. Mais le primum movens est l'hyperactivité du système immunitaire qui réagit à la présence du virus par la création d'un climat inflammatoire chronique chez les patients, puis la chute des lymphocytes T4, les infections et les cancers. Une répercussion majeure de cette nouvelle compréhension, validée par un grand essai international, est que tout patient séropositif doit être mis sous traitement sans attendre la chute des lymphocytes, pour ralentir ce processus d'hyperactivation immune et corriger le climat inflammatoire. Il s'agit d'arrêter au plus tôt la répllication du virus grâce aux antirétroviraux.»*

## L'épidémie de sida se prépare depuis un siècle

Le virus du VIH est ancien, puisqu'il serait apparu au 18<sup>e</sup> siècle. Le VIH, explique le Pr Stéphane De Wit, «est issu du réservoir de virus du singe, en Afrique subsaharienne. Il mute et devient humain pour passer de l'espèce singe à l'homme, vers 1880-1890, dans l'espace géographique situé entre le Cameroun et la République Démocratique du Congo. Le plus ancien prélèvement de sang et de tissu de personne séropositive qu'on ait découvert date des années 1950 (Léopoldville, RDC). Dans les années 1970, l'épidémie est déjà florissante à Kinshasa où les médecins coopérants belges signalent des infections étranges, dont on sait aujourd'hui qu'il s'agissait du sida. Au CHU Saint Pierre, le premier décès du sida remonte à 1975. Viennent ensuite les événements de Los Angeles et la publication dans le New York Times, en 1981, d'un article rapportant l'existence d'une nouvelle maladie qui provoque des affections pulmonaires graves, des leucémies, une baisse importante de l'immunité, suivis de la mort rapide des patients, essentiellement homosexuels. Tels sont les grands jalons de l'épidémie que nous connaissons depuis 35 ans et qui se prépare en réalité depuis un siècle.»



### Développement des antirétroviraux et révolution de la prise en charge

Les traitements et les modalités de prise en charge de la séropositivité ont formidablement évolué depuis l'identification du virus en 1983 et

l'apparition des premiers tests de dépistage. Cette évolution, qu'on peut légitimement qualifier de révolutionnaire, épouse la détermination des chercheurs, des scientifiques, et des spécialistes à mettre au point des traitements antirétroviraux efficaces.

*«En 1987, les spécialistes disposent, avec l'AZT, du premier traitement validé qui montre une efficacité. Administré en monothérapie, son effet bénéfique n'était cependant que transitoire. L'AZT et les autres premiers médicaments utilisés contre le sida avaient été développés antérieurement dans la lutte engagée contre le cancer. Ces traitements possèdent en effet un mode de fonctionnement contre les cellules cancéreuses que l'on peut utiliser analogiquement contre un virus en train de se répliquer. Il faut attendre 1996 pour qu'apparaissent les premières combinaisons de médicaments réellement efficaces. Ceux-ci ont été développés spécifiquement contre le VIH, à partir de la compréhension de son fonctionnement et de la connaissance des enzymes que le virus emploie pour se répliquer, et qu'il s'agira donc de cibler».*

Certains visent, comme l'AZT, la transcriptase inverse, une enzyme nécessaire à la réplication du virus (inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse et inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse). D'autres inhibent, la protéase, qui intervient également dans le processus de reproduction intracellulaire du virus (les anti-protéases). Enfin, la classe de médicaments la plus récemment apparue, les inhibiteurs l'intégrase, empêchent l'intégration de l'ADN viral dans le génome de la cellule humaine infectée.

Avec l'arrivée dès 1996 de traitements réellement efficaces et la mise au point des trithérapies qui associent plusieurs de ces molécules, *«un changement de paradigme s'opère. La maladie qui était mortelle à brève échéance devient une pathologie chronique avec laquelle il est possible de vivre».*

En 2006, un nouveau tournant se produit dans la prise en charge du sida. *«A cette époque, pour réduire les effets secondaires et améliorer la qualité de vie des patients, une étude de grande ampleur se propose d'évaluer les effets de la suspension temporaire du traitement quand l'immunité des patients est bonne, et de sa reprise quand l'immunité se dégrade à nouveau. Les observations sont négatives et montrent une augmentation du nombre de cancers, d'infarctus et d'autres complications, qui ne sont pas nécessairement les complications infectieuses du sida, mais des comorbidités hépatiques, rénales, cardiaques ou encore cérébrales. L'étude établit ainsi un nouveau standard de la prise en charge de la maladie: quand un traitement est instauré, il ne peut être interrompu. Par ailleurs, c'est cette étude qui bouleverse la compréhension de la maladie. Elle pointe l'hyperactivité de l'immunité et le climat inflammatoire qu'elle génère comme les éléments fondamentaux du processus qui mènera, en bout de course, à l'immunodéficience. Si le traitement ne peut être arrêté, c'est précisément pour empêcher le virus de se répliquer, augmentant l'hyperactivité immunitaire et le climat inflammatoire.»*

En 2015, *«l'étude START marque une nouvelle avancée. L'objectif de celle-ci était de déterminer s'il fallait traiter les patients dont l'immunité était encore très élevée. Elle a démontré un bénéfice chez tous les patients quel que soit le niveau de lymphocytes T4. Les recommandations thérapeutiques ont donc été modifiées et l'on traite désormais d'office tous les patients séropositifs.»*

## «Le sida, une maladie devenue chronique»

Expert par expérience du centre d'Expertise flamand pour la santé sexuelle Sensoa, Patrick Reyntiens a été diagnostiqué séropositif en 1985. Depuis, il sillonne la Belgique pour apporter son expérience et partager ses espoirs: *«A l'époque, ce type de diagnostic était une sentence de mort. Il n'y avait rien comme médicament. La grande percée intervient en 1996 avec les trithérapies. Mais, il fallait parfois ingurgiter jusqu'à vingt, trente pilules par jour. Aujourd'hui, beaucoup de patients n'ont plus qu'un seul comprimé à prendre, ce qui représente une amélioration considérable de la qualité de vie, et la possibilité de vivre normalement, de travailler, de faire du sport. J'ai reçu une condamnation à mort en 1985, et aujourd'hui, le sida est devenu une maladie chronique. Le traitement du sida a remarquablement évolué, et qui sait, demain, peut-être parviendra-t-on à en guérir?»*

## L'avenir de la recherche

Le développement des antirétroviraux a été si extraordinaire qu'en termes *«de recherche thérapeutique classique, on ne peut pas faire grand chose de mieux qu'aujourd'hui. Les patients ont un traitement en une prise, qui fonctionne dans 99% des cas, avec peu d'effets négatifs. Il est difficile d'aller plus loin dans le confort thérapeutique. Les recherches se poursuivent néanmoins avec deux objectifs. Le premier est développer des thérapies adjuvantes qui permettraient de réduire le climat inflammatoire pour le ramener à un niveau égal à celui des séro-négatifs. Ensuite, si le sida est devenu une maladie stable, avec une espérance de vie quasi égale à la normale, on n'en guérit pas. Peut-on faire mieux et viser la rémission de la maladie, soit en stimulant l'immunité par des vaccins thérapeutiques de sorte que le corps développe des anticorps efficaces, soit en parvenant à vider les réservoirs de virus cachés dans les cellules? Ce sont les enjeux essentiels de la recherche actuelle. Une recherche qui nous a fait aboutir à des résultats tout à fait spectaculaires, si l'on excepte les avancées plus extraordinaires encore dans le traitement de l'hépatite C, que l'on peut guérir aujourd'hui. Mais, cette révolution thérapeutique qui relève de la thérapie antivirale est aussi intimement liée à la recherche*

*sur le VIH, dans la mesure où il s'agit du même type de molécules agissant sur le même type d'enzymes».*

Par une sorte de fécondité interne à la recherche et aux progrès de la science, les efforts considérables déployés par les chercheurs pour lutter contre l'épidémie du sida auront donc non seulement contribué à la chronicisation d'une maladie mortelle il y a trente ans à peine, mais aussi à rendre possible l'éradication de l'hépatite C.

\* Nous remercions le Professeur Stéphane De Wit, Chef du service Maladies Infectieuses au CHU Saint-Pierre à Bruxelles, pour son aimable collaboration.