

Un prix Nobel pour la découverte du virus HIV

Erik Briers

KEYWORDS: AIDS – HIV – NOBEL PRIZE – MONTAGNIER – BARRÉ-SINOUSSE – GALLO

CELA A PRIS 25 ANS POUR QUE LA DÉCOUVERTE DU VIRUS HIV COMME ÉTANT LA CAUSE DU SIDA SOIT RÉCOMPENSÉE PAR UN PRIX NOBEL. LES PREMIÈRES ANNÉES DIFFICILES ET LA BROUILLE ENTRE MONTAGNIER ET BARRÉ-SINOUSSE D'UN CÔTÉ ET GALLO DE L'AUTRE N'Y SONT PAS ÉTRANGÈRES. TOUT LE MONDE ÉTANT AUJOURD'HUI BIEN AU FAIT DE CE QU'EST LE VIRUS HIV ET DE SON POUVOIR, NOUS FAISONS UN BOND EN ARRIÈRE JUSQU'À LA PÉRIODE DE LA DÉCOUVERTE ET CELLE QUI A PRÉCÉDÉ.

1968, PARIS, L'EUROPE ET LE RESTE DU MONDE

1968, Paris et le reste de l'Europe s'enflamment comme une torche: des étudiants et des ouvriers viennent de partout pour protester dans les rues. Le prétexte aux protestations parisiennes est pourtant assez snob: les étudiants mâles veulent à tout prix avoir accès aux chambres des filles. Dans notre pays, d'autres problèmes occupent alors le devant de la scène, comme la scission de l'université de Louvain, qui ne s'est d'ailleurs pas réalisée sans problème. Qu'a donc à voir tout ça avec le virus HIV ou le SIDA? Tout dépend de la façon dont on considère les choses. Il est bien possible que des cas de SIDA existaient déjà en 1968 sans attirer spécialement l'attention et sans se retrouver dans les statistiques. Il est également bien possible que, durant cette période, les premiers cas de contamination HIV ont eu lieu, puisque le SIDA a un temps de latence qui peut aller jusqu'à 10 ans et plus.

Ce n'est cependant pas la raison pour laquelle nous commençons cet article par l'année 1968 en particulier, mais parce que 1968 est une année charnière. Avant 1968, c'était «l'ancienne» époque où hommes et femmes, et en tout cas les jeunes générations, vivaient dans des mondes plutôt

séparés. Dans les universités, il était encore courant que les étudiantes (les bleuettes) se tiennent à un bout de l'auditoire (de préférence à gauche) et les étudiants de l'autre côté, bien séparés les uns des autres. Les étudiants et étudiantes avaient leurs propres dortoirs et il fallait une mentalité de cambrioleur pour entrer dans la chambre d'une «bleuette». Etre surpris pouvait entraîner de lourdes sanctions, pour autant que la «soeur-portier» ne soit pas intervenue manu militari et n'ait provoqué des dommages corporels.

Après 1968, le monde était libéré du carcan sexuel. Grâce à la pilule, la femme pouvait choisir une sexualité libre, sans le risque d'une potentielle grossesse. L'inconvénient était que le seul moyen prophylactique qui était utilisé en cachette, le condom, devenait superflu comme moyen de contrôle des naissances. Ainsi, du même coup, disparut la protection contre les maladies sexuellement transmissibles.

1969, LOS ANGELES ET LES ÉTATS-UNIS

Traversons l'océan vers Los Angeles pour rejoindre le festival de Woodstock. Là, musique et amour libre furent portés à un point jamais vu ou entendu. Tout devait et pouvait être

fait. De timides tentatives émergeaient pour la première fois pour amener une ouverture d'esprit plus grande vis-à-vis de l'homosexualité et on assista aux premières actions publiques pour rendre l'homophilie plus acceptable.

1976, YAMBUKU ET ANVERS

En 1976, une petite catastrophe atteignit la région rurale de Yambuku, au Zaïre de l'époque. Une épidémie meurtrière d'une fièvre hémorragique inconnue tua les habitants rapidement et impitoyablement. Le tribut payé à la mort s'éleva à plus de 90% des contaminés. Des soeurs missionnaires se trouvaient parmi les morts, ce qui provoqua l'intérêt de la Belgique qui envoya quelques chercheurs sur place. Partirent le jeune docteur Peter Piot et le docteur Guido Van Der Groen. Ils posèrent le pied en Afrique centrale et fournirent une importante contribution dans la découverte de la cause de la petite épidémie qui fut appelée du nom de la rivière locale: le virus Ebola.

Ces premiers pas en Afrique centrale n'étaient, pour ces deux messieurs, que le préambule d'un engagement beaucoup plus grand dans la lutte contre de nouvelles infections en Afrique.

UN PATHOGENE A BESOIN D'UN MILIEU NOURRICIER

Un pathogène a toujours besoin d'un milieu nourricier. Dès que ce milieu nourricier est épuisé, le pathogène meurt ou doit se transformer en une forme (une spore, par exemple) qui lui permet de survivre jusqu'à ce qu'un nouveau milieu nourricier lui soit offert. Prenons maintenant le cas de l'Ebola, un virus épouvantable qui tue ses victimes à un rythme tellement infernal qu'il a à peine le temps de contaminer une nouvelle victime. Ajoutez à cela l'habitude de la population locale africaine, en cas de maladie étrange, de couper le village et sa communauté du reste du monde, ce qui, par définition, enferme la maladie. L'avantage est, naturellement, qu'aucun autre vecteur n'est présent. Cette mesure a empêché, en 1976, entre autres, que l'Ebola inonde le continent et le monde entier. Un virus agressif comme l'Ebola se rend lui-même la vie difficile quand il prend l'homme comme victime.

C'est également le cas pour le virus d'immunodéficience humaine (HIV). Ce virus ne peut survivre qu'à l'intérieur du système cellulaire de l'homme: *homo sapiens*. Nous pouvons en gros le présenter ainsi: si un homme est infecté par

le HIV et, s'il n'est pas soigné, il sera bien malade après un certain temps et pourra en mourir. Si, entre la contamination et la mort, il ne commet aucune action qui transmette le virus à une nouvelle victime, c'est alors pour lui un cul-de-sac et «game over».

Avec une certaine gêne, nous pouvons constater que, dans le monde d'avant 1968, le virus HIV se dispersait beaucoup plus lentement que dans le monde d'après 1968.

Revenons maintenant à notre ligne du temps.

1980, LOS ANGELES (USA)

Los Angeles était (et est encore) l'un des lieux les plus tolérants des Etats-Unis, avec une grande population homosexuelle ayant sa propre contre-culture. Cette contre-culture entraînait des contacts multiples et il existait des possibilités de divertissement spécialement organisées pour elle. Il y avait les établissements de bains et les saunas où les hommes pouvaient se rencontrer et avoir des relations sexuelles de manière presque anonyme. Par anonyme, je veux dire que le nombre de partenaires était tellement élevé que personne ne parvenait à se souvenir approximativement de ses partenaires sexuels du mois précédent. Bien sûr, certains étaient plus actifs que d'autres. Ce degré d'activité élevé se mesurait clairement à l'état de santé de ces hommes. Après des années d'activité sexuelle débridée, ils avaient fait, une ou plusieurs fois, à peu près toutes les affections sexuellement transmissibles.

Michael Callen a écrit à ce sujet vers 1980 qu'il avait eu depuis 1973 plus de 3.000 partenaires et qu'il avait eu au moins une ou plusieurs fois les maladies suivantes: hépatite A et ce qui était alors encore appelé hépatite non-A/non-B, herpes simplex de type I et II, verrues génitales, amibiases, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Shigella flexneria*, salmonelle, syphilis, gonorrhée, urétrite spécifique, chlamydia, Epstein-Barr-virus (mononucléose) et cryptosporidose.

Dans la liste, pas un mot sur le HIV car il n'était à l'époque pas encore connu. Quelques-unes des maladies dont Callen a souffert étaient extrêmement rares aux Etats-Unis. L'amibiase, par exemple, n'était certainement pas endémique, plutôt extrêmement rare. Les médecins qui avaient une pratique avec de nombreux patients homosexuels remarquaient depuis quelques années déjà que des pathologies très étranges survenaient dans leurs populations de patients.

PNEUMONIE À PNEUMOCYSTIS CARINII (PPC)

Cela pouvait être encore plus étrange. On voyait régulièrement des hommes qui pouvaient avoir simultanément plusieurs maladies, par exemple, une infection orale à candida, une pneumonie et une maigreur extrême. Lors de recherches plus poussées, l'on trouva alors les premiers cas d'une pneumonie provoquée par le *Pneumocystis carinii*, ou PPC.

Le *Pneumocystis carinii* est le nom vieilli. Aujourd'hui, cette petite bête (un protozoaire) est appelée *Pneumocystis jirovecii*. La description de la maladie comme la PPC ou pneumonie à *Pneumocystis carinii* reste valable.

Cela se passait particulièrement mal pour les patients qui étaient atteints de PPC. Il y avait bien un médicament, la pentamidine, qui venait directement du CDC, mais il n'agissait pas dans ces cas. Les patients mouraient en général très rapidement. Il était étrange qu'une infection PPC dans ce groupe de patients soit extrêmement rare et qu'elle ne soit pas du tout transmise sexuellement. Le docteur Mary Guinan, qui devait suivre la commande de pentamidine, fut l'une des premières à constater qu'il se passait quelque chose. Dans les cinq premiers mois de 1981, elle nota 30 commandes alors que, auparavant, elle ne notait que 15 commandes pour une année normale (pour toute l'année).

Ceci fut la première constatation d'un problème dans une population spécifique. Les patients PPC étaient presque tous de jeunes hommes homosexuels avec de nombreux partenaires différents. De plus, ils étaient très fatigués, fortement amaigris et avaient encore d'autres infections. Les analyses sanguines montrèrent que leur système immunitaire était complètement sens dessus dessous, le nombre de cellules T était fortement diminué et les rapports n'étaient pas corrects. Le rapport sur les 5 premiers cas étranges fut publié par Gottlieb dans *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR 1981 June 5;30:1-3)* du 5 juin 1981, ce qui permit à tous les médecins de prendre connaissance de ce nouveau problème de santé.

Dans ce rapport, il était également mentionné que les 5 hommes utilisaient tous des poppers (des drogues par inhalation).

SARCOMES DE KAPOSI (SK)

Le docteur Paul Volberding ouvrit le 1^{er} juillet 1981 le *San Francisco General Hospital*, une clinique spécialisée dans les cancers. Pour un jeune oncologue frais émoulu, ouvrir une nouvelle clinique était une gageure et même plus que cela. L'un des premiers patients fut adressé à des collègues à cause

de la rareté de son affection: il avait en effet un sarcome de Kaposi. Ce cancer de la peau était très rare aux États-Unis et les quelques patients étaient en général plus âgés. Par contre, la maladie se présentait assez régulièrement en Afrique. De plus, ces formes du sarcome de Kaposi étaient particulièrement bien traitables.

Le patient en question était un prostitué homophile et la variante de sa maladie ne réagissait absolument pas au traitement habituel. Il n'était non plus pas le seul cas. Quelques jours plus tard, le CDC publia dans le *MMWR* du 4 juillet 1981 (*MMWR 1981 July 4;30:305-8*) une revue comportant 26 cas dans la ville de New York et en Californie. Ils étaient tous encore fort jeunes (26 à 51). Sur ces 26 patients, 8 étaient déjà morts de ce cancer ou d'une autre infection. Ils étaient tous homosexuels et blancs, à part un Afro-américain.

Durant la période de 1961 à 1979, 3 cas de sarcome de Kaposi avaient été mentionnés dans la ville de New York chez des hommes de moins de cinquante ans. Et soudain, il y en avait 26 et le compteur continuait de tourner.

Le rapport mentionna encore de plus nombreux cas de PPC (10 à Los Angeles), dont deux avaient également un sarcome de Kaposi.

Les notes du CDC rapportèrent enfin que 4 hommes homosexuels de New York avaient développé de graves infections et, de plus, avaient un système immunitaire fortement perturbé. Ils concluaient: "Although it is not certain that the increase in KS and PPC is restricted to homosexual men, the vast majority of recent cases have been reported from this group. Physicians should be alert for KS, PPC and other opportunistic infections associated with immunosuppression in homosexual men."

Fin 1981, les premiers rapports furent publiés, rapports dans lesquels d'autres patients que des homosexuels montraient les mêmes symptômes. Masur et al. (*N. Engl. J. Med. 1981 Dec. 10; 305(24):1431-8*) rapportèrent 11 cas de PPC dont sept consommateurs de drogue, six homosexuels et deux patients qui appartenaient aux deux catégories. D'autres groupes furent également remarqués pour les mêmes maladies étranges. Il y avait cependant très peu de femmes parmi les victimes.

WASHINGTON, 1981-1982

Le président Reagan résidait alors à la Maison Blanche et il voulait tout faire pour baisser les impôts. Cela exigeait, de l'autre côté de la balance, d'être près de ses sous. Ce n'était donc pas une sinécure d'obtenir de l'argent pour

la recherche. A côté de cela, il y avait un mouvement qui entraînait en scène pour les droits des gays et des lesbiennes, mais il ne réussissait pas si bien. Ils n'étaient pas activement combattus par l'Etat, mais ils n'étaient pas non plus soutenus. Ils étaient tout au plus tolérés.

A ce moment, quelques personnes voulaient faire des recherches dans ce domaine car elles avaient compris que quelque chose ne tournait pas rond dans la population homosexuelle. Mais, pour cela, ils avaient besoin d'argent. Demander un financement de recherche pour un syndrome qui, apparemment, atteignait seulement les gays au moment où Reagan voulait diminuer les impôts était condamné à l'échec. Les collaborateurs du CDC, qui avaient les informations de première main, grattèrent quelques sous. Sur un budget total de 288 millions de dollars pour le CDC (1981), ils purent collecter 200.000 dollars à grand-peine et avec la meilleure volonté du monde.

UN ÉTAT PROVISoire, LE GRID...

Fin 1981, de plus en plus de médecins et de soignants étaient convaincus qu'un grave problème se préparait. L'on pouvait provisoirement déduire d'après les données connues qu'une nouvelle maladie circulait, touchant principalement les hommes homosexuels, caractérisée par des affections bizarres comme PPC, sarcome de Kaposi, fatigue de longue durée, grande perte de poids et entraînant rapidement la mort dans, grosso modo, la moitié des cas. La nouvelle maladie était initialement décrite comme «le cancer homo», le GRID (*Gay related immuno deficiency*) ou le *gay compromise syndrome* et autres jolis noms. C'était également le départ d'une sorte de campagne de haine contre le mouvement homosexuel qui était assez fermé et dont on connaissait peu de choses à part les exploits sexuels. Pour certains groupes, c'était le châtiement de Dieu et c'était bien comme ça car personne ne croyait que les Américains pieux pouvaient également attraper cette maladie. Il n'y avait pratiquement pas d'accord sur les causes de cette nouvelle entité: l'on pensait à l'utilisation de drogues par inhalation (poppers), à une surcharge immunitaire par les infections graves se succédant les unes après les autres, à une répression du système immunitaire par contact multiple avec le sperme et, naturellement, à l'action de Dieu. Il y en avait même qui pensaient à un virus inconnu ou à un autre micro-organisme. En plus, les causes «habituelles» étaient émises: une arme biologique envoyée par les Russes ou un organisme échappé d'un laboratoire.

1982

Rien n'était résolu et le nombre de cas étranges augmentait à la vitesse d'un train express. Petit à petit, les chercheurs apprenaient également à mieux connaître le monde homosexuel. Cette contre-culture avait ses propres usages et même ses propres médecins qui, en dehors d'eux, avaient peu de patients. Jusqu'alors, on parlait d'un assez petit nombre de partenaires différents (comme en moyenne dans le monde hétérosexuel), mais la réalité était autre, comme ils durent l'avouer. Le grand nombre et l'augmentation des M.S.T. chez les hommes homophiles étaient provoqués par le très grand nombre de partenaires différents dans les établissements de bains et les saunas anonymes. Plus de 100 et même 200 partenaires par an n'étaient pas rare du tout.

Les chiffres firent de plus en plus ressortir qu'il pourrait s'agir d'une maladie sexuellement transmissible. Les épidémiologistes firent des modèles approximatifs pour estimer l'ampleur du «problème». Andrew Moss, lié à l'Université de Californie, fit un calcul pour San Francisco. Il estimait le nombre d'hommes homosexuels à 70.000 (sur une population totale de 650.000). Moss partit des hommes qui avaient 300 contacts sur douze mois, mais limita le nombre de vraie promiscuité masculine à 5%, soit 2.750 hommes (qui parmi leurs contacts ne comptaient naturellement pas non plus des hommes avec une promiscuité énorme). Ces 2.750 donneraient en cinq ans 4.125.000 contacts. Si seulement 10% des 2.750 hommes étaient contaminés au départ par la nouvelle maladie, ils totaliseraient encore 412.500 contacts. Mettons que 1% des contacts mènent à une transmission, cela donnerait 4.125 hommes contaminés sur une période de 5 ans à San Francisco. A l'époque où ce calcul simple a été fait, les rapports totalisaient seulement une fraction de ce nombre. 1982 fut également l'année où la partie (apparemment) saine de la population commença à se faire du souci et à se demander si elle non plus ne pouvait pas attraper la maladie redoutée. Tant qu'il s'agissait d'une maladie d'un groupe facilement identifiable, la peur était surtout grande dans le groupe des soignants qui, pour des raisons professionnelles, entraient en contact avec les patients GRID. Mais cela allait changer: la tache d'huile commença à s'étendre de manière angoissante. Fin 1982, le CDC fit connaître pour la première fois des recommandations pour les soignants: cette nouvelle entité devait être traitée comme l'hépatite B et tout irait bien.

1982, ANVERS

A Anvers, les collaborateurs de l'Institut tropical lisaient les mêmes magazines avec les mêmes annonces alarmantes sur le sarcome de Kaposi et la PPC. Parmi eux Peter Piot, Guido Van Der Groen et d'autres. Cela les fit beaucoup réfléchir. L'équipe était assez active en Afrique, entre autres, sur le terrain des maladies sexuellement transmissibles. De plus, ils eurent affaire, aussi bien en Afrique qu'à Anvers, à des patients présentant le même tableau clinique et qui avaient assez d'argent pour payer les médecins occidentaux ou pour faire le voyage en Belgique. L'ITG d'Anvers a ainsi dû soigner un Grec en 1978 qui, à la fin des années septante, avait fait de la pêche commerciale au lac Tanganyika du côté zaïrois. Il était particulièrement malade à son arrivée et mourut un peu plus tard. Des constatations étranges ont été faites à l'autopsie et du matériel a été conservé. L'homme n'était pas en état de beaucoup parler de sa vie. Il était à la fin de la trentaine et était colonisé par une mycobactérie d'un type inconnu. Elle n'aurait pas dû le tuer. En plus de ce pêcheur, Piot a encore soigné, avant 1980, trois Zaïrois avec des maladies étranges dont la PPC, mais ils n'étaient pas homosexuels.

Rétrospectivement, cela était particulièrement préoccupant. Avec les possibilités médicales qui étaient limitées en Afrique, il était possible qu'un problème bien plus grand soit en gestation. Il montrait de nombreuses ressemblances avec les cas GRID américains, mais il ne s'agissait pas d'homosexuels.

Quand cela fut confirmé, ce fut une très mauvaise nouvelle pour le reste du monde. Cela signifiait que la nouvelle maladie ne se limitait pas au seul groupe des hommes homosexuels et aux utilisateurs de drogues intraveineuses et ne se cantonnait pas à un seul continent, mais que tout le monde pouvait en être atteint et ce, partout.

LE SYSTÈME IMMUNITAIRE S'ÉCROULE

On avait déjà constaté que ces patients souffraient d'un problème immunitaire. Les nombreuses infections (éventuellement simultanées) n'étaient possibles que si le système immunitaire du patient ne fonctionnait plus. Une étude plus poussée a démontré que le système des lymphocytes B produisant des anticorps fonctionnait presque correctement, mais que le système des cellules T était complètement en déroute. Et, avec la progression de la maladie, la situation devenait de plus en plus grave. Début des années quatre-vingts, la connaissance du système immunitaire était en pleine accélération grâce aux appareils FACS (Fluorescence activated cell sorters). On connaissait, parmi le groupe des globules blancs, les cellules T que l'on pouvait diviser en deux sous-populations grâce aux protéines de membrane: les cellules T auxiliaires qui sont caractérisées par la présence du marqueur CD4 et les cellules T suppressives avec les marqueurs CD-8 sur leur membrane. Très rudimentairement: ce sont les cellules T auxiliaires qui déclarent la guerre aux intrus étrangers et ce sont les cellules T suppressives qui signent la paix et arrêtent l'attaque. Chez les patients présentant les symptômes du GRID, le rapport entre les cellules CD4 et CD8 était tout à fait illogique et, de plus, il s'avérait que le nombre de cellules porteuses de CD4 diminuait à mesure que la maladie empirait. Le sérum de ces patients ne pouvait plus arrêter aucun pathogène. Mais personne n'avait une explication claire de ces phénomènes. L'on pensait, dans ce groupe de population, à la survenue fréquente du CMV ou à une *overload* (surcharge) en divers micro-organismes, même aux poppers utilisés, mais il n'y avait pas de véritable explication.

Dans le prochain numéro de Focus Diagnostica, nous passerons du GRID au SIDA.

La bibliographie sera publiée à la fin de l'article.

Focus-Conference

Spring Conference 2009

Chair - Apr. Biol. Robert Braekevelt
(OLV Ziekenhuis Waregem)

Tropical diseases ● Exotic hereditary disorders ● Quality assurance of tests on DNA chips ● MRSA, laboratory strategies and cost effectiveness ● The ageing brain ● e-Health and patient rights ● ...

21 April 2009

www.focus-conference.be

Congress Center Saint Guidon - Constant Vanden Stock®
Av. Théo Verbeecklaan 2, 1070 Anderlecht