CHAPITRE 7

Succès et échecs dans le contrôle d'une épidémie : l'exemple du sida

MICHEL KAZATCHKINE

À la fin de l'année 2004, l'Onusida et l'OMS estimaient que 4,9 millions de personnes avaient été nouvellement infectées par le VIH au cours de l'année dans le monde, représentant l'incidence estimée la plus élevée que l'on ait enregistrée depuis le début de l'épidémie. Le nombre des personnes infectées par le VIH dans le monde était estimé à près de 40 millions. Depuis le début de l'épidémie, 60 millions de personnes ont été infectées par le VIH dans le monde dont 20 millions sont décédées du sida. On estime à plus de 20 millions le nombre d'orphelins du sida en Afrique aujourd'hui. Ces chiffres témoignent de ce que, près de 25 ans après la description des premiers cas, l'épidémie reste hors de contrôle. Ils donnent la mesure de la menace que représente le sida à court et moyen terme dans le monde en développement, de son impact humain, démographique, socio-économique et politique sans précédent. Les progrès considérables réalisés dans les connaissances sur la maladie, les succès de certaines interventions de prévention, l'efficacité à long terme maintenant établie des traitements antirétroviraux, et la mobilisation de la communauté internationale autour de l'accès aux traitements dans les pays du Sud, apparaissent, cependant, porteurs d'espoir. Le sida, qui a tant marqué les pays développés dans les années 1980 et 1990, et y a contribué à infléchir les rapports de la société avec la maladie, soulève maintenant des questions clés pour l'avenir, touchant à la place de la santé dans une société mondiale globalisée et aux liens entre santé et développement.

1 | Une épidémie hors contrôle qui continue de croître et de s'étendre

Lorsque la menace du sida fut reconnue sur la côte Ouest des États-Unis au début des années 1980, la maladie sévissait déjà en Afrique depuis des années, et probablement des décennies. L'Afrique subsaharienne reste de loin la région du monde la plus affectée. On y estime que 25,4 millions de personnes y vivent infectées par le VIH, que 3,1 millions de personnes ont été nouvellement infectées et que 2,3 millions de personnes sont décédées du sida en 2004. On dénombre en Afrique treize femmes infectées pour dix hommes, et cet écart tend à s'accroître ; dans la population adulte la plus jeune de 15 à 24 ans, on estime à plus de trente le nombre de femmes infectées pour dix hommes infectés. De nombreuses femmes, parmi celles qui se sont récemment infectées, l'ont été alors qu'elles vivent depuis des années une relation de couple stable. L'épidémie revêt des visages différents selon les régions en Afrique : elle continue de croître en Afrique australe, la région la plus atteinte du monde, dans laquelle près d'une femme enceinte sur trois est séropositive. L'Afrique de l'Est et la région des grands lacs ont vu la prévalence de l'infection diminuer dans plusieurs pays pour atteindre et se maintenir en Ouganda à 5-6 %. Les taux d'infections sont généralement plus bas en Afrique de l'Ouest que dans le reste du continent africain, et se maintiennent relativement stables. Les pays du Sahel sont les moins

affectés, le Burkina-Faso, la Côte-d'Ivoire et le Nigeria sont les plus touchés. L'épidémie est importante en Afrique centrale, en particulier au Cameroun, en République centrafricaine et au Gabon. La prévalence de l'infection est basse en Afrique du Nord et au Moyen-Orient.

L'Asie de l'Est est une des régions dans laquelle l'épidémie est maintenant la plus rapidement croissante. On y estime à 1,7 million le nombre de personnes infectées, un chiffre de 40 % plus élevé qu'en 2002. L'infection se répand rapidement en Chine, à partir de foyers épidémiques chez les usagers de drogues par voie intraveineuse. En Chine, comme en Inde, pays très peuplés exposés à « la deuxième vague épidémique », une prévalence même relativement faible dans la population, représente des nombres très importants de personnes infectées. En Inde, on estime à plus de 5 millions le nombre des personnes infectées, alors que la prévalence nationale est inférieure à 1 %. En Asie du Sud-est, l'épidémie reste hétérogène. Si la Thaïlande et certains États de l'Inde ont été atteints tôt dans l'histoire de l'épidémie, celle-ci est plus récente en Indonésie ou au Népal. D'autres pays de la région, tels que le Pakistan ou le Bangladesh, restent peu touchés.

L'Amérique latine et les Caraïbes comptent plus de 2 millions de personnes infectées. Les Caraïbes comptent la prévalence de l'infection la plus élevée de la région (2,3 %). L'épidémie s'est stabilisée sur le reste du continent latino-américain. Le Brésil a vu une diminution nette de l'incidence de nouvelles infections avec la mise en place, très tôt dans l'histoire de l'épidémie dans ce pays, de mesures de prévention, d'un accès facilité au test et de traitements antirétroviraux gratuits à large échelle.

L'Europe de l'Est et les républiques d'Asie centrale ont vu le nombre de cas estimés augmenter de plus de neuf fois en moins de dix ans pour atteindre 1,4 millions. Plus de 80 % des personnes infectées ont moins de 30 ans. Les bouleversements économiques et sociaux, intervenus dans la région, se sont accompagnés de nombres élevés de jeunes usagers de drogues injectables partageant les seringues. La transmission sexuelle de l'infection s'accroît en même temps, comme en témoigne le nombre croissant de femmes parmi les personnes nouvellement diagnostiquées comme étant séropositives en Russie et en Ukraine. L'épidémie dans cette région est encore débutante et pourrait être freinée si les interventions de prévention nécessaires étaient mises en place.

La pandémie du VIH/sida ruine les progrès dans le développement qu'accomplissaient de nombreux pays en matière de santé, d'espérance de vie, et d'avancées économiques et sociales. Ainsi, depuis 1999, l'espérance de vie a-t-elle décliné dans 38 pays du monde ; elle est maintenant de 34 ans en Zambie. Les pays les plus atteints perdent 1 à 2 % de leur croissance économique chaque année. L'impact de l'épidémie sur les familles et les communautés est dévastateur,

dès lors que les parents, les aînés des enfants, les membres de la famille qui sont la source des revenus, meurent. Les pays perdent une part importante de leur capital humain et se débattent pour accroître leurs budgets dévolus à la santé et aux services sociaux. L'appauvrissement des familles s'accroît avec les dépenses médicales auxquelles elles doivent faire face, et la diminution des ressources qu'elles consacrent à la nourriture ou aux frais de scolarité. Les enfants quittent l'école pour s'occuper des membres de la famille qui sont malades ou pour travailler pour subvenir aux besoins de la famille. Les filles et les femmes deviennent particulièrement exposées à l'infection, du fait des inégalités socio-économiques qui peuvent les contraindre à des relations sexuelles pour de l'argent. Le mariage et la vie en couple stable et fidèle ne protègent plus de l'infection, dans la mesure où, dans ces couples, de plus en plus de femmes s'infectent avec leur partenaire dont la séropositivité n'est pas connue. La crise suscitée par le nombre croissant des orphelins du sida revêt une particulière acuité. On estime actuellement à 12 millions le nombre d'orphelins du sida en Afrique subsaharienne, chiffre qui devrait atteindre 18 millions en 2010. Les orphelins sont exposés à la faim, la violence, l'exploitation et l'absence de scolarisation, ce qui accroît, en retour, leur vulnérabilité vis-à-vis du VIH.

Si le visage de l'épidémie s'est véritablement transformé dans les pays riches depuis l'avènement des trithérapies antirétrovirales, le nombre des nouvelles infections n'a pas diminué, et de nouveaux défis à la prévention et au traitement sont apparus dans les dernières années. On dénombre ainsi à 1 million le nombre des personnes infectées en Amérique du Nord et à 1,6 million le nombre de personnes infectées en Europe occidentale. En France, on estime à 100 000 le nombre des personnes séropositives et l'incidence de l'infection à 3 000 à 5 000 nouveaux cas par an. Les infections nouvellement diagnostiquées dans les pays riches concernent des populations vulnérables (migrants, minorité noire défavorisée aux États-Unis) et plus jeunes ; les nouveaux cas continuent de survenir en grande partie chez des homosexuels masculins dans un contexte de relâchement de la prévention et de « banalisation » de la maladie que l'on observe depuis le début des années 2000. Il ne survient pratiquement plus de nouvelles infections chez les usagers de drogue, témoignant de l'efficacité de la prévention qui repose sur les politiques de réduction des risques.

2 | L'histoire « naturelle » de la maladie

L'infection par le VIH peut se transmettre par trois voies :

- la voie sexuelle ;
- « verticalement » de la mère à l'enfant, dans les dernières semaines de la grossesse, pendant l'accouchement ou, en post-natal, au cours de l'allaitement ;

- et la voie sanguine par contact avec des matériels d'injection (partage de seringues chez les usagers de drogue) et la transfusion.

Aux plans clinique et physiopathologique, on distingue trois phases successives dans l'évolution de la maladie : la phase de primo-infection des trois premiers mois suivant le contact infectant, une phase dite de « latence clinique » d'une durée de dix ans en moyenne pendant laquelle les personnes infectées restent asymptomatiques malgré la diminution progressive du nombre des lymphocytes TCD4 dans le sang et les organes lymphoïdes, puis une troisième phase dite « phase avancée » de la maladie, caractérisée par un déficit immunitaire profond et la survenue d'infections opportunistes et/ou de tumeurs ou de complications neurologiques (phase dite de « sida avéré »). L'infection initiale est le fait d'une sous-population génétiquement restreinte des virus circulant de la personne contaminante. L'histoire naturelle de la maladie dépend ensuite de la dynamique dialectique qui s'établit entre la réplication virale et la réponse immunitaire de l'hôte. La phase de primo-infection se caractérise par une forte virémie plasmatique pendant les deux à trois premières semaines qui suivent le contact infectant, contemporaine de la dissémination virale dans le système lymphoïde systémique et muqueux, suivie d'une décroissance de la quantité de virus circulant liée à la réponse immunitaire de l'hôte. Cette dernière fait appel à l'immunité innée, à une réponse anticorps « neutralisante » étroitement spécifique des premières souches invasives du virus, et à une réponse immunitaire cellulaire spécifique TCD4 et TCD8, essentielle au contrôle précoce de la virémie. La clairance virale liée à cette réponse immunitaire précoce n'est cependant que partielle. Elle laisse place à une virémie résiduelle (ou de *set point* dont le taux est un indicateur pronostique de l'évolutivité spontanée ultérieure de l'infection). Les personnes infectées chez lesquelles la virémie au *set point* est basse auront une évolution plus lente de l'infection de dix ans ou plus, en l'absence de traitement. Les personnes dont la virémie résiduelle après la primo-infection est élevée verront une décroissance plus rapide du nombre des lymphocytes CD4 et une évolution spontanée plus rapide vers le déficit immunitaire. L'efficacité de la réponse immunitaire cellulaire précoce à contenir l'infection dépend de l'intensité de la réponse CD4 spécifique anti-VIH et de sa préservation relative alors que les lymphocytes TCD4, et singulièrement les lymphocytes TCD4 spécifiques anti-VIH, sont la cible première de l'infection virale et de la destruction induite par le virus alors que la réplication virale est intense dans les phases très précoces de l'infection.

Pendant la phase de latence clinique, une réplication virale à bas bruit persistera, en même temps que des mutants d'échappement s'accumuleront progressivement du fait de la pression de sélection que la réponse immunitaire anti-VIH exerce sur les variants viraux de l'hôte infecté. Pendant cette longue phase silencieuse au plan clinique ou marquée par des complications mineures, le nombre

des lymphocytes CD4 décroît progressivement du fait à la fois d'une destruction progressive des cellules par apoptose induite ou par cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante et cytotoxicité CD8-dépendante classe I-restreinte vis-à-vis de cellules infectées, et, d'autre part d'une incapacité relative à produire de nouveaux lymphocytes CD4 du fait de l'infection par le VIH de la moelle osseuse et du thymus. Le déficit fonctionnel cellulaire acquis, de mécanisme complexe, porte sur les cellules dendritiques, lymphocytes TC4 et TCD8. Au cours de cette phase de latence clinique, la réplication virale systémique et dans les organes lymphoïdes est réalimentée par la libération de nouveaux virus depuis des « réservoirs » cellulaires qui se sont constitués dès les premiers jours qui suivent l'infection. Le déficit immunitaire qui va en s'aggravant résulte à la fois de la réduction progressive du nombre des lymphocytes TCD4, associée à un déficit fonctionnel de ces cellules et à l'inadaptation progressive de la réponse immunitaire cellulaire spécifique aux mutants d'échappement. Ce déficit immunitaire expose au risque de co-infection, parfois précoce, par *M. tuberculosis* et la surinfection éventuelle par d'autres souches de VIH. La tuberculose apparaît de loin comme l'infection opportuniste la plus fréquente dans le monde en développement.

La phase tardive de la maladie se caractérise par un déficit immunitaire sévère, marqué, en particulier, par un nombre absolu des lymphocytes TCD4 circulants inférieur à 200/ μ L et le risque progressif de survenue d'infections opportunistes à pathogènes intracellulaires parasitaires (pneumocystose, toxoplasmoses), bactériennes (infection à mycobactéries atypiques) ou virales (cytomégalovirus, infections herpétiques, infections par les HPV), ou de tumeurs (en particulier de lymphomes non hodgkiniens, ou du sarcome de Kaposi). Le spectre des complications qui caractérisent le sida dépend largement du contexte de l'infection, de la région du monde où elle survient et de l'accès à un système de soins.

3 | Les défis auxquels confronte l'épidémie

L'épidémie confronte le monde à quatre grands défis pour les prochaines années : le défi de la prévention, celui du traitement, celui de l'accès aux soins pour tous ceux qui en ont besoin dans le monde, et celui de la recherche. Cette partie apportera dans chacun de ces domaines, une brève analyse des progrès accomplis, de la situation actuelle en France et dans le monde, et des principaux enjeux pour l'avenir.

3.1 Le défi de la prévention

L'épidémie continue de croître et de s'étendre et le nombre des personnes nouvellement infectées dans le monde chaque année (4,9 millions en 2004) dépasse

le nombre des décès (3,1 millions en 2004). La conjonction de cette dynamique de croissance de l'épidémie et de nombreux autres obstacles d'ordres très divers creusent progressivement l'écart qui existe entre ce qui est nécessaire et ce qui est disponible en matière de prévention. L'Onusida estimait en 2003 que moins d'une personne sur cinq dans le monde avait accès à une information de base sur la prévention et que seules 10 % des personnes infectées dans le monde connaissaient leur statut sérologique. Ainsi, en Asie du Sud-Est, 0,1 % de la population dans la tranche d'âge 15-49 ans a été testée et a pu avoir accès à un conseil en prévention ; moins de 5 % des femmes enceintes en Afrique au Sud du Sahara ont accès aux programmes de prévention de la transmission du virus de la mère à l'enfant, et 7,5 % seulement des usagers de drogue en Europe de l'Est ont accès à des programmes de prévention. On ne dispose, de surcroît, que de peu d'informations sur la qualité des programmes de prévention qui existent et sur l'impact des programmes mis en œuvre. Comment, en effet, mesurer des événements que l'on prévient et qui ne surviennent pas ?

Des succès importants de la prévention ont été observés dans certains groupes de population et/ou dans certains pays, ainsi chez les femmes en Ouganda, les homosexuels masculins dans les pays occidentaux, ou encore les usagers de drogue au Brésil. Ces stratégies n'ont cependant pas été mises en œuvre à une échelle qui permettrait d'avoir un impact sur l'incidence globale de l'infection dans le monde. On estime actuellement que la réalisation effective de programmes de prévention à grande échelle pourrait permettre de prévenir 29 millions (63 %) des 45 millions de nouvelles infections qui devraient survenir d'ici 2010. Les stratégies de prévention de l'infection par le VIH peuvent, par ailleurs, lorsqu'elles sont réalisées dans de bonnes conditions et à une échelle suffisante avoir un impact important dans d'autres domaines prioritaires pour les pays cibles tels que le contrôle des maladies sexuellement transmissibles ou la tuberculose, ou la lutte contre les discriminations, l'inégalité des sexes, l'usage de drogues, la promotion de l'éducation, et l'amélioration des systèmes de santé.

La mise à disposition des traitements antirétroviraux à large échelle soulève de nouveaux défis pour la prévention. Prévention et traitement ont longtemps été opposés dans l'esprit de nombreux politiques, en partie sur la base de considérations erronées sur leurs rapports « coût-efficacité » relatifs. À l'évidence, cependant, prévention et traitement doivent être considérés comme complémentaires et être appréhendés ensemble dans les stratégies mises en œuvre en réponse à l'épidémie. La possibilité d'accéder au traitement incite en effet au test de dépistage, comme cela a été montré, en particulier, dans le cas des femmes enceintes en Côte-d'Ivoire, ou, dans la population générale, au Brésil. Ce sont précisément dans les pays qui se sont engagés le plus tôt dans des politiques d'accès aux traitements du sida, que la prévention a été la plus efficace pour réduire (Thaïlande, Brésil, Ouganda), ou maintenir à des niveaux relativement bas (Sénégal), la prévalence de l'infection VIH dans la population générale.

Les perspectives de développement d'un vaccin préventif à court terme demeurent très faibles. La recherche sur les microbicides ou sur la prévention médicamenteuse par les antirétroviraux de la transmission sexuelle du VIH suscite des espoirs mais n'a pas encore apporté de résultats transposables en santé publique. L'intensification des efforts de prévention apparaît donc plus que jamais comme une priorité essentielle. Les interventions de prévention, dont l'efficacité a été prouvée, ne sont pas menées à l'échelle imposée par la situation épidémique. L'infection par le VIH et la santé reproductive partagent de nombreux facteurs de risque, parmi lesquels les inégalités ayant trait au genre, la pauvreté et la marginalisation des groupes vulnérables de population. Menée à large échelle, la prévention du VIH pourrait avoir un impact important sur le contrôle des maladies sexuellement transmissibles et la tuberculose, les inégalités hommes-femmes, l'éducation, et les systèmes de santé.

3.2 Le défi du traitement

La mise à disposition des antiprotéases et des triples combinaisons d'antirétroviraux en 1996 a radicalement modifié l'évolution et l'impact du sida dans les pays industrialisés. Entre 1995 et 1997, la mortalité et la morbidité liées à l'infection par le VIH ont diminué de plus de 85 % aux États-Unis et en Europe, et la demande d'hospitalisation a décliné dans les mêmes proportions.

Une vingtaine de médicaments antirétroviraux sont actuellement disponibles sur le marché appartenant à quatre grandes classes : les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (parmi lesquels la Zidovudine (AZT), la Lamivudine (3TC), la Didanosine (ddI) et le Tenofovir) ; les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, Efavirenz et Nevirapine ; les inhibiteurs de la protéase du VIH (parmi lesquels l'Indinavir, le Ritonavir, le Nelfinavir, le Saquinavir, l'Amprénavir et l'Atazanavir) ; enfin, les inhibiteurs de l'entrée du virus dans les cellules cibles, dont l'inhibiteur de fusion T-20 est le premier représentant. Combinés en trithérapies ou tétrathérapies, ces médicaments ont largement prouvé leur efficacité à inhiber la réplication du VIH, induire une restauration immunitaire et améliorer significativement le bien-être et l'évolution clinique des personnes traitées. Un nombre relativement important de nouveaux médicaments est en cours d'essais, parmi lesquels de nouveaux inhibiteurs d'entrée bloqueurs du corécepteur CCR5 sont maintenant en phase III de développement.

Le premier essai contrôlé de trithérapie réalisé à la fin de l'année 1995, associant Indinavir, AZT et 3TC, avait clairement démontré que l'association de trois médicaments antirétroviraux appartenant à deux classes différentes, permettait d'abaisser la quantité d'ARN du VIH circulant (« charge virale ») au-dessous du seuil de détection de la mesure, chez près de 95 % des personnes traitées.

On apprenait dans les mois suivants que la trithérapie antirétrovirale inversait le cours du déficit immunitaire de la maladie, en permettant une croissance progressive du nombre des lymphocytes TCD4 et la restauration des réponses immunitaires spécifiques contre les pathogènes opportunistes tels que le cytomégalovirus ou les mycobactéries. Ainsi, le traitement permet-il aux patients en déficit immunitaire important d'éviter le risque de la survenue des infections opportunistes et d'arrêter les traitements prophylactiques qu'ils suivaient vis-à-vis de ces infections. L'amélioration de l'état clinique suit celle du statut immunitaire. Ces données ont été retrouvées dans toutes les régions du monde. Néanmoins, une mortalité de 10 % environ dans les trois premiers mois du traitement a été observée dans les pays en développement lorsque les antirétroviraux ont été prescrits tardivement dans la maladie à des patients en déficit immunitaire sévère.

Si le traitement antirétroviral a permis de modifier le cours de l'infection par le VIH et de transformer la maladie en une infection chronique « contrôlable » par le traitement, les années qui ont suivi l'introduction des traitements à large échelle ont également permis d'en voir les limites. Ainsi, si les combinaisons antirétrovirales diminuent de façon importante la réplication du VIH, elles ne permettent pas l'éradication du virus, avec deux conséquences : la nécessité, dans l'état actuel de nos connaissances de poursuivre le traitement sans interruption, et le risque de survenue, à terme, de mutations de résistance virales aux médicaments du fait de la persistance de la réplication virale, même faible, en présence d'une pression de sélection médicamenteuse. On connaît maintenant les facteurs de risque de survenue des résistances, parmi lesquels l'observance et l'efficacité insuffisantes des traitements sont particulièrement importantes et susceptibles, pourtant, d'être prévenues par un soutien apporté aux patients et une bonne adaptation des prescriptions à la situation clinique et à la tolérance des médicaments des personnes traitées. La survenue de résistances virales à un médicament ou à plusieurs médicaments au sein d'une même classe, est associée à des mutations dans le génome viral que détectent dorénavant des études génétiques virales facilement accessibles dans les laboratoires hospitaliers des pays développés mais encore peu fréquentes dans les laboratoires des pays en développement. Les études de « cohortes » de patients traités montrent qu'en France, par exemple, cinq ans après l'introduction des trithérapies, 55 % des malades présentaient au moins une mutation de résistance à un médicament antirétroviral, et 5 % environ des patients étaient devenus résistants à tous les médicaments disponibles. La survenue de résistance, impliquant le changement d'un traitement de « première intention » vers un traitement de « deuxième ligne » ou de « troisième ligne » représente une préoccupation et une complexité croissantes du traitement de l'infection VIH.

Les traitements antirétroviraux soulèvent également le problème de leur tolérance en termes de contraintes de prises (certains traitements impliquent la

prise de nombreux comprimés chaque jour, en prises fractionnées) et d'effets secondaires. Les traitements antirétroviraux sont, en effets associés à la survenue de modifications de la morphologie corporelle et de complications métaboliques dont les mécanismes et les facteurs de prédisposition génétique restent mal compris. Les lipodystrophies sont caractérisées par des modifications de la répartition des graisses corporelles, associant à des degrés divers une lipodystrophie (ainsi le creusement des joues du visage) et une hypertrophie graisseuse, en particulier abdominale. Les troubles métaboliques associent une élévation du cholestérol sanguin, une diminution du rapport cholestérol total/cholestérol HDL, un syndrome de résistance à l'insuline et une hypertriglycéridémie. L'impact clinique à long terme de ces anomalies métaboliques induites est incertain, en particulier pour ce qui concerne l'augmentation du risque cardio-vasculaire. Parmi les autres complications des antirétroviraux figurent les neuropathies, les atteintes musculaires et hépatiques liées à la toxicité mitochondriale des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, des atteintes hépatiques, hémato-logiques, neurologiques ou encore la survenue d'allergies.

Ainsi, demeure-t-il un certain nombre d'incertitudes sur les stratégies de traitement antirétroviral, portant sur le moment optimal du début du traitement, la meilleure séquence d'utilisation des différentes classes d'antirétroviraux, la définition « virologique » en termes de « charge virale » circulante ou « immunologique », des échecs de traitement qui devraient appeler à un changement thérapeutique, ou encore sur l'indication optimale et l'utilisation, pour guider les changements de traitement, des tests génotypiques de résistance.

À côté des traitements antirétroviraux, la recherche thérapeutique concentre actuellement ses efforts sur l'immunothérapie. L'objectif en est de renforcer de façon non spécifique ou spécifique les défenses immunitaires de l'hôte contre le VIH, en complémentarité de l'action inhibitrice sur la réplication virale des traitements antirétroviraux. L'administration d'interleukine 2 (IL-2) a été démontrée comme pouvant augmenter significativement le nombre des lymphocytes TCD4 chez les personnes sous un traitement antirétroviral efficace. Une autre interleukine trophique pour les lymphocytes T, l'IL-7, est en cours d'essais cliniques. Les vaccins thérapeutiques visant à stimuler électivement les réponses TCD4 et TC8 anti-VIH, relèvent également encore du domaine de la recherche, mais devraient déjà faire prochainement l'objet d'essais de phase III.

La question du traitement de l'infection par le VIH ne peut exclure celle des co-infections fréquentes par les virus des hépatites, maintenant devenues source de morbidité et de mortalité importante chez les personnes traitées. Les dernières années ont vu des progrès importants réalisés dans l'optimisation des protocoles de traitement par l'interféron alpha et la ribavirine de la co-infection par le VHC, et l'introduction de nouveaux médicaments antiviraux capables d'agir à la fois sur le VIH et le VHB.

Enfin, dans de nombreuses régions du monde, la co-infection par le bacille de la tuberculose (première cause d'infection opportuniste dans les pays en développement), soulève des questions difficiles d'ordre diagnostique, thérapeutique et logistique : comment établir un diagnostic précoce de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH et, inversement, inscrire la pratique du test VIH dans les soins aux personnes tuberculeuses ? Comment traiter des patients, souvent vus pour la première fois, à des stades tardifs de l'infection VIH, en sachant qu'un traitement antirétroviral retardé risquerait de laisser évoluer le déficit immunitaire et laisser émerger une autre infection opportuniste, et, qu'à l'inverse, l'institution trop précoce d'un traitement antirétroviral associé au traitement de la tuberculose expose au risque d'une complication sévère appelée « syndrome de reconstitution immunitaire » ? On estime, en 2005, qu'un tiers des porteurs du VIH/sida dans le monde sont également infectés par *Mycobacterium tuberculosis*, et que la tuberculose est responsable de près d'un tiers des décès mondiaux dus au sida. Dans les vingt dernières années, les taux annuels de déclaration des cas de tuberculose ont quadruplé, essentiellement à cause de l'épidémie du sida.

3.3 Le défi de l'accès aux soins dans le monde en développement

En 2003, l'Organisation mondiale de la santé appelait à une mobilisation nouvelle avec l'objectif de traiter trois millions de personnes par les antirétroviraux dans le monde en développement (soit 50 % du nombre des personnes estimées avoir besoin d'un traitement) avant la fin de l'année 2005. L'objectif ne sera malheureusement pas atteint et les 1,5 ou 1,8 millions de personnes qui recevront un traitement à cette date ne représenteront que 15 à 20 % de la couverture des besoins, avec une répartition de l'accès au traitement très inégale d'une région à l'autre, et d'un pays à l'autre au sein d'une même région.

Les progrès dans l'accès à la prévention et aux traitements ont néanmoins été considérables dans les cinq dernières années. Ces progrès tiennent aux données apportées par la recherche démontrant la faisabilité et le bien-fondé de l'administration des traitements antirétroviraux à large échelle dans le contexte des pays pauvres, à la mobilisation politique des pays concernés et à celle de la communauté internationale permettant l'accès à des fonds spécifiques importants multilatéraux et bilatéraux dédiés à la lutte contre le sida.

L'effort de recherche dans les pays en développement aura été multidisciplinaire : recherches sociologiques et anthropologiques sur les liens entre la maladie et sa perception sociale et sur l'impact de l'introduction des traitements sur la prévention, essais thérapeutiques de combinaisons de prises simplifiées de

médicaments antirétroviraux, essais thérapeutiques de prévention de la transmission du virus de la mère à l'enfant, suivi de « cohortes » de patients traités, pour évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements dans les contextes des pays pauvres, recherches en économie de la santé sur les déterminants et la dynamique des prix des médicaments et le rapport coût-efficacité des traitements pour les pays en développement. Ces recherches ont apporté les bases scientifiques à l'argumentaire politique en faveur de l'accès au traitement et à l'argumentaire refusant la séparation artificielle, et longtemps prônée par certains, de la prévention et du traitement.

Le financement de la prévention et du traitement du sida a considérablement évolué avec la création, après l'Assemblée générale extraordinaire sur le sida des Nations unies en 2001 et les sommets du G8 d'Okinawa et de Gênes, du Fonds mondial de lutte contre le sida, le paludisme et la tuberculose. En juin 2005, ce Fonds multilatéral aura déjà engagé plus de trois milliards de dollars en financement de programmes dans 130 pays du monde, 60 % des crédits allant au financement de la lutte contre le sida, et 60 % environ allant au financement de programmes en Afrique. En deux ans, le Fonds est également devenu la principale source de financement du traitement de la tuberculose dans le monde. À côté du Fonds mondial, d'autres financements importants sont apparus, en particulier les programmes de la Banque mondiale dédiés au sida, et l'initiative bilatérale américaine appelée « Pefar ». Ces programmes ont accru de façon très significative l'accès au traitement dans les pays en développement en permettant en moins de deux ans, à près de 700 000 nouveaux malades de recevoir des traitements antirétroviraux. Si la recherche de financements pérennes pour ces programmes demeure une préoccupation importante sur l'agenda international, d'autres difficultés apparaissent qui freinent le « passage à l'échelle » dans le monde en développement, en particulier l'insuffisance des ressources humaines, et les problèmes liés au coût et à l'approvisionnement en médicaments.

Les prix de médicaments antirétroviraux pour les pays en développement ont diminué une première fois de près de 50 % en 2000, avec l'initiative appelée « Access » de l'Onusida et des grandes firmes pharmaceutiques productrices d'antirétroviraux, à la veille de la Conférence internationale sur le sida de Durban. Mais c'est surtout la compétition générique venue en particulier du Brésil et de l'Inde qui a permis l'accès à des prix réduits de 90 % par rapport aux prix des médicaments dans le « Nord », que nous connaissons actuellement. Une trithérapie de première intention est ainsi accessible à environ 150 à 300 dollars/patient/an dans la plupart de pays en développement aujourd'hui, pour un coût de ce traitement d'environ 10 000 à 12 000 dollars dans les pays industrialisés. Il demeure cependant que l'accès aux médicaments génériques à faible prix n'est possible que pour un nombre limité de médicaments et de combinaisons de médicaments (*fixed dose combinations*, particulièrement adaptées

aux traitements de première intention). Par ailleurs se pose de façon aiguë, notamment pour les cohortes de patients traités les plus anciennes (au Brésil), le problème de l'accès aux traitements coûteux de deuxième ou de troisième ligne (de 3 000 à 6 000 dollars/patient/an) qui se heurte aux limites de la production de génériques qu'imposent les règles de l'Organisation mondiale du commerce même revue dans le cadre de la déclaration de Doha, ou la pratique d'accords bilatéraux que certains pays riches signent avec des pays en développement et qui imposent des exclusivités d'achat de médicaments (accords dits « TRIPS + »).

La prévention de la transmission du virus de la mère à l'enfant (PTME) est l'un des domaines thérapeutiques (et préventifs) qui a vu, dans les cinq dernières années, des progrès importants avec la simplification des protocoles thérapeutiques (par exemple avec la Nevirapine en une prise), ou l'amélioration de leur efficacité en termes de prévention d'infection chez l'enfant ou de survenue de résistance chez la mère brièvement exposée aux antirétroviraux (bithérapies Nevirapine-Zidovudine ou Lamivudine). Il reste que ces interventions pourtant démontrées comme étant coût-efficaces, même dans le contexte des pays économiquement les moins avancés, sont loin d'être réalisées à l'échelle à laquelle elles pourraient l'être. Ainsi, moins de 10 % seulement des femmes enceintes en Afrique subsaharienne ont-elles accès à la PTME à ce jour. Les soins de l'enfant, le traitement antirétroviral chez l'enfant infecté, ne sont réalisés actuellement que dans des sites pilotes.

3.4 Le défi de la recherche

En vingt-cinq ans d'efforts internationaux, la recherche a permis de modifier le visage de la maladie, depuis l'identification du VIH en 1983 à l'Institut Pasteur, jusqu'à l'élaboration des derniers médicaments inhibiteurs de fusion. Elle a apporté l'espoir aux populations. Elle a su être multidisciplinaire et couvrir l'ensemble des champs concernés, des sciences biologiques fondamentales à la recherche « opérationnelle » évaluant l'efficacité des interventions de soins sur le terrain dans les pays en développement. Quatre grands champs prioritaires se dessinent en 2005 :

1. la recherche physiopathologique, essentielle pour décrypter les mécanismes moléculaires encore insuffisamment compris du déficit immunitaire lié à l'infection par le VIH ;
2. la recherche thérapeutique, pour identifier de nouvelles cibles cellulaires et virales pour les médicaments, et mettre au point des médicaments antiviraux plus simples à prendre, mieux tolérés, efficaces sur des virus sauvages et résistants, et de nouvelles stratégies (par exemple l'immunothérapie) visant à l'éradication virale ;

3. la recherche « opérationnelle » multidisciplinaire pour définir les meilleures stratégies de prévention et de soins dans les contextes des pays pauvres ;
4. la recherche sur le vaccin préventif. Celle-ci se heurte à des défis considérables, avant tout d'ordre scientifique, exigeant une mise en commun des efforts dans une véritable « *Global HIV Vaccine Enterprise* » sur le modèle de ce qu'avait été le regroupement des chercheurs autour de la caractérisation du génome humain dans les années 1990. Dans l'état actuel des connaissances, il est possible qu'un vaccin d'efficacité partielle, qui ne protège pas de l'infection mais en atténue le cours évolutif, soit mis au point dans un premier temps. Il s'agirait d'un nouveau concept vaccinal, le vaccin se plaçant dès lors comme l'une des interventions possibles dans l'arsenal des interventions de prévention, plutôt que comme un instrument de prévention radicale et d'éradication à terme de la maladie.

4 | Le sida et la place de la santé dans le développement

La santé n'est apparue que tardivement comme un champ nécessaire d'investissement pour le développement. L'épidémie du VIH/sida a joué un rôle considérable dans le changement de concept sur les liens entre santé et développement survenu dans les vingt dernières années. Dans les années 1980-1990, la poussée démographique, l'urbanisation, la crise économique, les maladies infectieuses et, en particulier, l'impact croissant du sida, contribuent à une forte dégradation sanitaire dans les pays du Sud. Trop portée sur la politique hospitalière, l'offre de soins se révèle inadaptée aux besoins des populations. Face aux contraintes liées aux politiques d'ajustement structurel, le secteur de la santé reste le laissé-pour-compte des priorités gouvernementales. Les années 1990 voient progressivement le secteur de la santé sortir de son isolement technique pour être intégré dans une vision systémique du développement fondée sur l'interdépendance des secteurs d'intervention (eau, droit, éducation, gouvernance). À la fin des années 1990, les débats autour de la relation entre pauvreté et inégalité renforcent davantage l'intégration de la santé dans les politiques de développement. Les années 2000, avec la prise de conscience tardive de l'étendue et de l'impact de l'épidémie, constituent un nouveau point de changement avec l'intégration de la lutte contre les trois maladies, dont le sida, pour la première fois, à l'agenda du G8 d'Okinawa, et la tenue d'une Assemblée générale extraordinaire des Nations unies sur le thème du sida (juin 2001). La montée en puissance du thème de la santé sous la pression du sida, aura ainsi replacé la santé au cœur de l'agenda politique de la lutte contre la pauvreté et du développement (Objectifs du Millénaire). Elle aura également suscité une nouvelle gouvernance de la santé, plus ouverte, qui mobilise les Nations unies,

les acteurs bilatéraux, les médecins et les chercheurs, les ONG, les partenariats public-privé et les représentants des malades. Dans le contexte d'un monde globalisé, la question de l'accès aux médicaments est devenue un enjeu politique de premier plan.

Références bibliographiques

Onusida et Organisation mondiale de la santé, décembre 2004. Le point sur l'épidémie des sida.

Cohen D. (2002). *Human capital and the HIV epidemic in subsaharian Africa*, ilo.

Cohen D. (2002). The impact of HIV/AIDS on human ressources in the Malawi public sector. *Lilongwe UNDP*.

UNAIDS and WHO (2005). Progress on global access to HIV antiretroviral therapy : an update on « 3X5 ».

Delfraissy JF. (2004). *Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH, recommandations du groupe d'experts*. Ed. Flammarion médecine/sciences.

Bartlett JG., Gallant JE. (2004). *Medical management of HIV infection*. Johns Upkins Medicine and Health Publishing Business Group.

ANRS (2004). *L'initiative sénégalaise d'accès aux médicaments antirétroviraux*. Collection Sciences sociales et sida.

DFID (2005). Rapport de la commission pour l'Afrique, Grande-Bretagne.

Fauci AS. (1999). The Aids epidemice : considerations for the 21st century. *N Eng J Med*, **341** : 1046 1050.

Nabel GJ. (2001). Challenges and opportunities for development of an aids vaccine. *Nature*, **410** : 1002-1007.