

## Chapitre 7. Le coup de tonnerre du sida

Il a été avancé que chaque époque de l'histoire de l'Occident était associée à une maladie épidémique. La lèpre est le « *fatum* » de l'Antiquité. La peste est la punition collective de Dieu au Moyen âge. La syphilis est le mal de la Renaissance, l'œuvre des voyageurs et du libertinage. La tuberculose est le mal de vivre de la révolution industrielle. Comme la peste, le sida qui apparut à la fin du XX<sup>e</sup> siècle sera la maladie du troisième millénaire, décimant riches et pauvres sans distinction. Son émergence semble avoir ravivé dans l'esprit de certains le courant de pensée mésopotamien qui identifie la maladie à une punition divine pour des péchés connus ou supposés. L'histoire du sida trouve en fait ses racines au début du XX<sup>e</sup> siècle : un virus d'oiseau, une enzyme hérétique, et une maladie nouvelle.

### Les premiers rétrovirus

Le début du XX<sup>e</sup> siècle vit donc la découverte capitale d'un virus à l'origine d'un processus cancéreux. En 1909, Peyton Rous (1879-1970), un jeune médecin de 30 ans décida de s'engager dans une recherche sur le cancer au *Rockefeller Institute for Medical Research* de New York, alors dirigé par Simon Flexner (1863-1946). Il avait été formé à la prestigieuse *John Hopkins University and Medical School* de Baltimore et s'était tourné vers l'anatomie pathologique, discipline pour laquelle il acquerra une solide formation en Allemagne. Un jour, il observa une volumineuse tumeur dans le thorax d'un poulet *Plymouth Rock*. Il diagnostiqua à l'examen de la biopsie un cancer particulier appelé « sarcome fusocellulaire » du fait de la présence de cellules en forme de fuseau et décida d'inoculer des fragments de cette tumeur à de jeunes poulets de même race. Il réussit ainsi à transmettre la tumeur de multiples fois de poulet à poulet. Il réussit également à transmettre le cancer à des poulets de races différentes. Il observa aussi qu'après plusieurs passages, la tumeur devenait plus envahissante et déclenchait des métastases aux poumons, au cœur et au foie. Dès cette époque dans ce même Institut, Alexis Carrel (1873-1945) et M. J. Burrows réussirent à cultiver *in vitro* les cellules de ce sarcome, une des toutes premières tumeurs mise en culture cellulaire. L'année suivante, Rous transmit la tumeur au poulet par inoculation d'un « ultrafiltrat » de tissu cancéreux sans cellules cancéreuses vivantes, montrant ainsi l'origine virale de cette tumeur. Indépendamment en 1908, les chercheurs danois Wilhelm Ellermann et Oluf Bang avaient déjà constaté que la leucémie de la poule appelée aujourd'hui érythroblastose aviaire était infectieuse et transmissible par l'injection d'un jus filtré de broyat de cellules tumorales. Cette leucémie était donc aussi due à un virus. Rous décrivit d'autres sarcomes du poulet transmissibles par des filtrats et put greffer des cellules cancéreuses sur les tissus embryonnaires de poulet. Il fut surtout le premier dès 1911 à isoler et cultiver ces virus par inoculation des filtrats tumoraux sur ces mêmes tissus embryonnaires. Ces observations capitales furent classées pendant des décennies parmi les « curiosités », ignorées ou même méprisées par les cancérologues de l'époque.



**Figure 1. Peyton Rous (1879-1970) découvre le caractère transmissible de certaines tumeurs des oiseaux. Prix Nobel 1966.**

© The Nobel Foundation.

Ce que Rous ni les autres ne savaient, c'est qu'ils avaient découvert les premiers représentants de la très vaste famille des rétrovirus, l'un s'appellera *avian leukemia virus*, l'autre *Rous sarcoma virus* (RSV). Par la suite, on isolera de nombreux autres rétrovirus chez l'animal, tels que le virus découvert par John Bittner en 1936 responsable du cancer de la mamelle chez la souris, et de nombreux virus des leucémies chez les mammifères, notamment le virus de la leucémie de la souris découvert en 1951 par le biologiste new-yorkais Ludwik Gross qui put transmettre la maladie à des animaux nouveau-nés, les virus de Maloney, de Friend, de Rauscher, de Graffi... Les rétrovirus sont des petits virus constitués d'ARN, dont l'étude permettra des découvertes majeures, comme celles de la transcriptase reverse, des oncogènes et des anti-oncogènes. De plus, l'un de ces virus est responsable du sida.

Sans se décourager, Rous travailla toute sa vie sur ces virus dits oncogènes. En 1933, un éminent virologue Richard E. Shope (1902-1966) travaillant à Princeton (New Jersey), identifia chez un lapin sauvage nord-américain (*Oryctolagus*) une tumeur bénigne cutanée (papillome), transmissible à d'autres lapins sauvages par un ultrafiltrat sans cellules : c'était la découverte du premier virus oncogène chez un mammifère. Après des passages itératifs chez le lapin domestique, certains animaux présentaient une tumeur, cette fois maligne et envahissante, après 6 mois d'incubation. Peyton Rous travaillera pendant près de 20 ans sur cette tumeur, montrant qu'en dehors des virus, d'autres facteurs notamment chimiques concouraient à produire des tumeurs malignes. Nous savons aujourd'hui que ces tumeurs du lapin sont dues à des papillomavirus, une famille de virus cancérogènes pour l'homme et de

nombreux animaux. Peyton Rous reçut tardivement en 1966 le prix Nobel de médecine pour ses travaux montrant un rôle des virus dans la cancérogenèse.

## L'enzyme hérétique

Le virus de Rous allait devenir un outil de recherche pour de nombreux laboratoires. C'est à partir du virus de Rous que fut découverte la transcriptase reverse. Dans les années 1950, le virologue américain Renato Dulbecco (né en 1914) qui travaillait au *California Institute of Technology (Caltech)* à Pasadena (Californie) s'intéressa aux virus oncogènes, tels que le virus du polyome de la souris et le virus SV40 du singe. Il accueillit dans son laboratoire un jeune étudiant Howard Temin (1934-1994), âgé de 25 ans, qui préparait son *PhD* (thèse de sciences) sur une souche de virus du sarcome de Rous (dite RSV18), sous la direction d'un étudiant post-doctorant Harry Rubin. Temin présenta sa thèse en 1959 puis poursuivit ses travaux sur l'oncogénèse virale à partir de 1960 à l'université de Madison (Wisconsin).

Dès son arrivée à Madison, Temin s'aperçut que l'actinomycine D, un composé chimique inhibant la réplication des virus à ADN, empêchait aussi la croissance du virus du sarcome de Rous, ce qui était très surprenant car il s'agissait d'un virus à ARN. Plutôt que de jeter ces résultats en les mettant sur le compte d'artefacts, Temin fit l'hypothèse que le cycle de multiplication du virus impliquait une étape utilisant l'ADN, étape alors sensible à l'actinomycine D. En 1964, il proposa un modèle de réplication de ce virus comprenant une phase pendant laquelle le virus était transformé en ADN et s'intégrait dans les chromosomes de la cellule infectée sous la forme d'un « provirus » comme dans le phénomène de lysogénie des bactéries infectées par des bactériophages. À partir de là, le virus intégré était transmis aux cellules filles lors de la division cellulaire et pouvait être produit de façon intermittente par lecture de la copie insérée dans le chromosome cellulaire. Temin postula dans son modèle qu'il devait exister une enzyme capable de transformer l'ARN en ADN. Ce modèle qui s'avéra exact impliquait la synthèse d'une molécule d'ADN à partir d'une molécule d'ARN ! Ceci allait à l'encontre du dogme central de la biologie moléculaire où l'ARN est synthétisé à partir de l'ADN puis « traduit » en protéines. En 1970, Temin mit en évidence une enzyme capable d'une telle activité, la transcriptase reverse<sup>1</sup> du virus du sarcome de Rous. David Baltimore (né en 1938), un virologue spécialiste des polymérase cellulaires et virales travaillant au *Salk Institute* de La Jolla (Californie), découvrit indépendamment cette même enzyme sur un autre rétrovirus, le virus de la leucémie murine de Rauscher. Cette découverte fut publiée conjointement dans l'édition du journal *Nature* du 27 juin 1970. Aujourd'hui, on sait que le phénomène de rétro-transcription de l'ARN (synthèse d'ADN à partir de l'ARN) est universel dans le monde vivant. Par ce mécanisme, les rétrovirus s'intègrent définitivement dans le génome des cellules infectées et peuvent ainsi être transmis à la descendance de ces cellules. En 1975, Howard Temin et David Baltimore reçurent avec Renato Dulbecco le prix Nobel de médecine pour leur contribution à la connaissance des virus oncogènes.

<sup>1</sup> Temin découvrit par la suite que la transcriptase reverse est constituée de deux sous-unités structurales  $\alpha$  et  $\beta$  et présente en fait trois activités enzymatiques, une activité ADN-polymérase synthétisant à partir de l'ARN viral des molécules hybrides ARN-ADN, une activité ribonucléase détruisant l'ARN des hybrides, une activité ADN-polymérase reconnaissant l'ADN simple brin (monocaténaire) ainsi libéré et synthétisant de l'ADN double brin (bicaténaire) ou provirus. Une autre enzyme, une ADN-endo-nucléase requise pour l'intégration du provirus dans le chromosome cellulaire, fut découverte par la suite.



Figure 2. Les découvreurs de la transcriptase reverse des virus oncogènes par Howard Martin Temin (1934-1994), David Baltimore (né en 1938) et Renato Dulbecco (né en 1914), prix Nobel 1975 (de gauche à droite).

© The Nobel Foundation.

La transformation maligne des cellules infectées était donc probablement liée à l'intégration des virus dans le génome des cellules, mais le mécanisme moléculaire de la cancérogenèse restait inconnu. L'année 1976 fut riche de découvertes. À San Francisco, Dominique Stéhelin, un chercheur français du CNRS, découvrit, en collaboration avec Harold Varmus et Michael Bishop, le premier gène viral responsable de la transformation de cellules saines en cellules cancéreuses. Ce gène « *v-src* », présent dans le génome du virus du sarcome de Rous fut appelé « oncogène » du fait de sa capacité de cancériser les cellules dans laquelle il est exprimé. Cependant, Stéhelin fut extrêmement surpris de découvrir la présence d'un gène très similaire dans le génome des cellules saines de poulet. Les chromosomes des cellules normales de poulet possédaient donc en dehors de toute infection par le virus du sarcome de Rous des séquences nucléotidiques apparentées à un oncogène viral<sup>2</sup>. Le premier « oncogène cellulaire » appelé « *c-src* » était découvert, ouvrant une voie nouvelle vers la compréhension des mécanismes d'interactions complexes entre virus et cellules. De fait, on s'aperçut rapidement de l'existence de gènes homologues du gène *c-src* (désignés « proto-oncogènes ») dans les chromosomes de toutes espèces vivantes, depuis les vers, les mouches jusqu'aux mammifères et à l'homme<sup>3</sup>. En 1989, le prix Nobel de médecine et de physiologie a récompensé Michael Bishop et Harold Varmus pour leur découverte de « l'origine cellulaire des oncogènes viraux », oubliant Dominique Stéhelin.

<sup>2</sup> Stéhelin, Varmus et Bishop montrèrent que le provirus portant *v-src* était intégré au voisinage du gène *c-src*, induisant ainsi l'expression de *c-src* normalement silencieux et par voie de conséquence la transformation maligne des cellules infectées par le virus. L'oncogène viral *v-src* qui provoquait le cancer aurait donc été emprunté par les rétrovirus au patrimoine génétique des cellules infectées et aurait ensuite dérivé lors de sa propagation chez les virus.

<sup>3</sup> Cette forte conservation dans le monde vivant a une signification : ces oncogènes jouent un rôle essentiel au maintien de la vie des cellules saines. Ces « proto-oncogènes » sont responsables d'importantes fonctions, notamment le contrôle de la synthèse de facteurs stimulant la croissance, la multiplication et la différenciation cellulaire. Ces gènes essentiels peuvent donc être « dérégulés » par l'intégration d'un virus ou par l'effet de facteurs physiques (radiations ionisantes) ou chimiques (carcinogènes divers). Le cancer apparaît quand ces gènes sont trop « actifs » entraînant la multiplication incontrôlée des cellules. La protéine « cancérogène » provenant du gène *v-src* est peu différente de la protéine normale provenant du gène *c-src*, mais elle est beaucoup plus active et induit la rapide apparition de cellules cancéreuses. En 1983, on découvrit les anti-oncogènes, des gènes « suppresseurs » du cancer.



Figure 3. J. Michael Bishop (né en 1936) et Harold E. Varmus (né en 1939), prix Nobel 1989, découvreurs des oncogènes cellulaires avec le Français Dominique Stéhelin.  
© The Nobel Foundation.

### Les maladies virales d'évolution lente



Figure 4. L'islandais Björn Sigurdsson (1913-1959), découvreur des maladies virales d'évolution lente.

Le médecin islandais Björn Sigurdsson (1913-1959) après un séjour au *Rockefeller Institute* de Princeton (New Jersey), où il avait travaillé avec les illustres virologues Wendell M. Stanley et Richard E. Shope, décida de se spécialiser en virologie. En 1943, il contribua à créer en Islande un nouvel institut de pathologie expérimentale à Keldur près de Reykjavik, dont il sera directeur et où il effectuera toute sa carrière. Travaillant notamment sur les maladies des moutons et des chèvres, Sigurdsson introduisit en 1954 le concept de « maladies virales d'évolution lente », regroupant dans une nouvelle catégorie des infections transmissibles à incubation longue (plusieurs mois ou années) et à évolution lente et inexorable vers la mort. Il classa ainsi des maladies pulmonaires, et surtout des maladies neurologiques détruisant très lentement le cerveau (encéphalite), telles que la tremblante du mouton (*scrapie* en anglais et *rida* en islandais) et le *visna* (« fatigue » en islandais). Le *visna* était apparu en 1933 en Islande, importé par des moutons venant d'Allemagne. Une grande partie du cheptel ovin fut décimé par une épidémie d'abord insidieuse et tardivement reconnue en 1939, forçant à l'abattage systématique des troupeaux infectés. La tremblante existait à l'état endémique en Islande. Sigurdsson observa que les lésions cérébrales observées au cours de ces deux maladies étaient très différentes. Le *visna* ressemble à une maladie humaine chronique, la sclérose en plaques, associant une destruction des gaines de myéline qui protègent les nerfs, altérant leur fonctionnalité, à une forte inflammation des méninges et du tissu cérébral. En revanche, la tremblante entraînait une destruction des neurones du cerveau sans aucune inflammation du cerveau<sup>4</sup>. Sigurdsson réussit à transmettre expérimentalement le *visna* de mouton à mouton. L'année de sa mort prématurée en 1959, Sigurdsson parvint à isoler en culture cellulaire et à caractériser le virus responsable de cette maladie. C'est un rétrovirus particulier, sans pouvoir cancéreux, un « lentivirus » apparenté au virus du sida.

## L'émergence d'une maladie inconnue

Un des tout premiers signes de l'épidémie de sida au cours de l'année 1980 fut la découverte par les services des *Centers for Diseases Control* (CDC) d'Atlanta en Géorgie, d'une demande accrue de pentamidine, un médicament presque exclusivement réservé au traitement des pneumocystoses, infections pulmonaires opportunistes très graves dues à un parasite apparenté aux champignons (*Pneumocystis carinii*). Ces infections n'étaient observées jusque-là que chez des patients aux défenses immunitaires très affaiblies par des chimiothérapies par greffes de rein ou cancers. De 1967 et 1979, le CDC n'avait reçu en provenance de la ville de New York que deux demandes pour des patients adultes, alors qu'en avril 1981 neuf demandes avaient été notées sur seulement un an. Les patients traités étaient tous des adultes jeunes, homosexuels et atteints d'infections pulmonaires graves. L'augmentation de la consommation de pentamidine fut le premier signe d'une pandémie qui allait dévaster le monde.

À la fin de 1979, un praticien de Los Angeles, le Dr Joel Weisman, avait observé chez des hommes jeunes appartenant au mouvement *gay* plusieurs cas de mononucléose infectieuse, avec fièvre, amaigrissement et gros ganglions, souvent associé à une diarrhée et à des infections anales et orales à champignons (candidoses). Cette maladie polymorphe évoluait de façon torpide sans véritable guérison. Un des malades de Weisman présenta une aggravation avec perte importante de poids et des difficultés respiratoires et fut hospitalisé en février 1981 dans le service d'immunologie clinique du Dr Michael Gottlieb, de la *School of Medicine* de l'UCLA (*University of California Los Angeles*). Gottlieb avait observé en

<sup>4</sup> La tremblante du mouton (ou *scrapie*) entraîne une destruction de la matière grise du cerveau par mort des neurones, avec une gliose (prolifération des cellules gliales) sans aucune inflammation. Comme la maladie de la « vache folle », cette maladie est due aux prions (voir chapitre 12).

décembre 1980 un autre malade *gay* présentant un syndrome similaire, accompagné par une disparition presque complète de certains globules blancs du sang, les lymphocytes T. Il retrouva cette même immunodépression chez le malade de Weisman atteint lui aussi d'une pneumocystose.

On évoqua d'abord une infection par une souche très virulente de cytomégalovirus, un virus proche du virus Epstein-Barr. Après enquête auprès des autorités de Santé de l'État de Californie, on retrouva 5 patients hospitalisés à Los Angeles présentant un syndrome similaire. Le centre d'épidémiologie des CDC d'Atlanta publia une première alerte le 5 juin 1981 dans son bulletin hebdomadaire, le *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR). D'autres malades encore rares furent signalés. Tous étaient des jeunes hommes homosexuels présentant souvent une pneumocystose grave, souvent atteints de candidoses, d'infections à cytomégalovirus, et parfois inhalant du nitrite d'amyle ou de butyle (« *poppers* »). Deux des 5 premiers malades de Gottlieb succombèrent rapidement, l'un étant malade depuis 1978. Les spécialistes américains déclarèrent : « Toutes ces observations suggèrent la possibilité d'une dysfonction de l'immunité cellulaire liée à une exposition commune qui prédispose les individus aux infections opportunistes, telles que la pneumocystose et la candidose ». Conjointement à New York, quelques cas de cette singulière immunodépression acquise furent observés chez de jeunes homosexuels, avec épuisement, amaigrissement, poussées de fièvre et lente dégradation de l'état général sans signes spécifiques. Un jeune homosexuel surnommé Nick qui mourut rapidement d'une infection cérébrale à toxoplasme, un parasite sans danger pour l'homme (sauf pour le fœtus), semble avoir induit chez plusieurs de ses partenaires une maladie tout à fait similaire, faisant suspecter un agent infectieux commun.

## Le sarcome de Kaposi

À l'automne 1979, le Dr Linda Laubenstein avait diagnostiqué chez un homosexuel de New York un cancer rarissime de la peau, le sarcome de Kaposi. D'autres cas furent rapidement signalés. En mars 1981, on dénombrait 8 cas de ce sarcome particulièrement agressifs, tous chez des patients de la communauté *gay* de New York dont certains se connaissaient. Quatre de ces 8 patients moururent rapidement. Un cas chez un homosexuel fut également signalé à San Francisco en avril 1981. C'est ce que l'on appela le *gay cancer*. Cette tumeur maligne avait été décrite dès 1872 par Moriz Kaposi (1837-1902)<sup>5</sup> chez cinq patients de sexe masculin et âgés de plus de 40 ans, apparemment sans infection concomitante. C'était un sarcome pigmenté « idiopathique » multiple de la peau<sup>6</sup>. Cette maladie incurable évoluait constamment vers la mort en deux ans. Par la suite, la maladie apparut de façon sporadique affectant des sujets âgés appartenant à des communautés juives ashkénazes et à certaines populations du pourtour méditerranéen. D'évolution plus bénigne que celle des premières observations, il s'agissait de tumeurs localisées, de faible malignité induisant une survie moyenne de 8 à 13 ans. Par la suite, on décrivit la maladie de Kaposi dans des populations d'Afrique équatoriale. Les premiers cas africains furent reconnus au Nigeria entre 1914 et 1934, puis d'autres rapportés en Ouganda et au Congo. La maladie prit un tour épidémique vers 1948. Ce sarcome connu sous le nom de « *lulambo* » au Congo belge

<sup>5</sup> Moriz Kaposi était en fait le pseudonyme pris par le médecin viennois Moriz Kohn pour publier son travail. Il était élève du grand dermatologue autrichien Ferdinand von Hebra (1816-1880).

<sup>6</sup> Le sarcome pigmenté « idiopathique » multiple de la peau décrit par Kaposi était caractérisé par de nombreuses taches cutanées noirâtres apparaissant apparemment sans cause déclenchante. À l'autopsie des patients, des tumeurs disséminées étaient retrouvées dans tous les organes.

(Zaïre), bien décrit par les médecins belges dans certaines tribus noires d'Afrique, notamment les Bantous, était très fréquent chez les hommes jeunes et les enfants et évoluait rapidement vers la mort. Ce sarcome d'évolution rapidement mortelle avait été aussi rapporté à partir des années 1970 chez certains patients sous traitement immunosuppresseur pour greffe de rein. On sait aujourd'hui que le sarcome de Kaposi est dû à un virus très répandu dans la population, un herpèsvirus appelé HHV-8<sup>7</sup>.

Les épidémiologistes des CDC ne pouvaient qu'être alertés devant l'émergence d'un cancer si rare, réputé l'apanage de patients de plus de 50 ans, chez des hommes jeunes qui mourraient rapidement dans des conditions atroces. Tout portait à croire que ce sarcome faisait partie d'une nouvelle maladie jusque-là inconnue, peut-être due à un virus nouveau. Le Pr Alvin Friedman-Kien du *New York University Medical Center* fit la synthèse pour les CDC de l'ensemble des observations faites chez les patients atteints de sarcome de Kaposi. Il arriva à la conclusion que sarcome de Kaposi, pneumocystose, muguet (candidose buccale) et toxoplasmose étaient l'expression clinique d'une seule maladie caractérisée par l'effondrement des défenses immunitaires, frappant quasi-exclusivement les homosexuels. Dans le bulletin hebdomadaire du CDC du 4 juillet 1981, il était indiqué que le sarcome de Kaposi avait été diagnostiqué depuis 1979 chez 26 hommes jeunes homosexuels, dont 20 à New York et 6 en Californie. Sur 8 patients décédés, 6 avaient présenté une pneumonie, un autre une toxoplasmose cérébrale, et un autre une méningite à champignon (*Cryptococcus*). Tous les patients présentaient des anomalies des lymphocytes. Qui aurait pu croire alors qu'on assistait à l'apparition des premiers cas d'une pandémie qui allait entraîner des millions de morts dans le monde ?

## L'éclosion de l'épidémie

L'apparition soudaine de sarcomes de Kaposi dans une population très exposée aux agents sexuellement transmissibles suggérait fortement l'émergence d'une nouvelle maladie transmissible et l'on commença à évoquer un nouveau virus. Une controverse commença sur l'origine de la maladie. La communauté *gay* parla d'inventions de médecins « homophobes ». On vit des déchaînements médiatiques et de surprenantes prises de position. Les milieux puritains parlaient de juste punition pour des comportements sexuels qu'ils réprouvaient. On vit même, comme au pire temps des antiques épidémies, des médecins refuser de soigner ces malades par crainte de la contagiosité de la maladie. Le Pr Friedman-Kien évoquant l'endémie du sarcome de Kaposi en Afrique suggéra que le *gay cancer* était lié à l'hygiène défectueuse de certains homosexuels américains qui mimaient les conditions sanitaires désastreuses de l'Afrique équatoriale. Selon lui, une meilleure propreté pouvait suffire à mettre fin au problème. Le courant mésopotamien concevant les maladies comme punition divine est toujours prêt à resurgir, comme au Moyen Âge. De peur de la contagion, on refusa bientôt de soigner et même de nourrir les patients démunis mourant à domicile. L'obscurantisme est intemporel, même dans le pays le plus riche du monde, censé être « civilisé » et hautement éduqué.

<sup>7</sup> On suspecta que le sarcome de Kaposi devait être lié à un virus distinct de celui du sida pour des raisons épidémiologiques. Il survenait chez des patients africains notamment sans sida, et son mode de transmission était différent de celui du sida. Il épargnait les enfants nouveau-nés contaminés par le sang de leur mère infectée par le HIV, et aussi les hémophiles polytransfusés atteints de sida. Le virus du sarcome de Kaposi fut découvert par l'équipe de P.S. Moore en 1994. Utilisant une méthode de biologie moléculaire appelée hybridation soustractive et PCR, Moore mit en évidence dans les tissus sarcomateux des séquences nucléotidiques d'un nouvel herpès virus, qui est en fait très répandu dans la population mais n'exprime son pouvoir oncogène dans les conditions particulières de l'immunodépression.



Le 28 août 1981, le nombre des patients identifiés était de 108. Presque tous des hommes jeunes, presque tous homosexuels ou bisexuels, et seulement une femme. Près de 40 % d'entre eux était déjà morts. L'épidémie avait démarré à partir des trois foyers initiaux : New York, Los Angeles et San Francisco. Elle touchera de plus en plus des hétérosexuels, souvent toxicomanes (héroïne), des transfusés, des hémophiles. Pour les seuls États-Unis, les chiffres tombent, effarants : 1981, plus de 200 malades ; mi-1982, 450 malades, 15 États touchés ; fin 1982, 750 malades ; 1983, 3 000 malades, 44 états touchés ; 8 000 en 1984 ; 20 000 en 1987... Une catastrophe ! L'hécatombe, tous allaient mourir.

Dès 1981, les enquêteurs des CDC furent convaincus qu'il s'agissait d'un agent infectieux transmis sexuellement et par le sang. Il était clair que cette maladie entraînait une destruction du système immunitaire avec disparition des lymphocytes T « helper » (désignés CD4<sup>+</sup>). La maladie était donc un syndrome d'immunodépression transmissible. On suspecta des infections massives par des virus connus, comme le cytomégalovirus, ou encore un virus nouveau, mais comment l'identifier ? La maladie fut désignée par divers acronymes : *Gay-Related Immune Deficiency* (GRID), *gay compromise syndrome* ... On l'appellera finalement *Acquired Immuno-Deficiency Syndrome* ou AIDS (en français *Syndrome d'Immunodéficience Acquise* ou SIDA). En mai 1982, John Bennett du CDC pensa que la nouvelle maladie était due à une infection virale transmise par contact sexuel, soit due à des virus connus donnant cette nouvelle maladie à cause de nouveaux facteurs de risque d'origine environnementale et comportementale, soit due à un ou plusieurs agents infectieux nouveaux. L'hypothèse virale fut fortement étayée par l'apparition de la maladie en septembre 1982 (toutefois sans sarcome de Kaposi) chez quelques hémophiles perfusés avec des concentrés plasmatiques filtrés, donc exempts de bactéries, champignons et protozoaires, tous éliminés par la filtration. Cette importante observation indiquait aussi que le sang était contaminant et transmettait un virus.

## Découverte des premiers rétrovirus humains

Dans les années 1970, on enseignait aux étudiants que les rétrovirus étaient des virus oncogènes des oiseaux et des mammifères, à l'exception de l'homme chez qui, après des décennies de recherche, on n'en avait jamais trouvé par culture et par microscopie électronique, à partir de tissus de nombreux cancers et de leucémies. Et pour cause, on n'avait aucun moyen de les trouver car on ne savait pas cultiver les lymphocytes, qui seuls auraient permis leur multiplication *in vitro*. Robert Gallo, un jeune chercheur ambitieux du *National Cancer Institute* (NCI) de Bethesda aux États-Unis allait avoir l'idée d'utiliser l'activité de la transcriptase reverse, l'enzyme si singulière, découverte en 1970 par Temin et Baltimore chez les rétrovirus de poulet pour détecter un rétrovirus oncogène pour l'homme. Échouant à détecter cette activité transcriptase reverse directement à partir de globules blancs du sang de patients atteints de leucémies, il eut l'idée de rechercher cette activité enzymatique après mise en culture de ces cellules *in vitro* pour améliorer la sensibilité de sa technique. Mais on ne savait pas cultiver ces globules blancs ! C'est à cette époque que Peter Nowell, de l'Université de Pennsylvanie, montra que la phytohémagglutinine, une protéine extraite des plantes, entraînait une prolifération massive des lymphocytes normaux, test qui fut par la suite utilisé très largement en routine par les immunologistes. Étudiant ce phénomène, Doris Morgan et Francis Ruscetti, dans le laboratoire de Gallo, découvrirent en 1976 que la stimulation des lymphocytes T par la phytohémagglutinine produisait dans le surnageant de culture une molécule qui stimulait la multiplication des lymphocytes *in vitro*. Cette protéine, désigné *T-Cell Growth Factor*, est aujourd'hui appelée interleukine-2 (IL-2). En 1980, Bernard Poiesz et Robert Gallo purent

grâce à l'IL-2 facilement cultiver les cellules de leucémies humaines et isolèrent le premier rétrovirus humain à partir de cultures de lymphocytes provenant de deux patients souffrant de maladies rares apparentées aux leucémies, un lymphome « agressif » (appelé mycosis fongoïde), et un syndrome de Sézary<sup>8</sup>. Un rétrovirus appelé ATLV avait été isolé indépendamment en 1981 au Japon par deux chercheurs, Isao Miyoshi et Yorio Hinuma, à partir du sang d'un patient présentant une leucémie à lymphocytes T de l'adulte (dite ATL) décrite en 1977 par Kiyoshi Takatsuki, un médecin de Kyoto. Par séquençage, on s'aperçut par la suite que ce virus était très proche de l'HTLV-I décrite par Gallo<sup>9</sup>. Ce nouveau virus n'était apparenté à aucun des rétrovirus animaux connus et fut désigné dans la première publication de Gallo sous l'acronyme HTLV, pour *Human T-Cell Lymphoma Virus* (devenu ensuite HTLV-I)<sup>10</sup>, puis au gré du temps *Human T-Cell Leukemia Virus* et *Human T-Cell Lymphotropic Virus*<sup>11</sup>. En étudiant de nombreuses souches de HTLV-I et de rétrovirus proches de singes, on a pu reconstituer la saga de ces rétrovirus qui ont suivi les migrations humaines depuis le néolithique<sup>12</sup>. En 1982, à partir d'une lignée cellulaire permanente dérivée en 1978 par David Golde à Los Angeles des lymphocytes d'un patient atteint d'une leucémie très rare, Gallo isola un deuxième rétrovirus humain, le HTLV-II. Restait à trouver le virus du sida !

## La quête du virus du sida

Dans les années 1980, de nombreuses équipes cherchèrent à isoler le virus du sida, sans succès. Les premiers virus suspectés furent le cytomégalovirus, un adénovirus, le virus de l'hépatite B, le virus Epstein-Barr, une souche particulière du virus de la peste porcine. Deux virologues, Donald Francis et Myron Essex firent un rapprochement dès l'été 1981 entre la maladie nouvelle et une leucémie féline due à un rétrovirus. Ce virus appelé *Feline Leucaemia Virus*, découvert en 1966 par un vétérinaire de l'université de Glasgow, William Jarrett, entraîne une leucémie avec une immunodépression grave et peut être transmis dans des conditions de vie normale des chats, en dehors des conditions de laboratoire. En 1982-1983, Essex montra qu'environ 25 % environ des malades du sida étaient porteurs d'anticorps anti-HTLV, témoignant d'une réponse immunitaire contre les rétrovirus, pointait vers un rôle possible de ces virus. Le candidat le plus probable était bien sûr le HTLV-I qui infectait préférentiellement les lymphocytes CD4, un tel tropisme expliquant la destruction des lymphocytes. La piste des rétrovirus oncogènes fut donc suivie par Gallo qui acquit la conviction que l'agent du sida était le HTLV-I lui-même ou un très proche parent.

<sup>8</sup> Le syndrome de Sézary est une forme cutanée de lymphome à lymphocytes T se manifestant par une éruption cutanée généralisée, un prurit intense et des ganglions périphériques hypertrophiés.

<sup>9</sup> Le génome de ces rétrovirus est remarquablement stable, comparé à celui de HIV. Cette stabilité serait due au fait que ces virus ont un faible taux de répllication dans les cellules par rapport au virus du sida qui se réplique continuellement.

<sup>10</sup> Le HTLV-I est répandu dans le monde entier, mais existe à l'état endémique en Amérique, en Afrique Centrale et Afrique de l'Ouest, dans les Caraïbes, certaines régions de l'Amérique Latine, au Japon, en Malaisie et en Australie. Il était associé à une forme rare de leucémie endémique au Japon, aux Caraïbes et en Afrique. Il peut rester longtemps latent et être transmis par contacts sexuels, par le lait maternel, par le sang ou les injections intraveineuses de drogues. Il est aussi responsable d'un syndrome neurologique, la « paraparésie spastique tropicale », une paralysie modérée avec contracture musculaire, par atteinte de la moelle épinière (myélopathie).

<sup>11</sup> En menant des études phylogéniques, un chercheur français, Antoine Gessain, a décrit la dissémination de HTLV-I et de virus proches des primates (STLV-I et STLV-II), au rythme des migrations humaines à travers le monde.

<sup>12</sup> Le virus HTLV-II a été isolé à partir d'une leucémie à lymphocytes T dite à « tricholeucocytes ». Il a été par la suite retrouvé chez les Amérindiens, les Pygmées d'Afrique et les héroïnomanes aux États-Unis et en Europe, parfois associé à une atteinte chronique de la moelle épinière (myélopathie).



Figure 5. Luc Montagnier, découvreur du HIV, et Robert Gallo, découvreur des HTLV.  
© The Lasker Foundation.

En France, Luc Montagnier vint à s'intéresser au sida à cette époque. Ce médecin virologue, après avoir travaillé sur les virus oncogènes à l'Institut Curie d'Orsay, prit la direction du Département de Virologie de l'institut Pasteur. Il fut rejoint par deux jeunes chercheurs de l'institut Pasteur de Garches, Jean-Claude Chermann et Françoise Barré-Sinoussi. Celle-ci avait travaillé sur les rétrovirus de la souris au *National Institute of Health* (NIH) à Bethesda aux États-Unis et maîtrisait notamment la technique de détection de l'activité transcriptase-réverse, cette enzyme spécifique des rétrovirus. Chermann avait aussi travaillé sur les rétrovirus de la souris, en particulier sur l'action inhibitrice de certains composés chimiques sur la transcriptase-réverse. De son côté, Montagnier travaillait sur le rôle physiologique de l'interféron, une molécule antivirale sécrétée par certaines cellules du système immunitaire et cultivait couramment *in vitro* des lymphocytes stimulés par l'IL-2. Ces chercheurs montrèrent que la neutralisation de l'activité de l'interféron par un sérum anti-interféron augmentait considérablement la production de rétrovirus dans des cultures cellulaires. Ils possédaient donc tous les outils requis pour étudier les rétrovirus.

Devant les nouvelles inquiétantes venant des États-Unis, ils furent sollicités à l'automne 1982 pour contrôler l'absence de virus HTLV-I dans des lots importés de plasma servant à la préparation du vaccin contre l'hépatite B. Pour cela, ils recherchaient une activité transcriptase-réverse dans des échantillons de plasma. Parallèlement, Jacques Leibowitch, un immunologiste de l'hôpital Raymond Poincaré à Garches, avait contribué à montrer la présence du HTLV-I chez un malade zaïrois africain présentant un lymphome leucémique et acquis la conviction après une rencontre avec Robert Gallo que le sida devait être dû à un virus présent en Afrique infectant les lymphocytes et transmissible par le sang. Il contribua à sensibiliser un petit groupe<sup>13</sup> qui s'était formé à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, rassem-

<sup>13</sup> Autour de Luc Montagnier, le groupe rassemblait Jacques Leibowitch, Françoise Barré-Sinoussi, Françoise Brun-Vézinet, Christine Rouzioux, Jean-Baptiste Brunet, Jean Claude Chermann, Jean Claude Gluckman, David Klatzmann, et Willy Rosenbaum.

blant des jeunes cliniciens, immunologistes et virologues, sans moyen mais plein d'idées à l'hypothèse rétrovirale qui voyait le jour outre-atlantique. Il fut proposé de rechercher le virus au tout début de la maladie, avant la période terminale marquée par la disparition des lymphocytes circulants associée à une profonde immuno-dépression et des infections opportunistes sévères. Pour avoir le maximum de chance d'isoler le nouveau virus, il convenait donc de se placer avant la disparition complète des lymphocytes sanguins qui tarissaient la source de virus. La recherche du virus inconnu fut réalisée à partir des ganglions lymphatiques hypertrophiés, siège d'une prolifération de lymphocytes, qui apparaissaient à la phase précoce de la maladie.

Willy Rozenbaum, un infectiologue travaillant à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, fit réaliser le 4 janvier 1983 l'exérèse d'un ganglion cervical chez un homosexuel de 33 ans, appelé « Bru », qui présentait depuis un mois des adénopathies suspectes. Il avait séjourné à New York en 1979 et avait eu plus de 50 partenaires par an. Il mourra du sida en 1988. Le prélèvement fut apporté le jour même à l'institut Pasteur à Luc Montagnier qui mit en culture les cellules lymphoïdes du ganglion en présence d'IL-2 et de sérum anti-interféron. Dès le 15 janvier 1983, Barré-Sinoussi mit en évidence une faible activité transcriptase-réverse qui augmenta et demeura jusqu'au 26 janvier pour disparaître ensuite en quelques jours. En effet, le virus détruisait les lymphocytes, il était « cytolitique », ce qui expliquait la chute rapide de l'activité enzymatique. Pour ne pas perdre le virus, il fallut en urgence le propager sur des lymphocytes en culture provenant d'un donneur de sang, ce qui restaura l'activité enzymatique témoignant donc de l'infection des lymphocytes frais. Il s'agissait bien d'un rétrovirus mais très différent par son caractère cytolitique des rétrovirus humains connus. En effet, le HTLV-I est un virus oncogène incapable de détruire les cellules infectées et au contraire stimulant la multiplication des lymphocytes en culture. Cette propriété entraîne une augmentation progressive de la production de virus, donc de l'activité transcriptase reverse dans les cultures de lymphocytes infectés par HTLV-I. On sait aujourd'hui que les chercheurs des CDC d'Atlanta avaient tenté sans succès de détecter une activité transcriptase-réverse à partir de cultures de lymphocytes inoculées par le sang de plus de 300 patients atteints de sida. Ils recherchèrent l'activité enzymatique dans les cultures après plus de trois semaines. Ce délai trop long laissait le temps au virus présent dans le sang de ces patients de détruire les lymphocytes en culture, tarissant la source de ce virus très fragile, d'où la disparition de l'activité transcriptase reverse. Par ailleurs, les chercheurs français montrèrent que des anticorps anti-HTLV-I fournis par Gallo ne reconnaissaient pas le rétrovirus isolé à Paris. Il s'agissait donc bien d'un virus différent. Le 4 février 1983, le nouveau virus fut visualisé au microscope électronique par Charles Dauguet à l'institut Pasteur : il s'agissait d'un virus entouré d'une membrane (« enveloppé ») bourgeonnant à la surface des lymphocytes et d'aspect clairement distinct de celui du HTLV-I. En fait, le virus isolé par Montagnier ressemblait à un lentivirus, une famille de rétrovirus non oncogènes responsables d'infections à évolution lente, comme l'anémie équine ou le visna du mouton décrites par Sigurdsson dans les années 1950.

La publication de la découverte de ce nouveau rétrovirus humain appelé « *T lymphotropic retrovirus* » chez un patient en phase prémonitoire de sida, fut soumise le 19 avril 1983 au prestigieux journal *Science* avec Gallo comme « *referee* » (c'est-à-dire jugeant la qualité et la véracité du travail scientifique) et publiée le 20 mai. La publication évoquait l'éventuelle et hypothétique implication du virus comme cause du sida. Très rapidement, on isola dans le laboratoire de Montagnier d'autres souches du même virus chez des patients français, africains et hémophiles atteints de sida avéré. Puis le tropisme pour les lymphocytes CD4 fut démontré par Klatzmann et Gluckman, confirmant la lyse rapide des lymphocytes infectés. Le nouveau virus n'était pas un virus oncogène apparenté à HTLV-I et HTLV-II et fut appelé *Lymphadenopathy-Associated Virus* (LAV), terme critiquable car rappelant unique-

ment le premier isolat obtenu à partir du patient Bru, alors que le virus avait été isolé de patients atteints de sida avéré. Dans le même numéro de *Science* du 20 mai 1983 qui publiait la découverte de Montagnier, Gallo et Essex annonçait conjointement des résultats préliminaires impliquant clairement le HTLV-I (devenu *Human T-Leukemia virus*) comme cause du sida.

En septembre 1983 à *Cold Spring Harbor*, à Long Island près de New York, Montagnier présenta dans une atmosphère hostile l'isolement des virus du type LAV chez 5 patients souffrant de lymphadénopathies et chez 3 atteints de sida avéré (un homosexuel, un hémophile et un haïtien). Il présentait la preuve du tropisme viral pour les lymphocytes CD4, et celle de la présence d'anticorps contre le LAV par un test sérologique (dit ELISA) mis au point par Brun-Vézinet et Rouzioux à l'hôpital Claude Bernard chez 63 % des patients avec lymphadénopathies et chez près de 20 % des patients atteints de SIDA en phase terminale. Ces taux faibles s'expliquent par la gravité de l'immunodépression au stade ultime de la maladie. Gallo mit en doute l'appartenance du LAV à la famille des rétrovirus et nia son lien avec le sida, rapportant l'isolement du HTLV-I du sang de certains malades atteints de sida (que l'on appellera « sidéens ») et la présence des anticorps anti-HTLV-I chez 10 % des sidéens. Par la suite, Montagnier isola un virus LAV du sang d'un hémophile atteint de SIDA mais aussi de celui son frère hémophile en bonne santé apparente. Pendant ce temps, Gallo patageait dans ses préjugés épistémologiques : il cherchait un rétrovirus oncogène de type HTLV et isolait des souches virales identiques ou très proches des HTLV-I et HTLV-II jusqu'en mai 1983. Cependant, dans les comptes-rendus de la réunion de *Cold Spring Harbor* de l'automne 1983 publiés en juin 1984, fut ajoutée une introduction de Gallo où apparaissait pour la première fois le virus HTLV-III, non mentionné auparavant, qui était devenu *Human T-Lymphotropic Virus* au lieu de *Human T-Cell Leukemia Virus*. La controverse se dessinait.

Le LAV est bien un lentivirus. Le groupe de Montagnier montra que certaines protéines (dites p18 et p25) du LAV sont proches de protéines du lentivirus de l'anémie infectieuse équine, le premier lentivirus découvert en 1904. Le 24 avril 1984, Gallo annonça par voie de presse l'isolement d'un virus jusque-là inconnu responsable du sida, le HTLV-III. Il proposait un test sérologique de dépistage de ce nouveau virus. Les caractéristiques du virus seront publiées le 4 mai 1984 dans la revue *Science*. Pour cultiver le virus, Mikulas Popovic, travaillant avec Gallo, réalisa entre 15 novembre 1983 et janvier 1984 une expérience qui restera dans les annales de la rigueur scientifique, un moyen extravagant d'obtenir une souche virale, de l'anti-« Koch » en quelque sorte. Il mit en culture une lignée lymphocytaire leucémique (HUT 78) avec les surnageants de culture d'abord de 3 puis de 7 malades. Cet échantillonnage de virus provenant de 10 personnes avait pour « but » de favoriser la sélection des souches les plus aptes à se multiplier rapidement en culture *in vitro*. Du chapeau sortit une souche HTLV-III responsable du sida dont émanera une technique sérologique<sup>14</sup> avec un taux de positivité de 88 % chez les sidéens. Cette souche à l'époque ne fut pas comparée au LAV de Montagnier, ce qui aurait dû être fait par Gallo.

Le LAV et le HTLV-III sont en fait le même virus. On appela le virus du sida par le double acronyme LAV/HTLV-III, puis en mai 1986 une commission de nomenclature décida de l'appeler *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). Le séquençage des premières souches de HIV fut réalisé en 1984 par le groupe de Simon Wain-Hobson à l'institut Pasteur et par des groupes anglais et américains. Il s'agissait d'un rétrovirus proche des lentivirus<sup>15</sup>. La

<sup>14</sup> Il s'agit du *Western Blot*. Il existe en fait deux techniques sérologiques courantes utilisées pour dépister les anticorps anti-HIV, le test ELISA et le *Western Blot*.

<sup>15</sup> Le HIV est un virus enveloppé, constitué d'ARN monocaténaire dans son organisation génétique avec un petit génome d'environ 8 700 nucléotides (8,7 kb).

séquence du génome de ce virus à ARN est extrêmement variable du fait des nombreuses erreurs commises par la transcriptase reverse lors du cycle de réplication viral. Les souches de virus d'origines indépendantes divergent dans leurs séquences de 10 à 20 %. La souche de LAV de Montagnier isolée à Paris et celle du HTLV-III de Gallo isolée aux États-Unis étaient pratiquement identiques, avec une divergence de seulement 1,8 %. Montagnier avait envoyé par deux fois son virus à Gallo, le 17 juillet et le 22 septembre 1983 à la demande expresse de Mikulas Popovic. *In silico, veritas*. La polémique va commencer et se terminera par un compromis.

Voici l'histoire très résumée d'une découverte qui tient de *Dallas* et du roman policier, avec des rebondissements, des jeunes enthousiastes, de la créativité sans moyen, de l'ambition, de la mauvaise foi, des gens qui se montent du col, et en définitive la vérité qui sort du puits. *Sooner or later*.

### Transfusion et « sang impur »

L'histoire du sida est également celle d'une tragédie humaine, celle du massacre d'innocents. Telle sera le drame des infections transmises par transfusion sanguine. Le sang est ce « fluide vital » qui coule dans nos veines, un mythe très ancré depuis l'aube des temps<sup>16</sup>. Le sang a toujours été associé à la vie, à la force et au courage des héros. Les hémorragies entraînent la mort. On a longtemps espéré redonner la santé à des malades, la jeunesse aux vieillards, en leur faisant boire du sang d'animaux ou de sujets en bonne santé. La découverte de la circulation par William Harvey en 1628 permit d'envisager conceptuellement la transfusion de sang par voie veineuse. Les premiers essais de transfusion eurent lieu au cours de la seconde moitié du XVII<sup>e</sup> siècle et entraînèrent des retours à la vie de patients exsangues ou au contraire un état de choc rapidement fatal. Entre une menace vitale rapide et un accident grave incertain, on faisait parfois le choix de la transfusion. Par exemple, la transfusion fut largement pratiquée au cours de la guerre franco-prussienne de 1870, sauvant un certain nombre de blessés mais en tuant beaucoup d'autres. À l'orée du XX<sup>e</sup> siècle, un jeune scientifique viennois Karl Landsteiner (1868-1943) découvrit en 1900 de curieuses propriétés d'agglutination des globules rouges du sang humain qui lui permettent de distinguer les groupes sanguins A, B et O. Dès 1907, on établit un lien entre accidents transfusionnels et incompatibilité du sang dans le système ABO permettant d'envisager des mesures préventives. Ce travail passa totalement inaperçu jusqu'en 1915. Au cours de la Première Guerre mondiale, de multiples transfusions furent réalisées sur les blessés du champ de bataille pendant la campagne d'Orient aux Dardanelles et à Salonique. Blessés et donneurs étaient d'origines très diverses, Français, Anglais, Turcs, Cipayes, Annamites, Sénégalais... Contre toute attente liée aux préjugés raciaux, on fut stupéfait de constater que les mêmes groupes sanguins

<sup>16</sup> Les chasseurs du paléolithique voyaient les animaux blessés se vider de leur sang au seuil de la mort. Les plaies, le sang vomi ou craché étaient prémisses de mort. Cette mort dans un flot de sang sera peinte sur les parois des grottes puis sur les murs de leurs maisons, puis ritualisée en sacrifices. Dans l'Ancien Testament, le sang de l'agneau marque l'alliance de Dieu avec le peuple élu et épargne la vie des enfants hébreux de la colère divine frappant les premiers-nés d'Égypte. De même, l'Aid El Kebir des musulmans est célébrée en versant le sang d'un mouton. Le sang du Christ, représenté symboliquement par le vin, initie une nouvelle alliance entre Dieu et les hommes dans le Nouveau Testament. À Rome, le cheminement de l'âme des défunts quittant le monde des vivants pour rejoindre celui des morts requiert le sang répandu, et l'apaisement des morts viendra du sacrifice de proches ou d'esclaves sur les tombes, rite funéraire qui se perpétuera dans les combats de gladiateurs. Pour les Aztèques, les Dieux se nourrissent de sang humain, symbole de vie, pour que le soleil puisse continuer sa course. Des milliers de victimes, guerriers, prisonniers ou esclaves furent sacrifiés par des prêtres qui leur arrachaient le cœur battant pour en faire don au soleil. Le sang fut aussi associé aux vertus physiques et morales, et même à l'intelligence d'un homme et de sa lignée. Il pouvait transmettre vices et vertus. On ne mêle pas son sang avec n'importe qui. Le sang bleu des princes. Les liens du sang. « Bon sang ne saurait mentir ». Est-il symbole de pureté ou est-il impur ? On le voit. Il fait peur. Il fascine. Les vampires le boivent pour se régénérer.

connus existaient dans toutes les races, permettant des transfusions compatibles entre individus de race très différentes. Landsteiner identifiera par la suite en 1927 les antigènes M, N et P et en 1940 le groupe Rhésus D, ce qui évitera la plupart des accidents d'incompatibilité lors des transfusions. Il reçut le prix Nobel de Médecine en 1937.

Une fois les problèmes d'incompatibilité résolus, la transfusion sanguine devint beaucoup plus sûre et se développa rapidement, devenant largement utilisée pendant la Deuxième Guerre mondiale pour le traitement des grands brûlés et des hémorragies post-traumatiques, sauvant ainsi des milliers de vies humaines. Après la Deuxième Guerre mondiale, se mirent en place un peu partout dans le monde des centres de transfusion de mieux en mieux équipés et performant, souvent évoluant vers une organisation industrielle pour faire face à une demande croissante. En France, le premier Centre de Transfusion Sanguine (CTS) avait été créé en 1923, à l'hôpital Saint-Antoine à Paris, par l'hématologue français Arnault Tzanck (1886-1954). Les centres de transfusion s'organisèrent progressivement et furent officiellement reconnus par la loi du 21 juillet 1952 établissant un monopole « de la collecte, de la conservation, du fractionnement et de la distribution du sang » et le principe du « don du sang volontaire, gratuit et anonyme ». Autour de ces principes généreux, se mit en place un recrutement des donneurs bénévoles par de multiples amicales de donneurs de sang, ravitaillant plus de 164 centres de transfusion français. De nouveaux besoins virent le jour, notamment celui des concentrés de facteurs de la coagulation comme les facteurs VIII ou IX pour les hémophiles dont la vie quotidienne fut transformée. Cependant, ces concentrés impliquaient de mélanger des échantillons de sang parfois de milliers de donneurs. Cela joua un rôle important dans la propagation du HIV par transfusion.

Le développement de la transfusion sanguine mit progressivement au jour des problèmes liés aux infections. On s'aperçut que certaines maladies infectieuses pouvaient être transmises par transfusion sanguine, du fait de la présence de micro-organismes dans le sang. Tel est le cas du paludisme<sup>17</sup> et de la syphilis<sup>18</sup>. La prévention de ces risques était d'écartier les donneurs potentiellement atteints de paludisme et de dépister systématiquement dans le sang des donneurs la présence d'anticorps contre *Treponema pallidum*, l'agent de la syphilis. Cependant, de nombreux patients transfusés développaient une jaunisse, témoignant d'une hépatite virale<sup>19</sup>. Ces hépatites sont associées à un fort taux de passage à la chronicité évoluant vers des cirrhoses ou des cancers du foie. La découverte en 1963 du virus de l'hépatite B permit le dépistage systématique et réduisit le risque d'hépatite de 90 %. Restait le risque d'hépatites non dépistées, dites non A-non B, qui touchaient encore 10 % des transfusés. Le problème ne sera résolu qu'en 1989 par la découverte du virus de l'hépatite C.

Voici venir l'année 1981 et l'émergence du sida, maladie nouvelle, inconnue et rare à l'époque, toujours mortelle, décimant des hommes jeunes mourant rapidement dans des conditions atroces, s'apparentant en fin de vie à celles des camps de la mort, avec cachexie, misère physiologique, dérégulation. C'est véritablement avec l'épidémie de sida que le risque infectieux transfusionnel prit un tour inattendu, entraînant dans le chaos le bel édifice organisé et cossu de la transfusion. L'histoire prit la forme d'une tragédie grecque, où des hommes parfois de bonne volonté furent autant le jouet du destin que de leurs insuffisances et peut-être de leurs ambitions. Oui, le sang, cette source de vie, ce « don volontaire et gra-

<sup>17</sup> D'autres parasites peuvent être transmis par transfusion, comme *Trypanosoma cruzi*, le protozoaire responsable de la maladie de Chagas ou trypanosomiase américaine.

<sup>18</sup> La syphilis peut être transmise aux nouveau-nés par le sang de la mère infectée, donnant une syphilis congénitale dont la prévalence reste élevée dans un pays comme les États-Unis (11/100 000 habitants). Aujourd'hui en France, la prévalence des anticorps anti-syphilitiques chez les donneurs de sang en France est de 3 pour 10 000 dons.

<sup>19</sup> Dans les années 1970, on estimait que le nombre de cas annuels d'hépatites post-transfusionnelles aux États-Unis était de 30 000 cas d'hépatites aiguës et de 150 000 cas d'hépatites inapparentes, avec 1 500 à 3 000 décès par an.

tuit », pouvait décimer ceux-là même qui en avaient le plus besoin, les malades exsangues, les blessés, les jeunes accouchées, les hémophiles... Les familles qui chaque semaine enterraient leurs proches morts dans des conditions insoutenables étaient en droit de demander réparation, conduisant devant les tribunaux certains responsables, acteurs et experts souvent respectés qui n'avaient pas pressenti l'ampleur du drame. Suivit une catharsis où l'État et ses représentants durent faire leur *mea culpa*.

Le « scandale du sang contaminé » fut dénoncé à partir de 1987 par une journaliste, Anne-Marie Casteret, qui fit pour l'Express une enquête sur le sida avec beaucoup de perspicacité et de courage. Le détonateur fut le témoignage M. Garvanoff, président de l'Association des polytransfusés. Il lui apprit notamment que, jusqu'en octobre 1985, les hémophiles polytransfusés recevaient des concentrés de facteurs VIII non chauffés et contaminés par le HIV. Or à cette époque, on connaissait l'efficacité du chauffage pour détruire le virus et il existait depuis 1983 des concentrés de facteur VIII chauffés commercialisés. Presqu'un an s'était écoulé entre la prise de conscience du danger extrême que courraient les hémophiles recevant des concentrés sanguins, au vu notamment de publications scientifiques sur l'efficacité du chauffage (fin 1984-début 1985), et l'arrêt de l'utilisation de concentrés non chauffés (1<sup>er</sup> octobre 1985). De très nombreux hémophiles furent contaminés et allaient mourir. Suivirent des inculpations et un long et douloureux procès des responsables médicaux et politiques. Anne-Marie Casteret eut le mérite de mettre sur la place publique des décisions politiques et économiques qui mettaient en cause les plus hauts responsables du ministère de la Santé et des centres de transfusion. En 1991, elle produisit un rapport du Centre national de Transfusion sanguine (CNTS) où le directeur, le Dr Michel Garetta, refusait de rappeler les lots contaminés non chauffés. De nombreux dysfonctionnements furent découverts, notamment la non-exclusion du don du sang des donneurs à risque, en particulier ceux des collectes en prison où étaient détenus de nombreux toxicomanes<sup>20</sup>, les atermolements et les retards dans la mise en œuvre du dépistage du HIV liés à des enjeux économiques, et enfin les enjeux industriels associés à la production espérée de concentrés chauffés par le CNTS.

Le procès du sang contaminé eut lieu devant la 16<sup>e</sup> chambre correctionnelle de Paris du 22 juin au 5 août 1992 et défraya la chronique. À l'ouverture du procès, 256 hémophiles étaient morts du sida et 2 200 autres avaient été contaminés par le virus. Ce fut le procès de la tragédie des familles, mais aussi la fin de l'impunité administrative devant des décisions qui arrachèrent des vies innocentes. Le verdict du 23 octobre 1992 condamnant à des peines de prisons certains dirigeants fut contesté par un appel qui provoqua un second procès en juin 1993 confirmant le jugement. Suivra en 1995 le procès des responsables politiques de l'époque, Georgina Dufoix, ministre des Affaires sociales, « responsable mais pas coupable », Edmond Hervé, secrétaire d'État à la Santé, et Laurent Fabius, alors Premier Ministre, et de leurs conseillers. Ces procès eurent des conséquences salutaires pour le pays, en responsabilisant les dirigeants de l'État et en prenant en compte la souffrance humaine et les valeurs de solidarité dans les décisions de santé.

Le rappel à l'ordre du procès du sang contaminé et la prise de conscience de l'opinion publique et des médecins de l'ampleur des problèmes de la transfusion a eu des conséquences importantes : la restriction des indications de la transfusion aux risques vitaux et la pratique des autotransfusions ; le développement des colloïdes de synthèse ou de sang artificiel pour éviter l'usage de plasma humain ; l'utilisation de facteurs anti-hémophiliques plus sûrs issus des biotechnologies ; une amélioration de la sécurité transfusionnelle et de l'hémovigilance ; et la création par le ministre Bernard Kouchner d'une Agence française du Sang (AFS).

<sup>20</sup> Ces collectes étaient réalisées en contradiction avec la circulaire du 20 juin 1983 provenant du Pr Roux, Directeur de la Santé.



## Origine du HIV

On sait aujourd'hui qu'il existe deux virus du sida. Outre le HIV-1, l'équipe de Luc Montagnier découvrit en 1986 un virus proche mais distinct de HIV-1, appelé HIV-2, isolé de patients atteints de sida provenant de Guinée-Bissau et des îles du Cap-Vert. On a aussi découvert les virus SIV (*Simian Immunodeficiency Virus*), des virus très proches du virus du sida et très répandus chez les primates africains (au moins chez 26 espèces répertoriées). Les virus HIV auraient récemment émergé dans l'espèce humaine à partir de ces primates africains. L'étude du génome de nombreuses souches de rétrovirus de singes et de HIV permet de penser que le HIV-1 proviendrait du chimpanzé (*Pan troglodytes*) chez qui un virus proche devait être présent depuis des siècles. Le HIV-2 est proche du SIV, virus endémique chez le singe Mangabey (*Cercocebus atys*). On pense qu'il y aurait eu au moins sept passages indépendants du singe à l'homme, survenus récemment autour des années 1930, probablement entre 1915 et 1941. Le passage à l'espèce humaine a dû se faire accidentellement par contamination d'une blessure avec le sang d'un singe porteur du virus, ou à l'occasion de repas où l'on consommait de la chair de singe, ce qui serait courant en Afrique sub-saharienne. Ces contaminations ont pu se produire de multiples fois, peut-être depuis des siècles, donnant des cas sporadiques mortels et le virus pourrait même avoir été transmis sexuellement dans des villages africains isolés, sans conséquence épidémique. Et un jour, l'augmentation de la population, les migrations massives de populations vers les villes surpeuplées, la promiscuité sexuelle, la prostitution ont permis l'émergence de l'épidémie. L'introduction du HIV aux États-Unis et en l'Europe est liée probablement à la révolution « gay » avec des pratiques à multiples partenaires et aux techniques médicales utilisant massivement le sang et ses dérivés.

## La pandémie de SIDA aujourd'hui

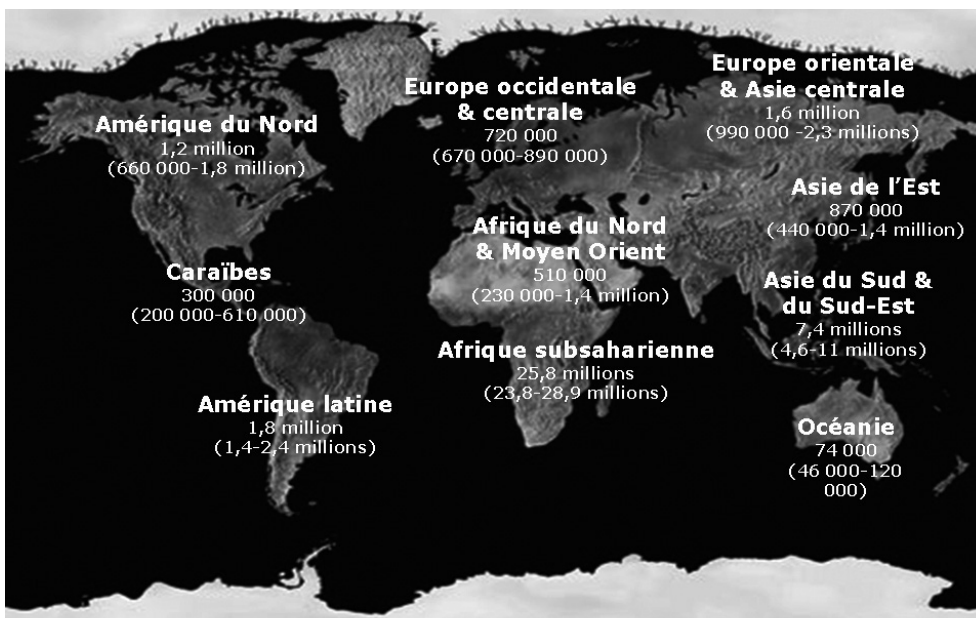


Figure 6. Nombre de personnes adultes et enfants infectées par le VIH en 2005 au total 40,3 millions (36,7-45,3 millions) (d'après le rapport ONUSIDA).

On sait aujourd'hui que le sida commence par une primo-infection survenant dans les 6 mois après la contamination, associant fièvre, fatigue, parfois éruption cutanée, gros ganglions, évanouissements, sueurs nocturnes. Cependant, de nombreuses primo-infections (jusqu'à 70 %) peuvent être asymptomatiques. Le sida survient environ 3 à 15 ans après cette contamination. Les premiers traitements antiviraux ont débuté en 1987 avec un inhibiteur de la transcriptase-réverse, la zidovudine (AZT). Une percée majeure eut lieu 1996 avec la découverte des premiers médicaments anti-protéases qui ont transformé le pronostic du sida à moyen terme. L'incidence du sida a diminué dans les pays industrialisés à partir de cette date. En 2001, les traitements anti-protéases ont pu atteindre certains pays en développement.

La pandémie a frappé durement les pays les plus riches comme les plus pauvres. On estime qu'aux États-Unis, la maladie a tué près de 468 000 personnes de 1981 à 2001. En France, il existerait environ 110 000 personnes vivant avec le virus et on y déplore 40 000 décès depuis le début de l'épidémie de sida. Le sida entraîne actuellement une hécatombe en Asie et en Afrique. En 2002, on comptait dans le monde 42 millions de personnes séropositives infectées par le HIV dont 29,6 millions en Afrique subsaharienne, 6 millions en Asie du Sud et du Sud-Est, 1,5 million en Amérique Latine, 970 000 en Europe Occidentale et 980 000 en Amérique du Nord, 940 000 aux Caraïbes. On estimait à 5 millions le nombre d'adultes et d'enfants nouvellement infectés par le HIV en 2002 et à 3,1 millions le nombre de décès liés au sida dans le monde en 2002. Près de 3,2 millions d'enfants de moins de 15 ans étaient infectés par le HIV en 2002. Près de 95 % de nouveaux patients infectés le sont dans les pays en développement.