

1

LE DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT

Le contexte

Au XXI^{ème} siècle, pour mériter le label de « médicament », les nouvelles entités chimiques (NEC) et biologiques (NEB) doivent passer par de longs processus de recherche et de développement.

Ces dernières suivent alors une méthodologie scientifique extrêmement codifiée pour aboutir à une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

L'Autorisation de Mise sur le Marché

L'AMM est délivrée par les autorités compétentes européennes ou nationales. En France, la commission d'AMM a été créée en 1974 par S. Weil, elle est indépendante des industriels et des pouvoirs publics.

Les nouvelles entités chimiques

Longtemps inspirées des substances actives isolées des plantes ou des animaux, les NEC sont identifiées et synthétisées depuis l'essor de la chimie médicinale à la fin du XIX^{ème} siècle, puis optimisées pour améliorer leur spécificité et diminuer leur éventuelle toxicité.

Elles sont également sélectionnées après un criblage (ou screening) d'un large panel de molécules (série chimique) testées pour différentes indications pharmacologiques.

Les nouvelles entités biologiques

Les NEB sont des macromolécules (protéines, anticorps...). Elles sont issues de biotechnologies qui utilisent les ressources du vivant et la modification génétique. Leur structure est très complexe et leur taille peut être mille fois supérieure à un principe actif classique.

Elles sont actuellement particulièrement développées dans le domaine de la cancérologie, de certaines pathologies neurologiques et des syndromes immuno-inflammatoires.

2

Les différentes étapes (1/3)

LE DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT

Du laboratoire de recherche au malade, un médicament nécessite 12 à 15 ans de recherche et de développement pour un coût moyen total estimé à 500-800 M€.

Ces travaux, tests précliniques, essais cliniques et de développement industriel, sont strictement encadrés par la loi.

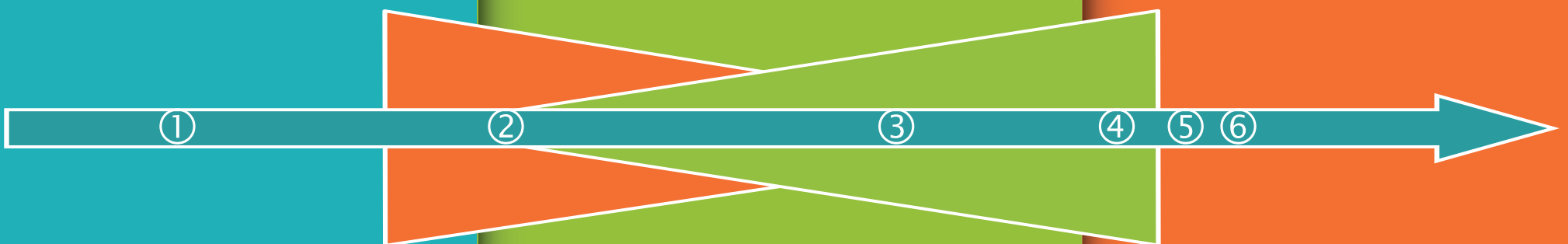
De la recherche à la commercialisation

Avant d'être à la disposition du patient, un « médicament-candidat » franchit plusieurs étapes :

- ① Recherche d'une molécule présentant les qualités d'activité et de sécurité attendues ;
- ② Développement non-clinique (3-5 ans) ;
- ③ Développement clinique (8-10 ans) ;
- ④ Préparation et soumission d'un dossier d'AMM aux agences réglementaires (au moins 1 an) qui évaluent le rapport « bénéfice-risque » ;

- ⑤ Soumission du dossier à la commission de Transparence (Hautes Autorités de Santé) qui évalue le Service Médical Rendu ;
- ⑥ Soumission au Comité économique pour la fixation du prix si la Sécurité Sociale prend en charge son remboursement.

RECHERCHE NON-CLINIQUE CLINIQUE POST-AMM



3

Les différentes étapes (2/3)

LE DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT

Les études de développement se déroulent en suivant les bonnes pratiques, les directives et les recommandations scientifiques de :

- l'Agence européenne du médicament (EMA, European Medicinal Agency) ;
- l'ICH (International Conference on Harmonization) qui permet d'harmoniser les bonnes pratiques entre les pays ;
- l'Agence américaine du médicament FDA (Food and Drug Agency) basée à Washington.

Un Plan d'investigation pédiatrique (PIP) est soumis aux autorités avant les études chez le patient. Si la molécule est d'intérêt chez l'enfant, des études non cliniques et cliniques spécifiques sont définies.

Le développement non-clinique

Au cours de cette phase, la molécule est évaluée selon :

- son activité pharmacologique (mécanisme d'action) : comment agit-elle ? Sur quels organes ou quelles cibles ? Dans le cadre de quelle pathologie ?
- sa pharmacocinétique : que devient-elle dans l'organisme ? Comment est-elle absorbée, transformée (métabolisme), éliminée ?

- sa toxicité (toxicologie) : les études réglementaires réalisées *in silico*, *in vitro* (dans des éprouvettes) sur des organes isolés ou des cellules et *in vivo* avec des animaux de laboratoire ;
- ses propriétés physicochimiques et la formulation galénique : sous quelle forme médicamenteuse la molécule pourrait-elle être administrée puis préparée à l'échelle industrielle ?



4

Les différentes étapes (2/3)

LE DÉVELOPPEMENT D'UN MÉDICAMENT

Le développement clinique

Il se divise en 3 phases :

- Phase I : Réalisée chez le volontaire sain (sauf pour les anticancéreux ou SIDA), son objectif est de montrer la tolérance de la molécule et établir son profil pharmacocinétique chez l'homme.
- Phase II : Réalisée chez un petit nombre de patients, elle sert à rechercher une dose active et établir le profil pharmacocinétique chez le patient.
- Phase III : Réalisée chez un plus grand nombre de patients avec la formulation qui sera mise sur le marché, elle permet de montrer l'efficacité de la molécule en comparaison à une molécule de référence ou un placebo.

Après l'AMM

Le marketing et les « études de notoriété » sont lancés mais surtout des études de phase IV permettant d'évaluer la sécurité de la molécule sur une très grande échelle (pharmacovigilance). D'autres indications ou formulations sont aussi recherchées. Des études spécifiques sont demandées par des agences.

Différents brevets protègent les intérêts des académiques (organismes d'état) ou des industries qui ont participé au développement puis à la commercialisation du médicament.

Le brevet de molécule, dure 20 ans et peut-être prolongé de 5 ans selon les pays ; les données sont protégées pendant 10 ans.

Un générique (copie du(es) principes actif(s) contenu(s) dans un médicament déjà existant) est développé et mis sur le marché une fois que les brevets (de molécule) sont tombés dans le domaine public et après obtention d'une AMM spécifique.

Étapes du développement d'un médicament



5

Les acteurs de cette histoire

LA DÉCOUVERTE DE LA PÉNICILLINE

Déjà dans l'Antiquité, certains végétaux étaient utilisés après leur décomposition pour traiter des plaies et des panaris.

En 1871, le chirurgien anglais J. Lister constate que des urines contaminées par le champignon *Penicillium* ne sont plus un milieu propice au développement des bactéries. Il soignera ainsi une infirmière avec une préparation de ce type.

En 1897, le Français E. Duchesne observe dans son travail de thèse une interaction entre la bactérie *Escherichia coli* et *Penicillium*. Mais faute de crédits, il abandonne ses recherches.

31 ans après, en 1928, sans avoir basé les travaux sur ces recherches, A. Fleming isole un agent antibactérien, qu'il teste contre le staphylocoque et plusieurs agents infectieux connus à l'époque. Il nomme cet agent : pénicilline. Sa publication a peu d'écho dans la communauté scientifique.

En 1936, H. W. Florey, professeur de pathologie à Oxford et E. B. Chain, biochimiste allemand qui a fui le nazisme, reprennent les travaux de Fleming. Ils réussissent à produire 100 mg de pénicilline qu'ils testent avec succès sur des souris infectées par des streptocoques.

En 1940, Florey convainc des industriels américains, Merck, Pfizer et Squibb, de se lancer dans la production de la pénicilline, qui est utilisée pour guérir les nombreux blessés de guerre victimes de maladies microbiennes et d'infections.

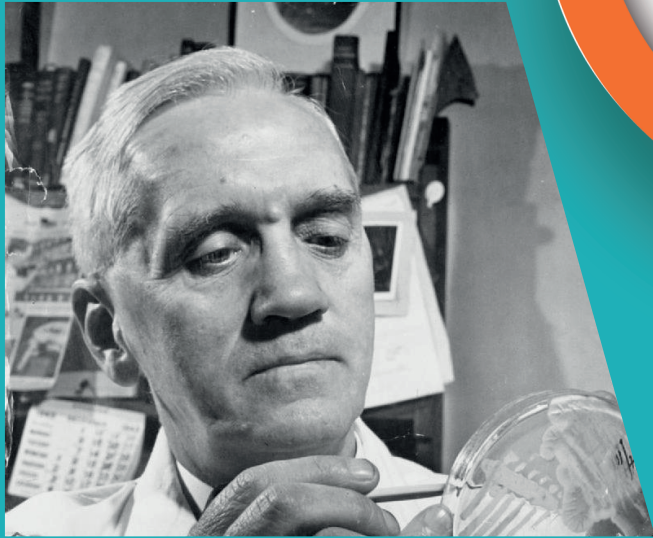
En 1945, Fleming est anobli et reçoit le prix Nobel de physiologie-médecine avec Chain et Florey.



Champignons *Penicillium*

Hasard et démarche scientifique

LA DÉCOUVERTE DE LA PÉNICILLINE



Sir Alexander Fleming (1881-1955) médecin, biologiste et pharmacologue britannique

En 1928, le docteur A. Fleming enquêtait sur les propriétés des staphylocoques, dans son laboratoire de Saint-Mary's Hospital, à Londres.

De retour de vacances le 3 septembre, il constate que certaines boîtes de Petri, où il cultivait les staphylocoques, ont été envahies par des colonies cotonneuses d'un blanc verdâtre.

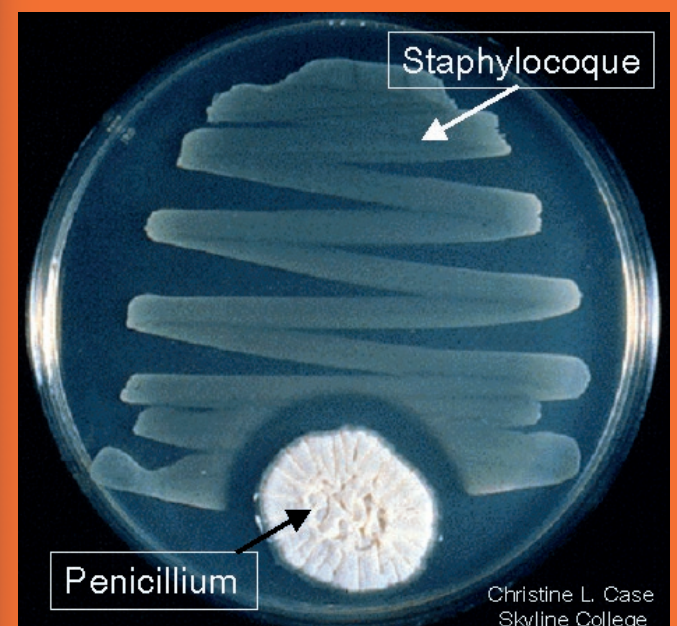
Elles avaient été contaminées par les souches d'un champignon microscopique, le *Penicillium notatum*, utilisé par son voisin de pailleuse.

Au lieu de les jeter, Fleming les examine et s'aperçoit qu'autour des colonies, le staphylocoque ne pousse pas ! Il isole alors un extrait de la moisissure, l'identifie comme appartenant à la famille du *Penicillium* et donne un nom à cet agent : pénicilline.

Colonies de Staphylocoques
contaminées par
Penicillium notatum

L'année suivante, Fleming publie le compte-rendu de sa découverte mais sans en mesurer encore toute la portée.

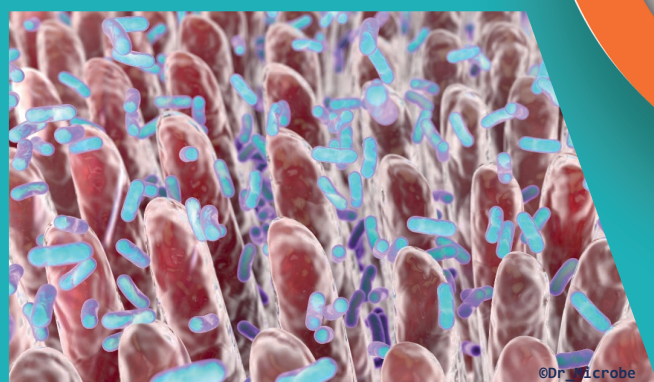
Depuis les années 40, la pénicilline est produite par l'industrie pharmaceutique et contribue à l'augmentation de l'espérance de vie.



Amies ou ennemies de l'homme

LA DÉCOUVERTE DE LA PÉNICILLINE

Intestin humain avec bactéries intestinales



Une bactérie est un micro-organisme formé d'une seule cellule, sans noyau, à structure très simple, ni animal ni végétal.

Le corps humain est colonisé par des milliards de bactéries, sur la peau, la bouche, les intestins... La plupart de ces bactéries sont inoffensives ou bénéfiques pour l'organisme.

Il existe cependant de nombreuses espèces pathogènes à l'origine de maladies infectieuses.

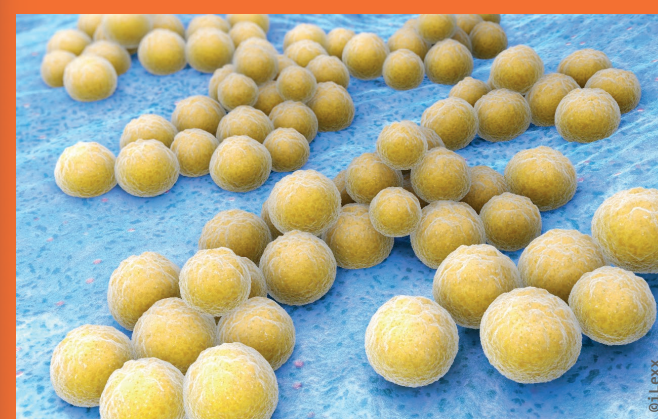
Les staphylocoques

Parmi ces bactéries, les staphylocoques sont souvent localisés sur la peau ou les muqueuses externes de porteurs sains, mais aussi dans l'environnement (eau non traitée, sols, objets souillés).

Ils peuvent devenir redoutables lorsqu'ils franchissent la barrière de la peau à travers une blessure, lors d'une opération chirurgicale, ou encore quand les défenses immunitaires naturelles sont affaiblies.

Ils sont aujourd'hui un des premiers agents responsables d'infections nosocomiales (infections contractées en milieu hospitalier).

On comprend alors l'importance de la découverte de la pénicilline qui s'attaque aux staphylocoques en les tuant ou en bloquant leur développement.



Staphylocoques dorés

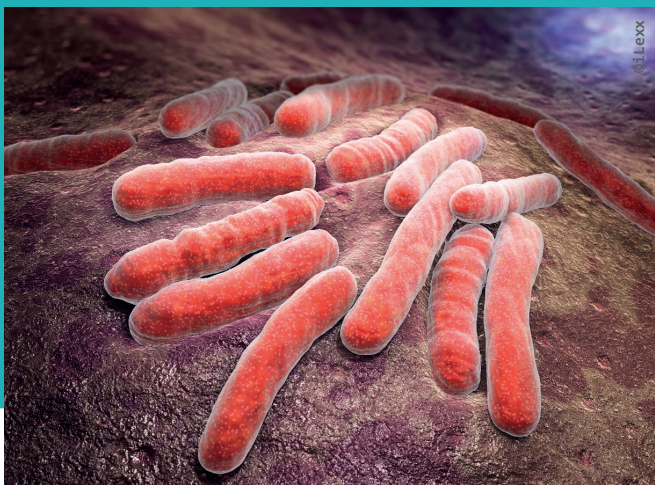
Un des premiers anti- biotiques

LA DÉCOUVERTE DE LA PÉNICILLINE

Des maladies bactériennes mortelles comme la tuberculose, la pneumonie, la diphtérie, la syphilis ou le tétanos, contre lesquelles il n'existait aucun remède il y a 70 ans, peuvent désormais être traitées grâce aux antibiotiques.

Leur utilisation thérapeutique a ainsi permis d'allonger la durée moyenne de la vie humaine d'une dizaine d'années.

Il existe plus de 10 000 molécules antibiotiques connues, principalement des composés d'origine naturelle.



Seulement environ 150 d'entre elles sont utilisées en thérapeutique humaine, dont un quart sont des bêta-lactamines comme la pénicilline.

La plupart des antibiotiques sont produits par :

- les bactéries (procarotes)
- les champignons (17 % des antibiotiques)
- les végétaux supérieurs
- les animaux
- les lichens

Malheureusement, les bactéries acquièrent au cours du temps une résistance aux antibiotiques.

La lutte contre l'antibiorésistance passe par la recherche de nouveaux antibiotiques, mais elle commence surtout par une utilisation plus raisonnée des antibiotiques, au risque de se retrouver dans dix ou vingt ans aussi démunis qu'au début du XX^{ème} siècle contre les maladies infectieuses.

À cette fin, la Haute Autorité de Santé alerte les médecins et patients et publie des recommandations relatives à l'utilisation des antibiotiques, sans effet contre les maladies virales.

Infection bactérienne Tuberculose

Les antibio- tiques en France

LA DÉCOUVERTE DE LA PÉNICILLINE

Dans le cadre de ses missions de surveillance des médicaments, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé collecte, traite et analyse les données portant sur la consommation des antibiotiques.

Sa synthèse est régulièrement publiée sous forme de rapports qui retracent les évolutions observées depuis l'année 2000, de façon à couvrir l'ensemble des « plans antibiotiques » nationaux.

Faits marquants 2016 en chiffres

Entre 2011 et 2016, la consommation d'antibiotiques en ville a augmenté de 5,6 %.

Les bêta-lactamines, pénicillines (seules ou associées) représentaient 65,2 % de la consommation d'antibiotiques en ville et 59 % à l'hôpital.

Trois nouvelles substances antibiotiques réservées à l'usage hospitalier ont été commercialisées en France.

Les antibiotiques critiques, c'est-à-dire ceux qui sont particulièrement générateurs de résistances bactériennes, représentaient 35 % de la consommation totale (36,5 % en 2015).

La consommation de quelques antibiotiques « critiques » a diminué (fluoroquinolones, céphalosporines de 3^{ème} génération) ou s'est stabilisée (amoxicilline-acide-clavulanique).

Deux prescriptions d'antibiotiques sur 3 en ville l'ont été pour des affections ORL et des affections des voies respiratoires basses.

La durée moyenne de prescription reste la même qu'en 2015 : 9,2 jours et la médiane est toujours de 6 jours.

10

Une longue histoire 1/2

LA VACCINATION

De tous temps, notamment lors des épidémies, tous les humains ne sont pas atteints par les maladies, tous n'en meurent pas... Pourquoi certains et pas les autres ? La question s'est imposée pendant des siècles.

Une amorce de réponse est venue du fait que les rechutes étaient rares. Ceci est vrai pour la peste ou la variole, grands fléaux du passé. D'où l'application d'une certaine méthode pendant des siècles : contaminer d'avance, mais pas trop violemment, la population. Méthode risquée, bien sûr, et qui fit de gros dégâts parmi les sujets contaminés, et parmi leurs proches atteints par contagion...

Cette méthode est attestée depuis le 16^{ème} siècle, en particulier pour la variole : ce fut la « variolisation ». Des savants jésuites relatent de manière scientifique son application en Chine au 18^{ème} siècle.

À la fin du 18^{ème} siècle, l'anglais Jenner et d'autres chercheurs furent aiguillés sur une autre piste : celle de la vaccine, forme bovine et bénigne de la variole. Les trayeuses, exposées quotidiennement à la vaccine, ne contractaient pas la variole. Le progrès fut immédiat dans la protection contre la variole.

Quand Pasteur intervient, la situation est confuse : une solution existe pour la variole, mais rien pour les autres maladies.

Pasteur semble être celui qui a introduit clairement la notion d'atténuation.

Au lieu de diluer plus ou moins le germe à injecter, il est conservé dans une situation qui lui fera perdre l'essentiel de sa virulence. Le sujet alors contaminé fera une « réaction », mais ne développera pas la maladie.

Une longue histoire 2/2

LA VACCINATION

A partir de Pasteur, les recherches dans ce domaine disposent d'un principe directeur, qui apporte une grande sécurité et s'applique à un grand nombre de germes.

La méthode se diversifiera, en faisant jouer l'atténuation sur le germe lui-même ou sur les toxines qu'il sécrète. Puis on réalisera des vaccins chimiques.

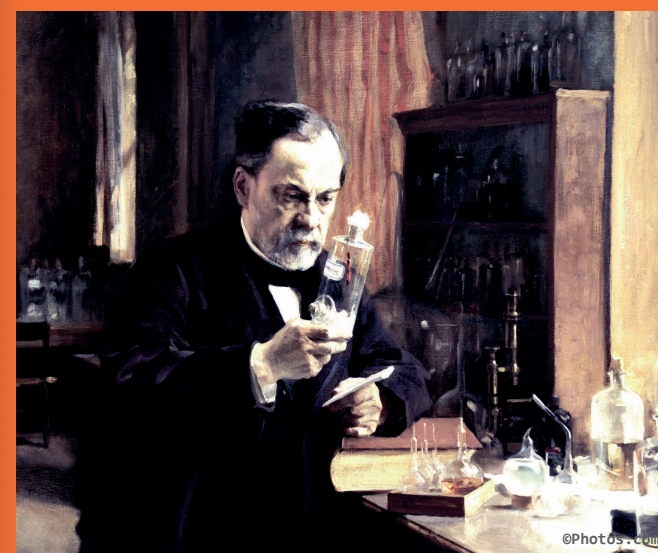
Pasteur testa ce concept d'atténuation en cherchant à protéger des animaux. Cela fonctionna avec le choléra des poules, le charbon du mouton, le rouget des porcs.

Pasteur prit alors le risque de vacciner, en 1885, J. Meister, mordu l'avant veille par un chien enragé.

Pasteur nous a familiarisés avec le monde des micro-organismes qui nous environnent : microbes, bactéries, levures et ferments, virus. Il a imposé la relation de cause à effet entre leur présence et les maladies contagieuses, fait oublier la théorie de la génération spontanée, renforcé les notions d'asepsie et d'antisepsie.

Ses travaux ont aussi concerné les vers à soie ainsi que l'élaboration du vin et de la bière où il a mis en évidence la « chiralité », dissymétrie moléculaire qui influe sur la déviation de la lumière.

Depuis ces premiers travaux, la chiralité est devenue centrale dans les sciences de la matière. Ses applications sont innombrables, allant de la synthèse des molécules actives aux propriétés des constituants intervenant dans l'imagerie.



Louis Pasteur dans son laboratoire.

Observations et Démarche scientifique (1/2)

LE MILLEPERTUIS

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est connu et utilisé depuis l'Antiquité. Les druides considéraient que sa seule odeur suffisait à chasser les diables, d'où son surnom de « chasse-démon ».

Une plante aux multiples vertus

Bien avant le Moyen-Âge, ses sommités fleuries sont utilisées pour préparer des extraits huileux de couleur rouge sans équivalent pour soigner les blessures et les brûlures. Il est alors surnommé « l'herbe aux guerriers » et entre dans la composition de l'eau d'arquebusade.

En 1861, on signale que des animaux au pelage blanc ayant brouté du millepertuis puis étant restés exposés au soleil ont présenté de graves troubles cutanés. C'est ainsi que le phénomène de la photosensibilisation a été découvert.

Au cours du XX^{ème} siècle, ses effets réputés dans la dépression légère à modérée sont mis en évidence en clinique. Il devient un produit phare dans cette indication en Allemagne et aux États-Unis. Ses principes actifs multiples sont identifiés en 1974.

En 2000, son effet inducteur d'enzymes impliquées dans le métabolisme de certains médicaments est mis en évidence. La co-administration du millepertuis et de ces médicaments entraîne une baisse de leur concentration dans le sang et une minoration de leur effet.



Observations et Démarche scientifique (2/2)

LE MILLEPERTUIS

Le millepertuis officinal est une plante vivace de la famille des Hypéricacées. Très répandu sur quasiment l'ensemble des continents, il se plaît dans les fossés et au bord des routes. Il est cueilli lors du solstice d'été, jour de la Saint-Jean-Baptiste, d'où son nom d'herbe de la Saint-Jean.

Une plante aux feuilles trouées

Il peut atteindre 60 à 80 centimètres de hauteur et sa tige dressée est parcourue par deux lignes saillantes caractéristiques, décelables sous les doigts.

Ses fleurs sont groupées au sommet des tiges et se reconnaissent à leurs 5 pétales d'un beau jaune

brillant bordés de noir et à leurs très nombreuses étamines.

Ses feuilles sont opposées, ovales et bordées de petits points noirs. Elles sont parsemées de poches à huile translucides, particulièrement bien visibles lorsqu'on observe la feuille par transparence et face à la lumière.

Ces poches translucides donnent un aspect criblé et perforé à la feuille et sont à l'origine de son nom « millepertuis » (ou mille trous en vieux français) et de ses surnoms « herbe aux mille trous » ou « herbe aux piqures ».

Constat et théorie

Ainsi, selon la Théorie des signatures, si une plante à la feuille aussi trouée résiste et prospère c'est qu'elle renferme un pouvoir ou des substances qui soignent les blessures.

De même, si le millepertuis est un chasse-diable, il peut être efficace pour soigner la dépression, et c'est le cas !



Est-il un médicament ?

LE MILLEPERTUIS

Cette plante aux feuilles « trouées » a ainsi trouvé sa place dans l'arsenal thérapeutique moderne.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) reconnaît comme « cliniquement établi » l'usage du millepertuis par voie orale dans le traitement « des dépressions légères à modérées ». Elle reconnaît comme « traditionnel » son usage local pour soigner « les coupures, irritations, brûlures légères et infections virales de la peau ».

Mais aucune spécialité pharmaceutique de millepertuis ne bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Il est donc vendu en para- ou phyto-pharmacie.

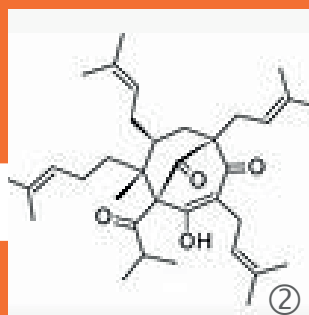
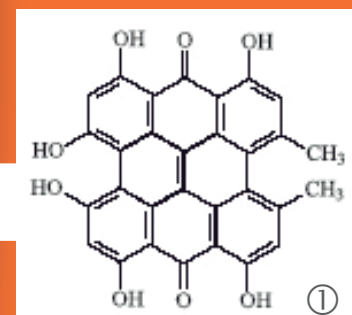
Ses sommités fleuries sont utilisées :

- par voie orale en infusion ou en gélules à teneur contrôlée en principe actifs pour les syndromes dépressifs légers à moyens ;
- par voie locale sous forme d'extraits huileux pour ses vertus cicatrisantes.

Il est contraindiqué avec les médicaments dont il favorise le métabolisme et conduit au sous-dosage. Il entraîne chez certaines personnes une photosensibilisation et des brûlures après exposition au soleil.

Les recherches continuent pour étudier son potentiel du millepertuis et de ses principes actifs -Hypericine (1) et Hyperforine (2)- pour différentes indications dans des pathologies graves comme le SIDA ou le cancer.

Néanmoins, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) met en garde les médecins à propos de la co-administration du millepertuis et d'une longue liste de médicaments majeurs utilisés entre autres en cardiologie, dans le traitement du SIDA ou du cancer.



Les acteurs de cette histoire

LE SAULE

Les feuilles et surtout l'écorce du saule blanc sont utilisées en décoction depuis l'Antiquité. Hippocrate (médecin grec, IV^{ème} siècle avant JC) les recommandait contre les douleurs et les fièvres.

La découverte d'une substance active isolée à partir d'extraits d'écorce de saule est attribuée à différents chimistes ou pharmaciens européens.

En 1825, l'Italien F. Fontana nomme cette substance, la salicine, qui est renommée, en 1828, salicyline par l'Allemand J. Buchner.

En 1829, le Français P. Leroux gardera ce nom mais améliore son procédé de préparation et atteste de

son efficacité contre les fièvres dans une communication à l'Académie des Sciences.

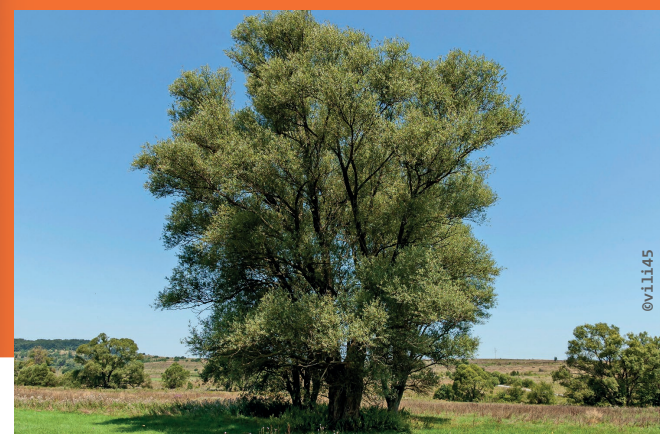
En 1835, le chimiste allemand K. Löwig isole et identifie l'acide salicylique à partir de la reine des prés ou spirée (*Spiraea ulmaria* ou *Fliependula ulmaria*) connue également pour ses propriétés anti-pyrétiques.

En 1838-1839, les travaux du médecin et chimiste italien R. Piria permettent de préparer l'acide salicylique à partir de la salicyline.

En 1853, l'acide salicylique étant difficilement

administrable par voie orale car peu soluble et très amère, le chimiste français C. Gerhardt fabrique pour la première fois l'acide acétylsalicylique.

Le procédé de fabrication de cet acide est amélioré par les chimistes allemands F. Hoffmann et A. Eichengrün. Ils mettent au point sa production industrielle pour le compte de la firme Bayer qui dépose la marque Aspirin[®] en 1899.



Observations et Démarche scientifique

LE SAULE



©unpict

Le saule blanc ou saule commun (*Salix alba*) est un arbre de la famille des Salicacées. Il est très répandu en Europe, où il pousse sur les terrains humides ou au bord de l'eau. Ses rameaux sont très fins et flexibles. Ses feuilles sont alternes, longues et étroites, très finement dentées. Elles sont couvertes de fines soies courtes responsables de leur couleur légèrement argentée.

Le saule est une espèce dioïque : les sexes sont séparés sur des pieds différents, ses fleurs évoluent alors en chatons pendants soit mâles soit femelles.

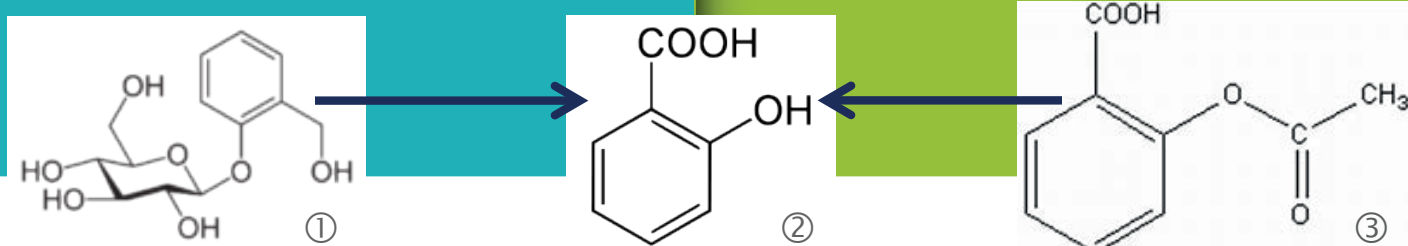
Constat et théorie

Le saule pousse dans des régions marécageuses très propices aux fièvres. Il supporte pourtant parfaitement ces conditions d'humidité.

Selon la Théorie des signatures, il doit contenir des substances qui lui permettent de résister à ces milieux défavorables. La nature nous montre ses pouvoirs, à nous de savoir nous en servir. Et cela a marché dans le cas du saule !

La molécule extraite de l'écorce de saule, la salicine naturelle (1), est un glucoside [molécule condensée avec un sucre, le glucose]. Considéré comme un précurseur chimique, une « pro-drogue » il évolue dans l'organisme en un principe actif : l'acide salicylique (2).

Il faudra les travaux conjoints, voire compétitifs, de différents chimistes européens pour comprendre ce mécanisme et arriver à le reproduire en synthétisant une autre « pro-drogue » : l'acide acétylsalicylique (3) qui se transforme en acide salicylique dans l'organisme.



L'aspirine

LE SAULE

L'aspirine est un des médicaments les plus consommés au monde car efficace pour des maux courants tels la douleur. Tombée dans le domaine public avec une synthèse chimique très optimisée, elle est peu chère. Près de 25 milliards de comprimés seraient fabriqués par an.

Les indications

L'aspirine est indiquée comme :

- Antalgique (qui agit contre la douleur) et antipyrétique (qui abaisse la température du corps en cas de fièvre), mais aussi comme anti-inflammatoire dans le traitement des rhumatismes. La dose recommandée est de 500mg à 2g/j chez l'adulte.

- Antiagrégant plaquettaire, favorisant la fluidification du sang. Il sert à éviter/limiter les récurrences de maladies cardiovasculaires, les accidents vasculaires cérébraux ou les complications après un pontage coronarien. La dose recommandée est de 75 à 300mg/j.

Les formes galéniques

Les galénistes, du nom de Galien, médecin grec de l'Antiquité, mettent au point les formes pharmaceutiques des médicaments et les procédés de fabrication.

Pour l'aspirine, il existe trois formulations :

- Enrobage gastro-résistant, pour un usage chronique : la substance active est libérée dans l'intestin, prévenant ainsi l'effet irritant de l'aspirine sur la muqueuse de l'estomac.
- Tamponnée et effervescente, pour les douleurs aiguës : l'hydrogencarbonate de sodium améliore la solubilité et la rapidité d'action.
- Poudre à dissoudre dans l'eau : le sel de lysine accroît la solubilité de l'acetylsalicylate.

Les acteurs de cette histoire

LA RADIOPHARMACIE



Claude Bernard me disait un jour « Nous saurons la Physiologie lorsque nous pourrons suivre pas à pas une molécule de carbone ou d'azote, faire son histoire, raconter son voyage dans le corps (d'un chien), depuis son entrée jusqu'à sa sortie ». Taine, H.H., Histoire de la France, 1891, 7, 28.

H. Becquerel (1896) et P. & M. Curie (1898) découvrent la radioactivité et obtiennent le Prix Nobel de physique en 1903.

L'Institut de Radium est créé en 1909, c'est le début de la radiothérapie.

G. Hevesy, Prix Nobel de chimie (1943), découvre le principe de dilution isotopique et la notion de traceurs en 1923.

I & F Joliot-Curie découvre en 1934 la radioactivité artificielle et obtiennent le Prix Nobel de chimie en 1935 : « On doit prévoir l'emploi des éléments radioactifs en tant qu'indicateurs pour étudier le comportement de leurs isotopes inactifs dans les phénomènes biologiques ».

En 1938, l'Iode 131 est produit pour la première fois et le Carbone 14 est découvert en 1946.

À partir de 1940, l'imagerie nucléaire et le traitement d'images se développent :

- compteur de Geiger-Muller
- scanographe à balayage
- B. Cassen
- caméra à scintillations de H.O. Anger (1957)
- gammatographie (1972) par G.N. Hounsfield et Cormack, Prix Nobel de Médecine 1979
- caméra à positons (à partir de 1960) en parallèle avec le développement de radiotraceurs.



I & F Joliot-Curie dans leur laboratoire.

Observations et Démarche scientifique

LA RADIOPHARMACIE

Les êtres vivants consomment, échangent avec leur environnement les éléments chimiques nécessaires à leur survie. Ces derniers se dispersent dans leur corps, réagissent, se transforment et permettent d'assurer diverses fonctions. Ainsi le glucose est source d'énergie : à chaque effort, le corps en consomme.

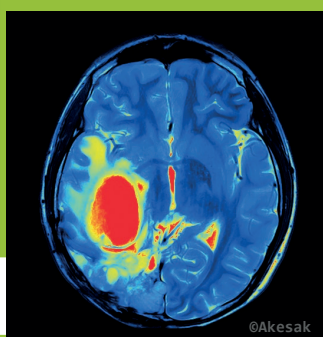
Double utilité

La radioactivité permet de suivre l'évolution d'un élément chimique à l'intérieur du corps grâce à des traceurs observables depuis l'extérieur du corps avec une résolution spatiale et temporelle suffisante et de déposer un élément chimique à l'intérieur du corps pour un traitement local.

Principe général

La radioactivité peut intervenir à deux stades :

- Diagnostic : observer in vivo le métabolisme d'un radioisotope au sein d'un organe cible et réaliser une cartographie de la radioactivité représentative de l'état de fonctionnement de l'organe.
- Thérapeutique : administrer certains radio-isotopes à des doses convenables pour assurer une irradiation sélective et prolongée au sein d'un tissu pathologique donné.



Cartographie d'un cerveau.

Domaines d'application

L'imagerie fonctionnelle in vivo consiste à administrer un traceur radioactif au patient permettant sa détection externe. Ce sont les scintigraphies (émission de rayonnements gamma) ou les tomographies par émission de positons (TEP).

La radiothérapie métabolique traite des maladies bénignes (hyperthyroïdie...) ou des maladies malignes (cancers...)

La radio-immunologie permet de réaliser un diagnostic biologique in vitro.

Une application

LA RADIOPHARMACIE

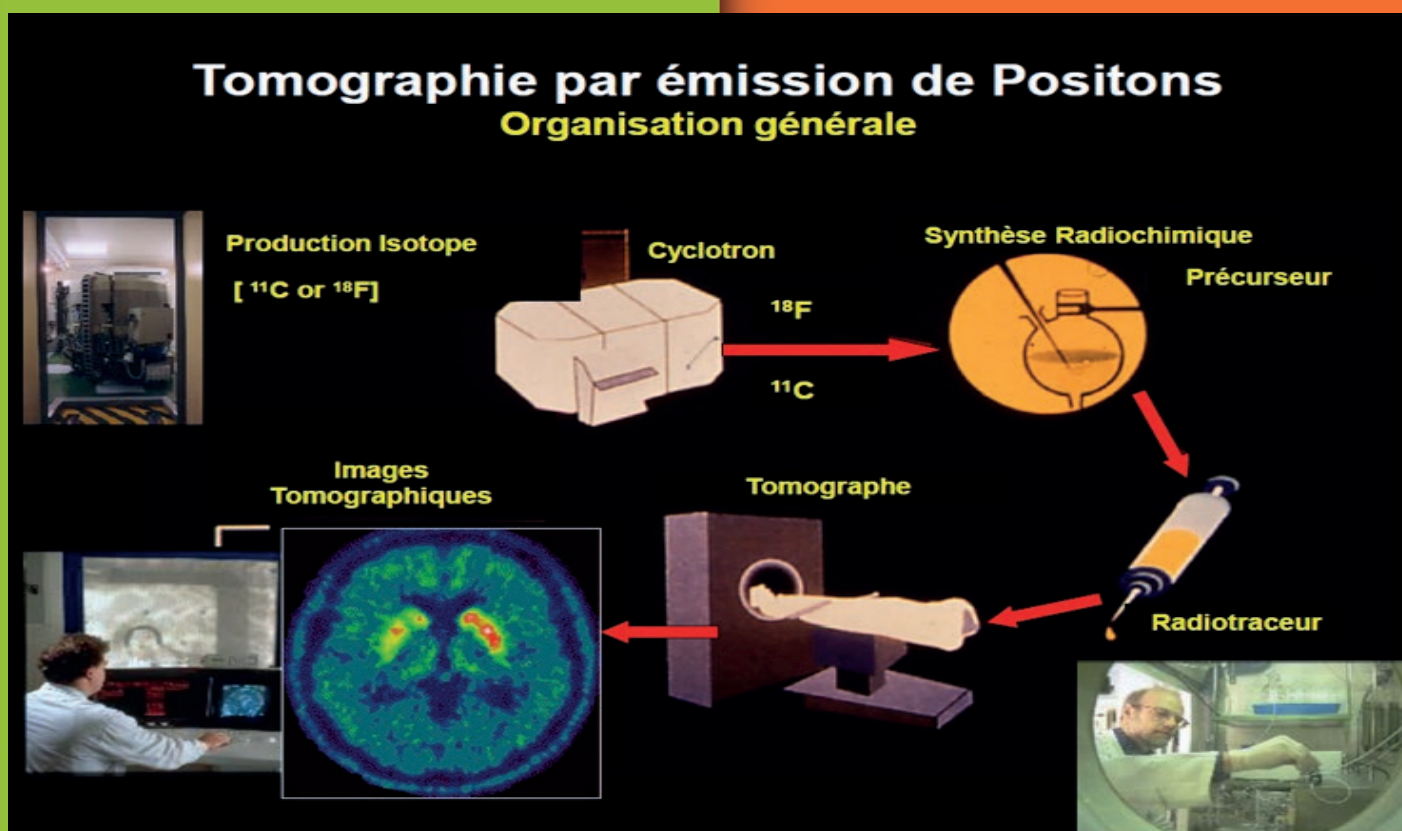
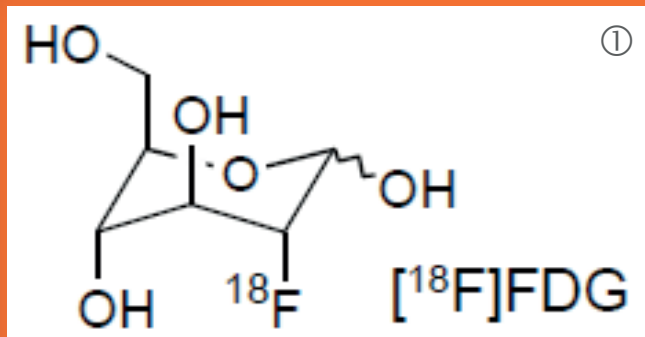
Une des applications de la radiopharmacie est la tomographie par émission de positons (TEP).

La TEP-FDG est fréquemment réalisée dans les centres de médecine nucléaire. Cet examen est couplé à l'utilisation d'un traceur faiblement radioactif, le fluorodéoxyglucose (FDG (1) qui est une sorte de glucose dans lequel un atome de carbone est remplacé par un atome de fluor radioactif. Ce sucre est capté par le tissu cancéreux très métabolique.

Il permet d'évaluer une lésion, de confirmer la nature cancéreuse d'une tumeur, de déterminer le stade d'un cancer, de diagnostiquer une éventuelle

récidive et d'apprécier rapidement la réponse au traitement.

La TEP-FDG peut également être utilisée dans l'évaluation des pathologies infectieuses ou inflammatoires.



21

Les acteurs de cette histoire (1/2)

LA METFORMINE

Le diabète est une maladie liée à une anomalie de la production ou de l'action de l'insuline, une hormone sécrétée par le pancréas et qui régule le taux de sucre (glucose) dans le sang.

Il existe le diabète de type 1, caractérisé par la disparition des cellules produisant l'insuline et le diabète de type 2, (dit aussi de l'âge mûr) où le pancréas est capable de fabriquer de l'insuline mais où l'organisme développe une résistance à l'insuline qui devient moins efficace.

Le diabète de type 2 touche plus de 415 millions de patients dans le monde. Son apparition serait favorisée par une prédisposition génétique et, entre autres causes, l'obésité et la sédentarité.

Les symptômes typiques du diabète (urine abondante et sucrée, soif et faim excessives), ont été décrits depuis l'Antiquité par les plus grands médecins dont Aristote, Galien, Avicenne et Paracelse.

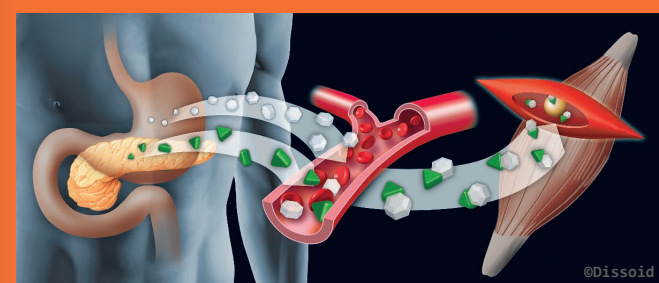
La médecine traditionnelle fait une large place à l'usage des plantes : plus de 400 auraient été référencées dans le traitement du diabète, dont le galéga connu des Indiens d'Amérique.

En 1848, C. Bernard, médecin français, obtient le prix de physiologie générale pour ses premières découvertes sur les fonctions digestives du pancréas

et le rôle du foie dans la régulation de la glycémie.

On démontre les propriétés galactogènes (qui favorise la production de lait) du galéga. On le réserve en priorité à l'usage vétérinaire.

En 1889, le médecin allemand O. Minkowski met en évidence le rôle majeur du pancréas dans le contrôle de la glycémie et dans l'origine du déséquilibre de ses fonctions conduisant au diabète.



Les acteurs de cette histoire (2/2)

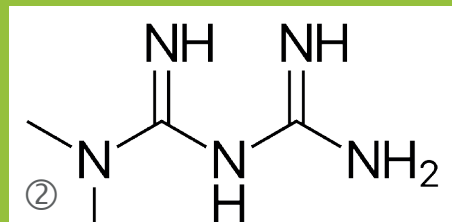
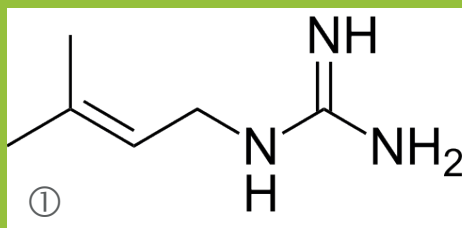
LA METFORMINE

En 1921, le médecin F. Grant Banting à Toronto (Canada) extrait de l'insuline à partir de pancréas de bœuf ou de porc. FG Banting reçoit le Prix Nobel de médecine en 1923. L'injection d'une forme purifiée d'insuline sauve la vie à de nombreux patients diabétiques.

En 1920, G. Tanret isole du galéga une substance active : un alcaloïde nommé galégine (1).

En 1930, J. Sterne travaille sur la galégine en milieu hospitalier à Paris. Suite à la 2nde guerre mondiale, on découvre les sulfamides hypoglycémiant, premiers traitements oraux du diabète.

En 1957, la metformine (2), dont le mécanisme d'action est différent, est commercialisée en France.



Observations et Démarche scientifique

LA METFORMINE

Le galéga (*Galega officinalis*), appelé aussi « Rue des chèvres », « Lilas d'Espagne », appartient à la famille des Fabacées.

Son nom latin vient du grec « gala » qui signifie « lait » et « aigos », « chèvre ».

C'est un buisson dépassant rarement un mètre de hauteur. Ses feuilles sont composées de nombreuses folioles vertes à la face inférieure et légèrement bleutées à la face supérieure. Ses fleurs violet pâle ont une forme caractéristique dite « papilionacée » car elles sont constituées de 5 pétales de taille inégale qui les font ressembler à un papillon.

D'abord réputé pour soigner la peste, on réserve bien vite l'usage du galéga à l'alimentation du bétail, les vaches en particulier, dont il augmente notablement la production laitière.

Hélas, son introduction systématique dans les champs au XVIII^{ème} siècle et la consommation de fleurs et de graines provoquent des empoisonnements mortels au sein des troupeaux. L'ingestion de feuilles, de tiges ou de racines n'a pas d'effet toxique. Certains des signes d'empoisonnement évoquent ceux des comas diabétiques.

En 1927, l'administration de galéguine à des lapins et des chiens, démontre ses effets hypoglycémiantes et conduit à la mort des cobayes pour les doses les plus élevées.

Les chimistes de l'industrie pharmaceutique naissante s'emparent alors de la molécule de la galéguine et, aidés des pharmacologues et médecins, sélectionnent une nouvelle molécule moins toxique et plus spécifique : la metformine.



Un médicament de référence

LA METFORMINE

La metformine est le seul antidiabétique de la classe des biguanides. Elle est administrée à la dose de 500 mg ou 850 mg, 2 ou 3 fois par jour. À ces doses, elle diminue l'insulino-résistance de l'organisme devenu intolérant aux sucres et diminue la glucogénèse hépatique.

La metformine fait toujours l'objet de nombreuses études pour mieux cerner ses avantages dans le cadre du diabète de type 2 mais également des pathologies cardiovasculaires.

Ses effets secondaires conduisent à des contre-indications pour certaines situations telle l'insuffisance rénale sévère.

Des études cliniques menées chez l'enfant ont également montré son efficacité.

La Haute Autorité de Santé définit la stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 dans le cadre de ses recommandations que suivent les médecins et qui sont établies avec les associations de recherche sur le diabète et la CPAM.

Celle-ci évalue l'efficacité attendue des traitements, leur tolérance, leur sécurité et leur coût. Elle est associée à des mesures hygiéno-diététiques recommandées par les personnels de santé.

La metformine est aujourd'hui le médicament de première intention en monothérapie. Elle peut également être administrée avec d'autres médicaments antidiabétiques dont l'insuline ou les nouvelles classes d'antidiabétiques oraux avec des mécanismes d'action différents.

La metformine existe sous de nombreuses formes génériques moins coûteuses que les autres antidiabétiques administrés par voie orale.



HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Les acteurs de cette histoire (1/2)

LE KINA-KINA

Le paludisme (ou malaria) est une maladie infectieuse causée par un parasite microscopique du genre *Plasmodium*. Transmis par un moustique, l'anophèle femelle, il est causé par quatre espèces différentes de *Plasmodium* : *P. falciparum* (la plus dangereuse, présente surtout en Afrique), *P. malariae*, *P. ovale* et *P. vivax*. Il sévit particulièrement dans les pays tropicaux et subtropicaux à climats chauds et humides.

Les Incas connaissent depuis des siècles les propriétés fébrifuges (qui repoussent la fièvre) de l'écorce du quinquina qui poussent sur les hauteurs de la cordillère des Andes. Ils l'ont baptisé « kina-kina ».

En 1638, la comtesse de Cinchon, épouse du vice-roi du Pérou, est sauvée de fièvres grâce à la poudre de l'écorce. Elle en rapporte à la cour d'Espagne. En 1742, le botaniste Linné donnera le nom Cinchona, en hommage à la comtesse.

En 1649, les Jésuites espagnols s'attribuent le monopole de cette poudre. Le médecin du roi de France, Patin, la rejette. C'est pourtant bien cette poudre, infusée dans du vin et dont le goût amer a été masqué par des épices, vendue à prix d'or par Talbot, apothicaire à la cour du roi d'Angleterre qui, en 1678, soulage Louis XIV de ses fièvres.

En 1735/8, une mission scientifique menée au Pérou par Condamine et J. de Jussieu découvre l'origine géographique de « l'arbre à fièvre », cachée par les Indiens.

Si ces derniers négocient la poudre de son écorce, ils gardent soigneusement caché le lieu où pousse le quinquina. Querelles et rivalités religieuses ou royales freinent le commerce ou attisent les envies.



Les acteurs de cette histoire (2/2)

LE KINA-KINA

En 1811, le Portugais Gomes extrait de l'écorce une substance azotée, la cinchonine, dont la structure chimique s'apparente à un alcaloïde, classe récemment découverte et décrite par le chimiste Seguin.

En 1820, Pelletier et Caventou, pharmaciens français, découvrent la quinine et sauvent de nombreux soldats en Algérie.

En 1840, la société Schweppes, élabore l'Indian tonic, à base de sucre et de quinine, afin de lutter contre le paludisme qui décime l'armée des Indes.

En 1866, les graines de quinquina offertes à l'Anglais C. Ledger par un Indien, qui sera supplicié pour avoir trahi son peuple, sont plantées sur l'île de Java.

En 1934, la firme allemande IG Farben (Bayer) met au point la synthèse d'un dérivé de la quinine. Les brevets sont échangés avec les Américains. Le produit est testé pendant la 2^{nde} guerre mondiale et donne naissance à la chloroquine mise sur le marché en France en 1949 sous le nom de Nivaquine[®].

Quand la route vers Java est coupée au cours de la 2^{nde} guerre mondiale, les chimistes allemands et américains rivalisent d'ingéniosité pour synthétiser de nouvelles molécules dérivées de la quinine, moins toxiques et plus actives qu'ils testent sur leurs armées.

Timbre-poste français (1970)
150^{ème} anniversaire de la découverte et de l'isolement de la quinine. Pelletier (1788 - 1842) et Joseph Bienaimé Caventou



Observations et Démarche scientifique

LE KINA-KINA

Il existe de nombreuses espèces de quinquina, toutes originaires des versants orientaux des Andes amazoniennes culminant entre 1500 et 3000 mètres d'altitude. Elles appartiennent au genre *Cinchona*. On s'intéresse surtout au *C. Succirubra* (Q rouge) ou au *C. Ledgeriana* (Q. Jaune).

L'arbre peut dépasser 20 mètres de hauteur. Ses feuilles ont une forme allongée, avec des veines très apparentes, et elles sont légèrement pubescentes (poilues) sur le dessous. Les fleurs, roses et blanches, forment des grappes très odorantes. Les fruits sont des capsules allongées. L'écorce prend une teinte rougeâtre quand on la coupe.

Constat et théorie

La légende raconte qu'un homme grelottant de fièvre et mourant de soif aurait bu les eaux d'un lac près de Loxa, au Pérou, où croussaient des arbres (des quinquinas !) engloutis par un tremblement de terre. Miraculeusement sauvé, il fit aussi boire cette eau à ses compagnons.

Selon la Théorie des signatures, comme pour le saule, l'amertume du breuvage est associée aux fièvres des régions marécageuses. Et cela marche encore dans le cas du quinquina !



Les traitements (1/3)

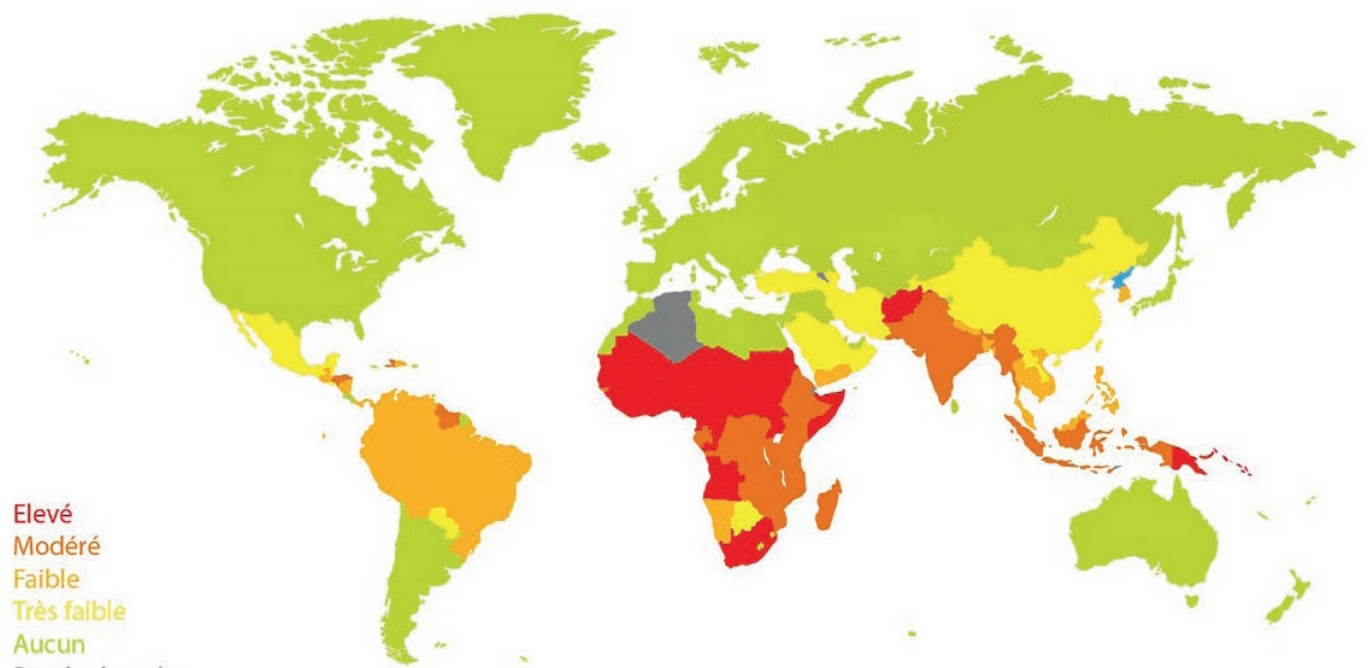
LE KINA-KINA

Le paludisme est la 1^{ère} endémie mondiale. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que plus de 3 milliards de personnes sont exposées. Le nombre de cas est estimé à près de 300 millions chaque année dont plus de 90 % touche l'Afrique. Le nombre annuel de décès est d'environ 500 000, dont la plupart sont des enfants de moins de 5 ans en Afrique subsaharienne.

Le paludisme présente des caractéristiques cliniques variables : de la fièvre, des frissons, des céphalées, des douleurs et faiblesses musculaires, des vomissements, de la toux, de la diarrhée et des douleurs abdominales et des troubles neurologiques.

On distingue les traitements de prévention en cas de voyage en zones d'endémie et les traitements lorsque le diagnostic du paludisme a été confirmé. La quinine et ses dérivés restent un traitement encore largement prescrit et efficace.

Carte mondiale du paludisme
Estimation des Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC).



Elevé
Modéré
Faible
Très faible
Aucun
Pas de données
Pas de données mais cas recensés

https://www.cdc.gov/malaria/travelers/country_table/a.html

Les traitements (2/3)

LE KINA-KINA

Traitements et mesures de prévention

Ce traitement ou chimiopro-
phylaxie prend en compte :

- La destination car des résistances aux traitements de base sont connus dans certains pays.
- Les déplacements locaux
- Le lieu de résidence, être en ville ou en altitude n'implique pas la même protection qu'un séjour en brousse.
- La saison, celle des pluies étant particulièrement propice à la propagation du paludisme.
- L'âge, l'état du patient (grossesse), ses pathologies et leurs traitements.
- La durée du séjour pour les zones de faible risque de transmission.

La chimioprophyllaxie débute avant le départ, se poursuit pendant tout le séjour en zone impaludée et sur un temps défini après ce séjour, correspondant au délai pendant lequel le *P. Falciparum* peut rester inactif et donc inaperçu.

Les traitements préventifs conseillés selon les zones sont : la chloroquine, seule ou associée au proguanil, l'atovaquone et le proguanil, la méfloquine ou la doxycycline. Les autres moyens de prévention comprennent la lutte contre les moustiques, le port de vêtements couvrants.

Traitements en cas d'infection

La confirmation du diagnostic du paludisme est biologique : mise en évidence d'hématozoaires dans le sang par un frottis et une goutte épaisse ou recherche d'antigènes circulants par immunochromatographie disponible en ville, sensible et spécifique du *P. falciparum*.

Le but du traitement est la prévention des complications (*P. falciparum*) et la limitation du risque de récurrence (*P. vivax*, *malariae* et *ovale*).

Les traitements (3/3)

LE KINA-KINA

Un arbre décisionnel permet d'optimiser les prises en charge des patients suivant :

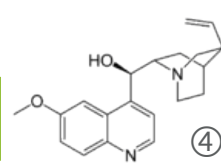
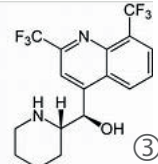
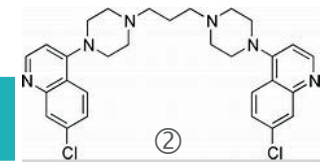
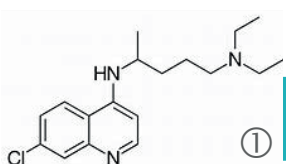
- l'espèce de *Plasmodium*
- la présence ou l'absence de signes de gravité imposant ou non une hospitalisation (dans ce cas, la situation socio-économique du patient peut être prise en compte)
- les zones de contamination, en particulier celles où sont connues des résistances aux traitements
- l'âge, l'état général du patient et différentes circonstances comme la grossesse.

Le traitement des *P. Vivax, malariae* et *ovale* est la chloroquine (1).

Le traitement de *P. Fal-ciparum* :

- Pour un patient non hospitalisé, sont associés atovaquone et proguanil, artéméther et luméfantine ou arténimol et pipéraquline (2) en 1^{ère} intention. La méfloquine (3) et la quinine (4) sont utilisées en 2^{ème} intention.
- En milieu hospitalier, le traitement de référence a été longtemps la quinine intraveineuse, relayée par un antipaludique oral. L'artésunate intraveineux est le traitement de 1^{ère} intention du paludisme grave chez l'adulte et chez l'enfant.

Artéméther, arténimol et artésunate sont des dérivés de l'artémisinine une substance extraite d'une plante chinoise, l'armoise annuelle (*Artemisia annua*), connue depuis des millénaires pour ses propriétés antipaludiques et actuellement un grand espoir pour le traitement du paludisme.



L'histoire et ses principaux acteurs

LA DÉJÀ TROP LONGUE HISTOIRE DU SIDA

C'est le 5 juin 1981 que les « Centers for Disease Control » américains rapportent quelques cas d'une forme rare de pneumonie qui touche spécifiquement des jeunes hommes homosexuels. À la fin de cette même année, on saura que la maladie provoque une immunodéficience, qu'elle se transmet par voie sexuelle et sanguine, qu'elle ne touche pas seulement les homosexuels mais également les utilisateurs de drogues injectables et les personnes transfusées.

En 1982, le nom de AIDS (Sida en français, Syndrome de l'Immuno Déficience Acquise) est utilisé pour la première fois.

En mai 1983, dans la revue « Science », deux chercheurs français, F. Barré Sinoussi et L. Montagnier de l'Institut Pasteur, décrivent pour la première fois le virus responsable de la maladie : "Lymphadenopathy Associated Virus" ou LAV (futur VIH-1).

En 1985, un deuxième virus, le futur VIH-2, est isolé et le premier test de dépistage de la maladie du VIH-1 est commercialisé.

En 1986, la communauté scientifique adopte le nom de VIH (virus d'immunodéficience humaine). La première thérapie à l'AZT (molécule antirétrovirale) est disponible.

Les Nations Unis développe un premier programme de lutte contre le sida. Le 1^{er} décembre devient « Journée Mondiale du SIDA » pour l'OMS.

En 1987, l'Institut Pasteur met au point le test de dépistage du VIH-2.

En 1989, 138 souches de HIV sont recensés.



Françoise Barré-Sinoussi.

L'histoire et ses principaux acteurs

LA DÉJÀ TROP LONGUE HISTOIRE DU SIDA

En 1990, on estime le nombre de malades du SIDA dans le monde à 1 million.

En 1991, F. Moore, peintre new-yorkais, crée un ruban rouge en guise de compassion et de solidarité pour la cause du sida.

En 1996, l'efficacité des trithérapies est démontrée.

En 2005, le nombre de malades du SIDA dans le monde est estimé à 45,3 millions d'individus, on parle pandémie.

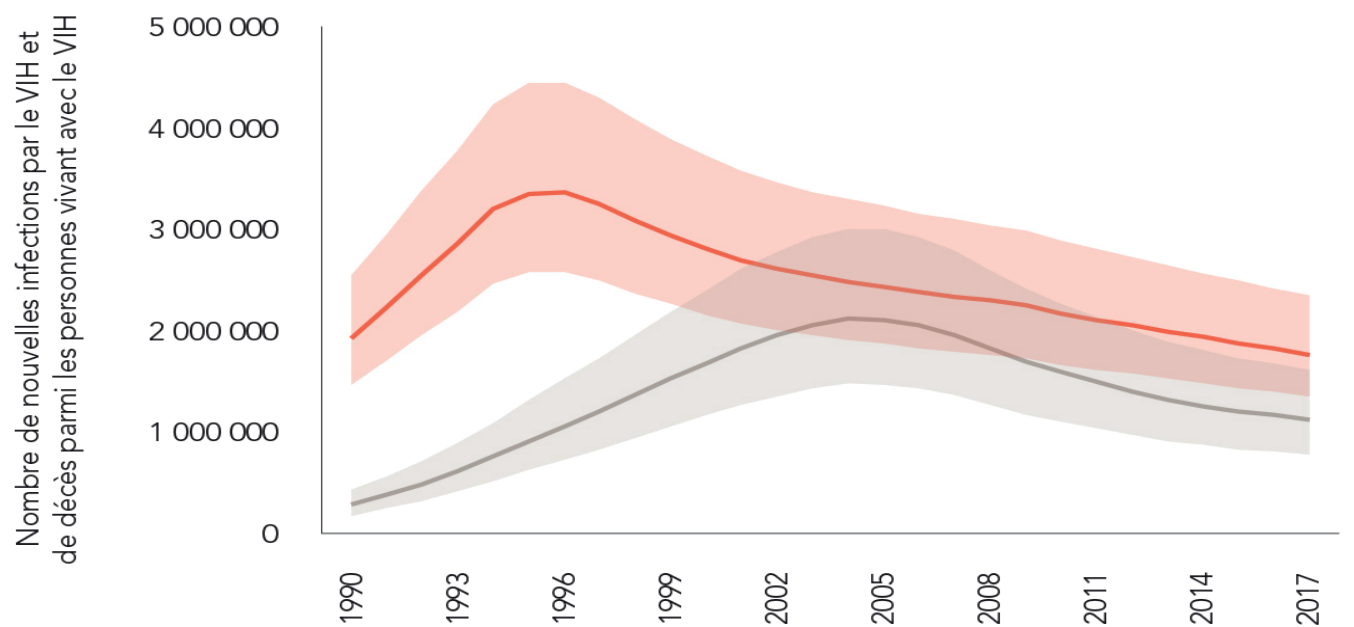
En 2008, F. Barré Sinoussi et L. Montagnier reçoivent le prix Nobel de médecine. Les progrès sont lents, mais incontestables.

Si le SIDA a déjà fait plus de 25 millions de morts, les efforts engagés dans la lutte finissent par payer. Ainsi, le nombre de séropositifs dans le monde, 33,4 millions, est stable et les nouvelles infections sont en net recul :

2,5 millions, contre 3 millions en 1998. La mortalité décroît.

En 2012, ONUSIDA annonce une chute de plus de 50 % des nouvelles infections au VIH dans 25 pays dont 13 en Afrique subsaharienne.

Nombre de nouvelles infections à VIH et de décès parmi la population séropositive (toutes causes confondues), à l'échelle mondiale, 1990-2017.



— Nouvelles infections à VIH — Décès parmi les personnes vivant avec le VIH

Source : Estimations ONUSIDA 2018.

Qu'est-ce que le VIH ?

LA DÉJÀ TROP LONGUE HISTOIRE DU SIDA

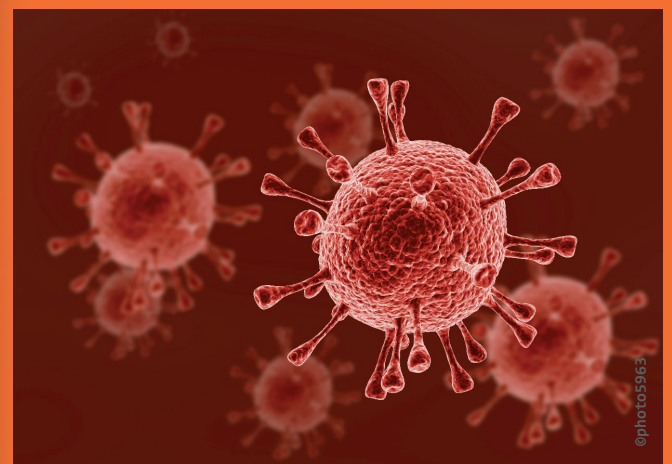
Le VIH détruit peu à peu une catégorie de globules blancs, les lymphocytes TCD4 chargés de la bonne coordination de la réponse immunitaire. Ainsi, les défenses de l'organisme sont fragilisées au point de ne plus pouvoir lutter contre des infections normalement bénignes, devenant alors mortelles. C'est l'immunodéficience.

Le VIH est un rétrovirus. Comme les virus, il ne dispose pas intrinsèquement de tous les éléments nécessaires à sa duplication. Il doit pour cela profiter de la machinerie cellulaire et donc infester une cellule pour se multiplier.

Le VIH dispose d'une protéine à sa surface capable de reconnaître spécifiquement le récepteur, exprimé principalement par des lymphocytes T. Il fabrique un ADN à partir de son ARN viral lorsque qu'il entre dans la cellule-hôte. Cet ADN complémentaire du génome viral s'intègre dans le génome de la cellule-hôte. Le rétrovirus utilise ensuite la machinerie cellulaire pour fabriquer ses protéines et se répliquer.

Le virus induit alors chez la cellule une réaction d'apoptose, la poussant à se suicider,

raccourcissant ainsi son espérance de vie. Ceci explique alors, du moins en partie une chute relative des populations de LT4.



Les phases d'infection par le VIH

LA DÉJÀ TROP LONGUE HISTOIRE DU SIDA

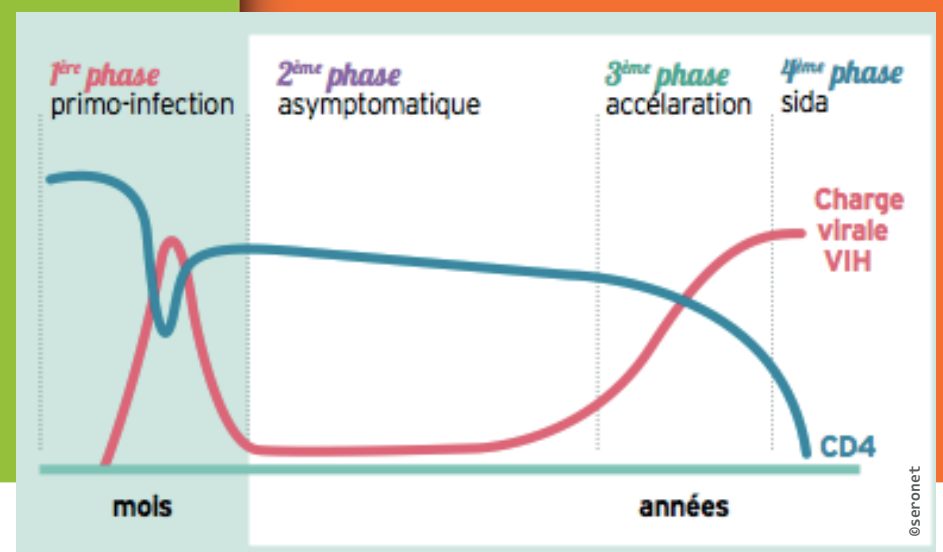
Lorsque le VIH pénètre dans un organisme, il se réplique intensément. La charge virale augmente vite, et entraîne une forte chute des populations de LT4. Au bout de quelques semaines, la réplication virale ralentit tandis que le système immunitaire s'active davantage. Il fait reculer l'infection et crée davantage de LT4 pour compenser les pertes.

Cependant, les défenses ne parviennent pas à éradiquer le virus qui poursuit doucement son œuvre meurtrière. Alors que la phase de primo-infection est souvent symptomatique (dans 70 % des cas, avec fièvre, toux, fatigue, courbatures, etc.).

Il s'ensuit une période de latence de 10 à 12 ans au cours desquels, les concentrations en LT4 continuent de baisser. L'organisme commence à déclarer des maladies opportunistes, qu'un sujet en bonne santé ne développe pas. Il entre alors en phase de Sida et devient immunodéprimé. Ses défenses ne peuvent plus contrôler les infections normalement mineures qui surviennent, conduisant alors au décès.

Sans traitement, le patient meurt dix à quinze ans après la primo-infection.

Les antirétroviraux actuels ralentissent fortement la réplication virale et retardent voire empêchent l'entrée en stade Sida. Ils ne parviennent pas encore à éradiquer les populations virales.



35

La vaccination en échec

LA DÉJÀ TROP LONGUE HISTOIRE DU SIDA

Les chercheurs ont essayé sans succès depuis le début de l'épidémie de Sida de développer un vaccin permettant au corps de créer des défenses immunitaires capables de détruire le virus s'il pénètre dans l'organisme.

Plusieurs raisons concourent à cet échec :

- le virus du Sida est très variable ; l'enzyme permettant de créer un brin d'ADN à intégrer dans le génome à partir de l'ARN viral, commet régulièrement des erreurs. La séquence du virus s'en trouve altérée, et de ce fait, il n'exprime pas toujours les mêmes protéines à la surface, rendant difficile la

stimulation des défenses contre une molécule.

- Le VIH dispose d'une protéine antigène stable indispensable à sa pénétration dans les cellules hôtes. Mais elle est inaccessible pour les anticorps du système immunitaire, à l'exception du moment précédant l'intrusion. Le délai d'action est trop court pour que l'organisme puisse se défendre efficacement, rendant la vaccination presque impossible.

Enfin les deux souches du virus, VIH-1 et VIH-2 sont assez différentes et nécessitent donc de développer deux vaccins.



Comment prévenir ?

LA DÉJÀ TROP LONGUE HISTOIRE DU SIDA

Médecins et associations insistent sur la nécessité de limiter au maximum les risques de contamination en prenant plusieurs précautions :

- s'assurer de son état sérologique : le dépistage est la première démarche à effectuer pour vérifier ou non la présence du VIH.
- empêcher la transmission du virus par voie sexuelle : l'utilisation d'un préservatif (masculin ou féminin) reste la meilleure option avec un partenaire mal connu ou ignorant son statut sérologique, et pour les personnes les plus à risque, notamment celles vivant avec une personne

séropositive, la prise préventive de médicaments antirétroviraux renforce les défenses immunitaires.

- éviter la transmission par voie sanguine : lors d'une transfusion pratiquée en milieu hospitalier, l'échantillon est préalablement testé pour différents virus, dont le VIH.
- prévenir de la transmission du VIH de la mère à l'enfant : un médicament antirétroviral pris dès le 3^{ème} mois de grossesse, la zidovudine (AZT), permet de diminuer les risques de 20% à quelques % (entre 1 et 5 %).

- S'informer auprès des associations de lutte contre le SIDA (AIDES, Sidaction, Sida info service, Sidanet, Sol En Si) et du Ministère de la Santé : chaque jour, bénévoles et professionnels renseignent, accompagnent et conseillent les personnes séropositives, leur entourage ou simplement ceux qui ont des questions.



37

Mais des espoirs sont permis

LA DÉJÀ TROP LONGUE HISTOIRE DU SIDA

Les chercheurs ne manquent pas d'imagination, mais ces efforts demandent toujours des années d'étude et de préparation, du laboratoire à l'animal, puis de l'animal à l'Homme, puis de l'Homme aux soins cliniques.

Les thérapies commencent à se montrer de plus en plus efficaces, et d'autres pourraient à l'avenir les surpasser encore en efficacité. Un rêve qui montre qu'il n'y a plus rien d'inaccessible...

Depuis l'arrivée des trithérapies, la mortalité est en net déclin dans les pays développés,

et certains en guérissent même. Mais l'Afrique et l'Asie du Sud-Est continuent de payer un lourd tribut, faute de moyens. Pourtant l'OMS s'était donnée pour objectif d'apporter les traitements nécessaires à 15 millions de personnes à travers le monde en 2015. À titre indicatif, seuls 8 millions de malades y avaient accès en 2011.

La vaccination est à un tournant, et même si les premiers vaccins testés n'immunisent pas complètement les patients en prévention ou en thérapie, ils pourraient contribuer à ralentir la

propagation du VIH, améliorer le quotidien des personnes séropositives dans les pays développés et enfin faciliter la généralisation des thérapies aux patients des pays les plus modestes.

En parallèle, on cherche à déterminer le lien entre l'expression des gènes humains et l'infection au VIH, afin de savoir quels fragments d'ADN pourraient nous préserver.

C'est un premier pas vers la thérapie génique, qui pourrait aussi constituer un traitement d'avenir contre le VIH.