

le plus  
de l'intelligent

SIDA

VIH

# Le virus piégé ?

Des chercheurs français  
ouvrent une piste nouvelle :  
la thérapie génique.

Organisation pour l'...  
du Fleuve Sénégal  
Haut Commissariat  
Centre Régional de Docum  
Saint-Louis

J.A. / L'INTELLIGENT - N° 2109  
DU 12 AU 18 JUIN 2001

Recherche. Comment, avec des rongeurs, des Lyonnais ont bluffé le VIH.

# Des souris et des hommes.

RENÉ GUYONNET

**L**a décision des grands laboratoires pharmaceutiques, fin avril, de renoncer à poursuivre à Pretoria le gouvernement sud-africain et de réduire considérablement le prix des médicaments antisida

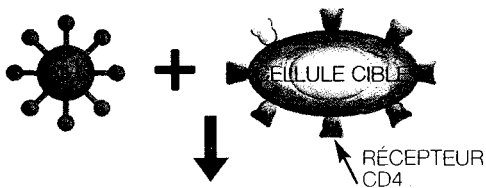
marque une étape très importante dans la lutte contre l'épidémie. Mais ce n'est qu'une étape. Un traitement vingt fois moins cher permettra de sauver des milliers de vie, ce n'est pas rien. Mais, même à ce prix, il restera hors de portée

de la plupart des pays en développement (PED). Et la multithérapie sera toujours un traitement difficile à suivre et pénible, exigeant une structure sanitaire adaptée et un suivi médical souvent inexistant dans les PED, s'accompagnant fréquemment du développement de la résistance du virus et qu'il faudra, dans la plupart des cas, continuer la vie durant.

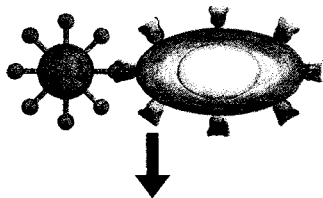
S'il est aujourd'hui, au Nord comme au Sud, impossible d'éradiquer le virus, la médecine, cependant, n'a pas dit son dernier mot. Même si cela prendra encore des années, on finira par trouver des vaccins. Or la preuve est maintenant faite qu'il existe un moyen rapide et définitif de mettre le VIH – le virus de l'immunodéficience humaine acquise – hors d'état de nuire. Elle a été apportée au Laboratoire des déficits immunitaires et de rétrovirologie de Lyon par une équipe de chercheurs français. Les hommes clés de cette équipe, le professeur Jean-Louis Touraine

## Le mécanisme naturel d'infection par le VIH.

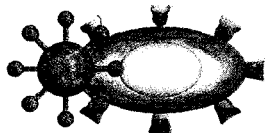
**A** ● Deux glycoprotéines du virus, la gp120 et la gp41, sont attirées par les récepteurs CD4 de la cellule.



**B** ● Le virus « frappe à la porte ».

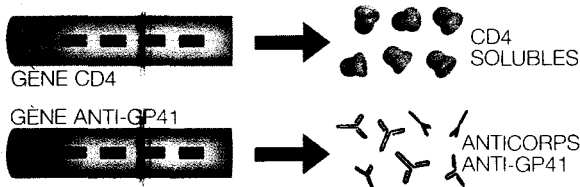


**C** ● Il fusionne avec la cellule cible.



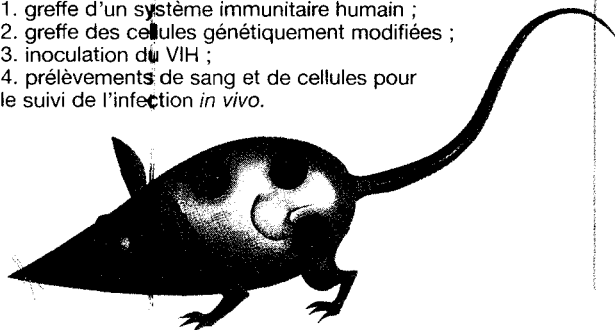
## Pour éviter cette infection, on « détourne l'attention » du virus en lui proposant un « leurre ».

**A** ● À partir des gènes dont on dispose, on fabrique de « fausses portes » pour les deux glycoprotéines : des récepteurs CD4 solubles pour la gp120 (qui s'autodétruiront, entraînant la disparition du virus) et des anticorps pour la gp41 (qui les feront disparaître).



**B** ● On expérimente cette thérapie génique sur des souris « humanisées » :

1. greffe d'un système immunitaire humain ;
2. greffe des cellules génétiquement modifiées ;
3. inoculation du VIH ;
4. prélèvements de sang et de cellules pour le suivi de l'infection *in vivo*.



et le docteur Kamel Sanhadji, ont expliqué à *J.A./L'intelligent* le cheminement de leurs travaux. Leur secret : la thérapie génique.

**Comment cette recherche a-t-elle été conduite ?** « Les choses les plus simples sont généralement les meilleures », rappelle en souriant le Dr Sanhadji. Les chercheurs lyonnais ont d'abord décortiqué le cycle biologique, autrement dit analysé la manière dont le VIH procède pour infecter la cellule, afin de savoir s'il est possible, et quand, d'intervenir dans le processus.

Le virus possède deux têtes : la glycoprotéine 120, ou gp120, et la

glycoprotéine 41, ou gp41 (voir tableau numéro 1). Ce sont deux protéines sucrées. Les protéines sont des molécules qui entrent dans une forte proportion dans la constitution des êtres vivants.

C'est grâce à la gp120 que le VIH reconnaît ses cellules

GÈNES  
TRANSFÉRÉS  
À PARTIR  
DE L'ADN.



V. MANLIUSJAI.

### La parade.

Le virus est enveloppé de récepteurs CD4 et d'anticorps, et s'autodétruit. La cellule reste saine.

cibles, à savoir les globules blancs, les lymphocytes T qui sont les supports de l'immunité cellulaire, ceux qui nous permettent de nous défendre contre les intrus. Il y a, à la surface de certains lymphocytes, un récepteur qu'on appelle CD4. Évolution, destin ou volonté divine, il se trouve que la gp120 est une clé spécifique et spéciale qui permet au VIH de se fixer sur le CD4 humain. Et humain seulement. Si le VIH est en contact avec des cellules de chat, de cheval ou de poulet, qui ont aussi des CD4, il ne les infecte pas. Lorsqu'il est ainsi fixé, avec l'aide de la gp41, sur la cellule humaine cible, il y perce un « trou » et y pénètre. Il va dès lors l'habiter et s'y multiplier, détruisant le système de défense de l'organisme, ouvrant la voie aux maladies opportunistes et aux cancers.

D'où l'hypothèse de nos chercheurs : « Pourquoi n'offrirait-on pas ce récepteur au virus sans lui donner l'asile complet ? Pourquoi ne le piégerait-on pas avec un leurre ? »

Il faut bien comprendre, en effet, que si le récepteur CD4 est dans l'impossibilité de se refuser au VIH, le VIH lui, n'en demande pas plus. Or, ce CD4, c'est une molé-

cule qu'on peut fabriquer dans un laboratoire. C'est le produit d'un gène qui est dans le génome humain, une petite séquence sur le grand filament de l'ADN. Ce gène permet la reproduction en grande quantité de ce récepteur CD4.

Le virus, qui ne voit pas plus loin que son CD4, va se précipiter sur ces récepteurs qui circulent dans l'organisme, s'y plonger, s'y enfermer et s'y laisser détruire en quelques semaines. Car on s'est arrangé pour faire fabriquer par les cellules des CD4 solubles.

Pour encore limiter le risque et se protéger contre la gp41, on dresse une autre barrière. On possède aussi la séquence génétique d'un anticorps qui permet de bloquer l'action de la gp41. « C'est cette construction à deux étages, indiquent les chercheurs, qui a été notre fait et qui a été appliquée *in vivo* sur des animaux en expérimentation. » Elle a fait l'objet d'une communication à la revue scientifique américaine *AIDS*

(mot anglais pour sida) publiée le 22 décembre (voir « Profil »).

**Quels sont les avantages de ce traitement ?** On dispose aujourd'hui de deux gènes qui ont l'immense mérite d'avoir une efficacité considérable, laquelle s'inscrit dans la durée. Des essais avaient été effectués, il y a cinq ans, avec l'interféron, un antiviral naturellement sécrété par l'organisme (communication Sanhadji, Leissner, Firouzi et *alii* dans *AIDS* d'août 1997). Mais l'interféron n'avait pas une efficacité assez forte et il était moins sélectif vis-à-vis du VIH. La quantité de virus était réduite, mais l'effet

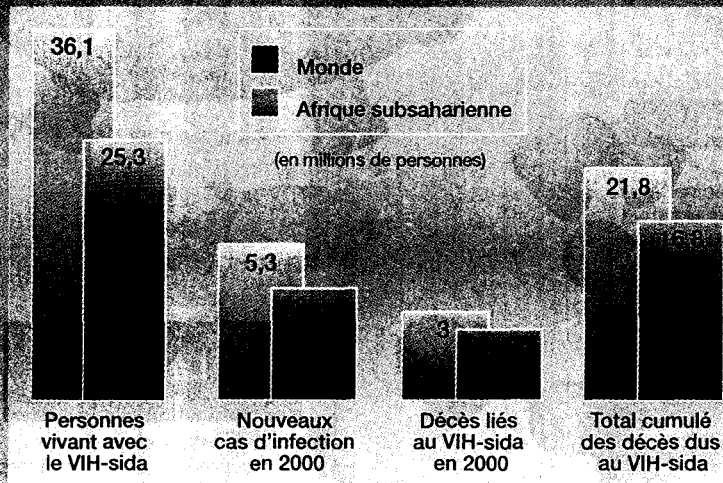
**On introduit chez le sujet une « usine » qui fabriquera le remède indéfiniment.**

n'était pas durable.

La difficulté que présente le VIH, c'est sa mutabilité. Au bout de quelques mois de traitement, il mute et devient résistant. Les multithérapies permettent d'adapter le traitement en changeant l'un ou plusieurs des médicaments devenus peu efficaces, mais peu à peu le virus acquiert des résistances

**ÉCLAIRAGE**

**L'Afrique subsaharienne, la plus lourdement touchée**



© Dans son rapport rendu public le 21 juin 2000, Peter Piot, le directeur exécutif du Programme onvaient « Il y a dix ans, le VIH-sida était vu avant tout comme une grave crise de santé. En 1991, les estimations prévoient que d'ici à la fin de la décennie, l'Afrique subsaharienne compterait 9 millions de personnes infectées et 5 millions de décès, trois fois moins que la réalité. C'est dire si l'on veut éviter des conséquences catastrophiques sur le développement et la démographie, combien il est nécessaire d'intensifier la recherche sur un traitement efficace et économique, et sur un vaccin fiable.

multiples. Au bout d'un certain nombre d'années, 20 % des malades sont en échappement thérapeutique : le traitement n'est plus efficace chez eux.

« Notre approche, explique l'équipe lyonnaise, a un double mérite. D'abord, il ne s'agit pas d'un médicament à prendre plusieurs fois dans la journée. On insère une fois pour toutes dans l'organisme l'usine qui fabrique le remède. Il est dès lors produit en permanence, à chaque minute de la vie et indéfiniment. Ensuite, même si le virus se modifiait au point de n'être plus attiré par le CD4 de production génique, on peut penser qu'il ne serait plus attiré non plus par le CD4 fixé sur la cellule. Les médicaments sont artificiels : ils empêchent la multiplication du virus. Notre traitement est naturel : on apporte la molécule qui est utilisée par le virus pour pénétrer dans la cellule du patient.

« Aussi habile et rusé que soit le virus, on lui oppose une parade encore plus rusée, puisqu'on le prend à son propre piège. C'est pour cette raison que nous utilisons le terme de leurre. Le virus a été leurré. Au lieu d'infecter les cellules, il est fixé sur une molécule soluble et circulante qui le détourne des cellules cibles. »

L'efficacité du traitement a été prouvée non seulement en laboratoire, mais aussi *in vivo*, c'est-à-dire sur un organisme animal entier. Ce qui préfigure un traitement réalisable. Avant, la thérapeutique du sida, c'était un espoir. Maintenant, on est sûr que ce traitement existe. Reste à l'adapter pour qu'il puisse être appliqué aux malades sans danger et sans difficulté.

Deux perspectives sont encourageantes. La première, c'est de pouvoir dans un proche avenir – on ne peut pas rêver de quelques mois, il faudra plusieurs années – offrir un traitement aux 20 % de patients qui sont aujourd'hui en échappement thérapeutique, ou bien

## PROFIL

### Les chercheurs



O. ALEXIS/GAMMA

#### UNE RÉUSSITE FRANÇAISE

Le Dr Kamel Sanhadji (à g.) et le Pr Jean-Louis Touraine, avec leurs souris dans leur laboratoire de Lyon.

**L**e professeur Jean-Louis Touraine, 55 ans, est chef du service de transplantation et d'immunologie clinique à l'hôpital Édouard-Herriot de Lyon depuis 1986, directeur du Laboratoire des déficits immunitaires et de rétrovirologie à la faculté de médecine RTH Laennec, président, entre autres, de la Fondation Afrique-Lyon-Sida, auteur de la première greffe *in utero* des cellules embryonnaires chez un fœtus souffrant d'un déficit immunitaire en 1988, et de nombreuses publications.

Le docteur Kamel Sanhadji, 46 ans, est depuis 1987 directeur des recherches dans le Laboratoire des déficits immunitaires et de rétrovirologie. Titulaire de plusieurs doctorats, il a fait des séjours de recherche aux États-Unis au laboratoire d'immunologie de Tampa, en Floride, et aux laboratoires d'immunologie et de biologie moléculaire du Sloan-Kettering Memorial Center de New York. Il est professeur des universités en biologie cellulaire.

Ce sont eux qui ont préparé la communication à *AIDS* de décembre 2000. Les autres signataires sont Réza Firouzi et Laurence Kehli, du Laboratoire des déficits immunitaires de Lyon, Linda Grave, Philippe Leissner et Majid Mehtali, de Transgène SA à Strasbourg, Christine Rouzioux, du Département de virologie, groupe hospitalier Necker-Enfants-malades à Paris, et Jean-Claude Tardy, du laboratoire de virologie, faculté de médecine Rockefeller à Lyon. Les travaux ont été soutenus par l'association Sidaction et l'Agence nationale de recherche sur le sida (ANRS).

La conclusion de la communication à *AIDS* est cette brève phrase : « Nos résultats confirment les propriétés anti-VIH de 2F5 et de sCD4-IgG produits de façon continue *in vivo* après une thérapie génique *ex vivo* chez des souris humanisées gravement immunodéficientes. » © R.G.

►► qui auront des intolérances si importantes qu'ils ne pourront prolonger leur thérapie. Le traitement par les gènes est tellement proche de ce qui est naturel qu'il ne devrait avoir que très peu d'effets secondaires. Il ne fait que produire en grande quantité une molécule déjà fabriquée en petite quantité.

Le deuxième grand espoir, et peut-être le plus grand, c'est de pouvoir mettre un traitement efficace à la disposition de tous les pays - « et Dieu sait qu'ils sont nombreux ! » - qui n'ont ni les moyens de financer une multithérapie, ni les infrastructures sanitaires indispensables pour le suivi médical : la prise de sang tous les trimestres pour adapter le traitement, la consultation toutes les quatre à huit semaines... Une fois les gènes greffés, on peut relâcher la surveillance. Et le gain économique sera considérable.

**Comment en est-on arrivé là ?** Grâce à des souris humanisées. Une telle recherche s'inscrit évidemment dans la perspective de travaux de longue durée : huit ans depuis le commencement des premières expériences de thérapie génique (interféron) chez la souris humanisée. Il y a d'abord, comme le dit le Pr Touraine, « une part d'histoire de notre laboratoire : avant même que le sida n'existe, il se consacrait à traiter les déficits immunitaires de naissance ». Notamment chez les enfants-bulle, qui doivent vivre en vase clos pour éviter tout risque infectieux. Un traitement pour ces enfants a également été mis au point par le Pr Alain Fisher à l'hôpital Necker, à Paris. Les méthodes étaient diffé-

rentes. L'équipe lyonnaise greffe l'enfant-bulle en utilisant des cellules souches fœtales. Le Pr Fisher, lui, utilise la moelle osseuse. Mais les uns et les autres avaient collaboré scientifiquement auparavant.

Il y a eu aussi une part de hasard : la découverte de ces gènes, dont l'un a été communiqué à des chercheurs strasbourgeois par le professeur autrichien Katinger. Et une part de réflexion, puisqu'il fallait trouver la bonne utilisation des deux gènes, en partant du cycle biologique. Il ne pouvait être question de se lancer dans une aventure extrêmement onéreuse et compliquée si l'on n'était pas sûr que cela représentait un avantage majeur par rapport à ce qui existait déjà. Mais ces deux gènes apportaient chacun un effet majeur.

C'est ici qu'interviennent les souris humanisées. Elles ont été découvertes par le chercheur américain Melvin Bosma, du Fox

Chase Center de Philadelphie. Il s'est aperçu, à la suite de croisements, qu'il avait sous la main des animaux complètement dépourvus de système immunitaire. Dès qu'il a appris l'existence de ces souris, le laboratoire de Lyon, le premier en Europe, se les est procurées : elles avaient la même maladie que

les enfants-bulle sur lesquels il travaillait. Il suffisait de greffer à ces souris un système immunitaire humain : on savait à l'avance que la réaction serait la même chez l'homme. C'est ce qui a permis au laboratoire, quand le sida s'est développé,

d'être le premier en Europe à tester les médicaments anti-VIH sur son modèle animal et à se lancer dans la recherche d'une thérapeutique nouvelle : greffer sur la souris des cellules humaines cibles, puis des cellules génétiquement modifiées productrices de CD4 solubles et d'anticorps anti-gp41, avant d'inoculer le virus (voir tableau numéro 2).

### Des contacts ont été pris avec de grands laboratoires pour la phase industrielle.

#### ECLAIRAGE

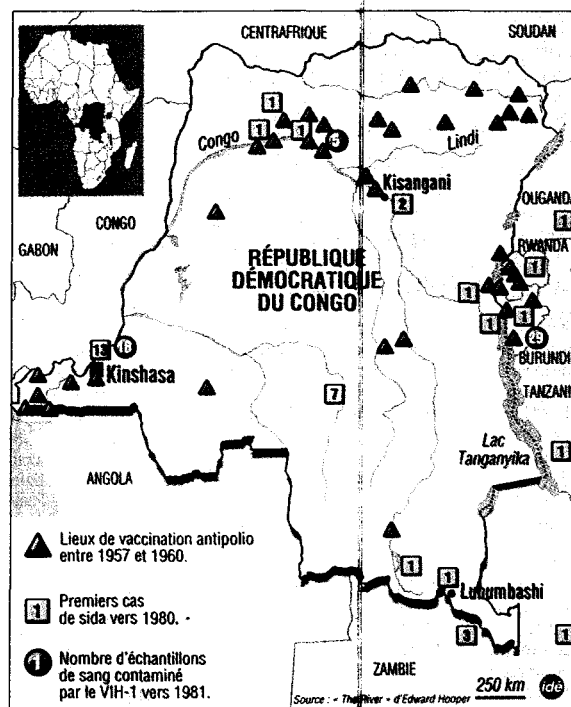
**Découvertes de vaccins : les grandes dates.**

- 1796 - Cette année là, le médecin britannique Edward Jenner devient le premier grand nom de l'histoire du vaccin en trouvant le moyen d'immuniser contre la variole - maladie responsable de millions de morts au cours des siècles, de nos jours pratiquement éradiquée dans le monde.
- 1885 - Le Français Louis Pasteur découvre le vaccin contre la rage. Celle-ci ne fait plus que de très rares victimes.
- 1950 - Célèbre et efficace en France, le B.C.G. - « le bacille Calmette-Guérin » -, vaccin contre la tuberculose, devient obligatoire. Mais en Afrique subsaharienne et en Russie notamment, la maladie reprend aujourd'hui des allures de fléau.
- 1955 - L'Américain Jonathan Salk met au point une parade contre la poliomyélite. Vers 1930, une épidémie avait mobilisé l'opinion mondiale. Le seul remède était alors les « poumons d'acier », des cages respiratoires. Aujourd'hui en voie d'éradication.

**À quand des essais chez l'homme ?** Il est impossible de fixer des échéances précises. Au lieu de passer par un travail de laboratoire sur les cellules, on peut imaginer d'administrer les gènes par un vecteur - un gène porteur - qui les fait s'implanter directement dans l'organisme. Il y a des choix à faire pour savoir quelle est la meilleure tolérance. L'essentiel est que ce futur traitement se fera en une seule injection de gènes, et définitive. Ce qui ouvre d'énormes possibilités salvatrices dans les pays du Sud. On devrait avoir des indica-

tions plus précises dans les deux ans. Il faudra également, comme pour tout nouveau médicament, passer devant des commissions qui en vérifieront l'innocuité, l'efficacité, la disponibilité (c'est en préparation) avant de passer à la démarche industrielle. Des contacts informels ont déjà été pris avec de grands laboratoires pharmaceutiques.

« Tout cela, nous ne le maîtrisons pas, déclare le Pr Touraine. Ces développements dépendent et de l'industrie et des agences réglementaires. Mais notre intention est de mener cette démarche de la façon la plus transparente et la plus désintéressée. Ce que nous souhaitons, c'est qu'il y ait un traitement qui arrive le plus vite possible au malade. Nous ne voulons pas bloquer son développement par des séries de brevets et de complications administratives. Plus vite ça ira, mieux ce sera. C'est la raison pour laquelle nous avons publié nos résultats. Le risque de vol ? C'est la règle du jeu. L'important, ce n'est pas de rester définitivement les maîtres de cette recherche, c'est qu'elle soit rapidement suivie par tout le monde. Ici, nous sommes un tout petit groupe : quatre personnes. Mais nous sommes en relation avec d'autres chercheurs, à Strasbourg, à Paris. D'une part, nous profitons de leurs compétences. D'autre part, cela permet de valider plus vite les résultats. Quand en science on veut que quelque chose soit certain, on attend que ce soit confirmé par d'autres labos. Si nous sommes les seuls à mener cette recherche, il faudra beaucoup plus de temps que si plusieurs laboratoires s'y mettent. Imaginez que lorsque le cinéma a été inventé par mes compatriotes, les frères Lumière, il y ait eu des dispositions qui aient empêché le reste du monde de tourner des films, cela aurait été absurde : le cinéma n'aurait jamais été ce qu'il a été ! »



Cette carte, déjà publiée dans J.A.I. (n° 2037), illustre l'article rendant compte de la théorie d'Edward Hooper sur le rôle des vaccins antipolio. Il a été prouvé que la théorie est fautive, mais c'est bien du territoire de la RDC qu'est originaire le VIH.

## L'origine du VIH.

La question de l'origine du VIH 1, responsable de la pandémie du sida, agite la communauté scientifique depuis de nombreuses années. Une étude épidémiologique menée par des chercheurs de l'Institut de recherche pour le développement (ex-Orstom), à Montpellier, met en évidence l'extrême variabilité des souches virales qui circulent en République démocratique du Congo (RDC, ex-Zaïre). Ces résultats confirment que le virus est présent de longue date dans cette région et que l'Afrique centrale serait bien l'épicentre de la pandémie. Publiée dans la revue *Nature*, une analyse approfondie de ces données, réalisée par le département de zoologie de l'université d'Oxford, retrace la phylogénie du VIH 1 du groupe M, forme de virus la plus répandue dans le monde. Les résultats obtenus suggèrent que plusieurs souches virales identifiées en RDC seraient, dans l'arbre généalogique du VIH 1, à la base des sous-types aujourd'hui présents dans le monde. En circulant ensuite dans différentes populations et régions géographiques, elles se seraient diversifiées pour « donner naissance » à chaque sous-type actuellement recensé dans le monde.

Ces données posent une fois de plus la question de l'origine du sida. Elles ne plaident pas en faveur de la théorie selon laquelle la pandémie aurait pour origine une campagne de vaccination orale contre la poliomyélite menée de 1957 à 1960 auprès d'un million de personnes, en grande partie au futur Zaïre. Le vaccin utilisé a été accusé de contenir des particules de rein de chimpanzé contaminées par un virus proche du VIH 1. Mais l'étude épidémiologique menée en RDC prouve que l'homme était porteur de la souche virale à l'origine du groupe M bien avant le lancement de la campagne de vaccination et c'est lors de transmissions interhumaines que cette souche ancestrale se serait diversifiée.

Des analyses de lots du vaccin incriminé n'ont, du reste, révélé aucune trace de virus de chimpanzé, mais bien des traces de matériel génétique de singes d'Asie, qui ne sont jamais porteurs de virus humain. © R.G.



Vaccin. Plusieurs obstacles freinent encore l'avancée des travaux.

# Sept ans de réflexion.

**S**urprenante constatation de médecins kényans, il y a quatre ans : un certain nombre de prostituées de Nairobi échappaient au VIH-sida. Des examens poussés révélèrent qu'elles possédaient un grand nombre de cellules T cytoxiques, qui commandent au système immunitaire de détruire le virus. Ces découvertes furent à l'origine d'un nouveau candidat vaccin antisida. Ces derniers mois, les chercheurs ont commencé à tester son innocuité sur des volontaires kényans.

Les scientifiques et les responsables des services de santé savent depuis longtemps que le vaccin est le seul espoir à long terme de vaincre le sida. Et pourtant, depuis vingt et un ans que l'épidémie a commencé à se répandre, un seul candidat a atteint la « dernière ligne droite » des essais cliniques, celle où l'on teste son efficacité sur des êtres humains. Et encore, il n'est pas considéré comme particulièrement prometteur.

Avec le projet kényan, c'est la première fois qu'un vaccin spécialement conçu pour combattre une souche africaine de virus arrive à la phase 1 des essais cliniques. À l'heure actuelle, le calendrier le plus optimiste de son développement ne prévoit pas qu'un vaccin puisse être disponible à l'échelle mondiale avant au moins sept ans.

L'une des raisons pour lesquelles le progrès est aussi lent est que jamais les chercheurs n'ont eu à travailler sur un vaccin qui fonctionne en stimulant une réponse immunitaire à une maladie qui détruit le système immunitaire. De plus, le VIH est capable de muter très rapidement, ce qui lui permet de faire échec aux vaccins potentiels.

Mais les obstacles non scientifiques ont été encore plus contraignants. La recherche fondamentale se poursuit, mais il n'existe pas d'organisation permettant de passer de la recherche prometteuse aux vaccins efficaces.

Le premier problème est qu'il n'y a pas de pression suffisante en leur faveur. Si les personnes vivant avec le VIH-sida se mobilisent partout, ceux qui profiteraient d'un vaccin sont en bonne santé et n'éprouvent pas le besoin urgent de militer pour lui.

Il y a d'autres pierres d'achoppement. L'industrie pharmaceutique n'a pas mis beaucoup d'empressement à entreprendre la recherche. Le marché des vaccins se trouve essentiellement dans les pays pauvres, et ces vaccins rapportent beaucoup moins d'argent que les médicaments antisida nécessaires

quotidiennement aux séropositifs. Il existe des types de virus différents sur les continents, et l'on pourrait avoir besoin d'un vaccin pour chacun. Or il faut cinq ans pour bâtir un laboratoire capable d'en produire un présentant les garanties indispensables.

Les gouvernements ont mis du temps à intervenir. En 1995, les dépenses engagées dans la recherche d'un vaccin ne totalisaient dans le monde que 125 millions de dollars, contre des milliards pour la recherche de traitements.

En 1996, l'International AIDS Vaccine Initiative, le IAVI, a été créée. L'association, qui a reçu récemment 100 millions de dollars de la Fondation Bill et Melinda Gates, s'est employée à combler le retard. Elle assure le financement des recherches prometteuses, en échange de quoi les firmes s'engagent à ce que le vaccin soit accessible aux pays pauvres.

L'association finance actuellement une douzaine de projets de vaccins, dont celui du Kenya. Si l'un d'entre eux se montre efficace, le IAVI s'efforcera de trouver une usine pour le fabriquer. À l'heure actuelle, les gouvernements, les fondations et les entreprises privées dépensent plus de 350 millions de dollars par an. Une douzaine de vaccins ont donné des résultats

**Des résultats prometteurs, mais aucun n'inspire une confiance absolue.**

encourageants en laboratoire ou dans des essais sur des animaux. Aucun n'inspire une confiance absolue, mais ce n'est pas toujours prévisible. Il est indispensable que les gouvernements et les fondations continuent dans cette voie, pour qu'on soit sûr que ni le manque d'argent ni la léthargie bureaucratique ne freineront le développement le plus rapide possible d'un vaccin antisida. ©

© New York Times et J.A./L'intelligent