

LES ORIENTATIONS DE LA RECHERCHE SUR LE SIDA

Jean-Paul Lévy

RÉFÉRENCES

1. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983 ; 220 : 868-71.
2. Wain-Hobson S, Sonigo P, Danos O, Cole S, Alizon M. Nucleotide sequence of AIDS virus LAV. *Cell* 1985 ; 40 : 9-17.
3. Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet S, *et al.* Isolation of a new human retrovirus from West-african patients with AIDS. *Science* 1986 ; 233 : 343-6.
4. Gray F. Les lésions du système nerveux central au cours du SIDA. *médecine/sciences* 1989 ; 5 : 145-51.
5. Girard M. Vaccins contre le SIDA : espoirs et réalités. *médecine/sciences* 1989 ; 5 : 152-8.
6. Capon D, Chamow SM, Mordenti JJ, *et al.* Designing CD4 immunoadhesins for AIDS therapy. *Nature* 1989 ; 337 : 525-31.
7. Darlix JL. Nouvelles perspectives en chimiothérapie anti-rétrovirale. *médecine/sciences* 1989 ; 5 (sous presse).

ADRESSE

J.-P. Lévy : professeur à l'université René-Descartes, directeur de l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA, directeur du laboratoire Cnrs/Inserm d'oncologie et d'immunologie des rétrovirus, Hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

Les deux virus du SIDA ayant été découverts en France, la position de ce pays paraît forte dans la lutte contre cette maladie [1-3]. Il est clair, cependant, qu'après la phase descriptive, nous sommes parvenus à une deuxième étape, celle où il s'agit de mettre au point une vaccination et des médicaments antiviraux efficaces : les obstacles sont considérables, ce qui implique un effort à leur mesure si nous voulons continuer à tenir notre rôle dans cette lutte. La création en France du programme national de recherche sur le SIDA en 1987, transformé en agence nationale (ANRS) à la fin de 1988, témoigne de la volonté des pouvoirs publics de soutenir cet effort. On peut estimer qu'en 1989 les budgets de l'ANRS, de l'INSERM, du CNRS et de l'Institut Pasteur représentent environ 270 millions de francs consacrés à cette recherche, auxquels s'ajoutent des contributions non négligeables universitaires et hospitalières, et un engagement croissant de l'industrie privée : le total se situant entre 300 et 320 millions. Ces budgets devront progressivement augmenter mais, dans certains secteurs au moins, apparaît un facteur limitant d'un autre ordre : c'est d'un plus grand nombre d'équipes de haut niveau dont nous avons besoin, en même temps que d'un effort de coordination pour éviter la dispersion et mener des opérations nationales et européennes atteignant la masse critique.

La recherche contre le SIDA se focalise autour de cinq objectifs principaux.

1. Mieux connaître la maladie. La description de la maladie et l'isolement des agents responsables ont été exceptionnellement rapides mais des progrès importants sont encore à faire dans la compréhension de sa physiopathologie. Cantonnons-nous à trois exemples : (a) le déficit immunitaire : nous savons, certes, que la destruction progressive des lymphocytes CD4 réduit peu à peu à néant le répertoire immunitaire de l'individu, mais presque tout reste à démontrer quant au mécanisme de cette destruction (quelle est la part du virus, de la réaction immune, etc. ?) et au rôle des anomalies fonctionnelles des autres populations cellulaires, et d'abord du macrophage ; (b) le système nerveux central est une des clefs de la maladie [4], ses lésions de plus en plus fréquentes au cours de l'évolution conditionnant pour une bonne part l'avenir du malade, mais nous sommes loin de comprendre les voies et les mécanismes de son atteinte ; (c) environ un tiers des enfants de mères séropositives sont atteints, mais les voies de contamination et la part respective des infections *in utero* précoces ou seulement périnatales du fœtus, qui conditionnent la prévention, restent incertaines. Nous ne savons même pas s'il existe, chez la mère, des facteurs favorisant la contamination de l'enfant et si, en retour, la grossesse est ou n'est pas un facteur aggravant pour l'évolution de l'infection maternelle.

2. Apprécier la situation épidémiologique réelle et l'extension de la contamination hétérosexuelle qui pour l'essentiel conditionne désormais l'avenir. Nous savons que cinq à dix millions de sujets sont contaminés dans le monde (OMS, 1987); il y en aurait 1 400 000 aux États-Unis, entre 150 et 250 000 en France, et des millions en Afrique. A la vérité, l'estimation des prévalences est des plus grossières et, contrairement aux idées reçues, ce n'est pas un problème facile à résoudre. L'étude de grands échantillons de populations sur des prélèvements anonymes est celle qui nous permettrait probablement le mieux d'approcher la réalité et il faut certainement la mettre en œuvre. Il ne faut cependant pas en attendre à brève échéance un indicateur rapide de progression de l'épidémie car les résultats resteront trop approximatifs pour que la répétition à court terme de telles études soit informative.

3. Tenter de mettre au point un vaccin. Les raisons sont évidentes, mais les obstacles considérables. Depuis Jenner, la vaccination a consisté à placer le sujet vacciné dans la situation où d'autres se trouvent naturellement après guérison, et l'immunité est sous-tendue par l'existence d'anticorps neutralisant le virus. Il existe aussi, chez les vaccinés, des cellules T tueuses spécifiques de protéines virales, qui semblent capables de détruire les cellules infectées, diminuant la production virale, mais il n'est pas certain que leur rôle soit important dans l'immunité acquise, lorsque le taux d'anticorps est devenu suffisant pour remplacer ce mécanisme initial de protection immunitaire. Dans le cas du SIDA, de toutes les façons, nous ne retrouvons pas la situation commune à toutes les maladies pour lesquelles une vaccination a été réalisée: le sujet infecté fabrique des anticorps neutralisants et des cellules T tueuses, mais ceci n'empêche ni la

maladie ni la mort. Il s'agit par conséquent de créer une situation qui n'existe pas à notre connaissance au cours de l'infection naturelle. Nous sommes donc amenés à soutenir un double effort de recherche vaccinale: (a) poursuivre la voie classique de protection contre la glycoprotéine d'enveloppe gp120 en espérant obtenir finalement des anticorps efficaces malgré la variabilité génétique du virus. Les anticorps devront, de plus, être dépourvus de contre-effets facilitants qui posent d'emblée un redoutable problème éthique pour les essais de vaccination et justifient une extrême prudence avant de passer à l'homme; (b) chercher une nouvelle voie utilisant d'autres protéines virales et éventuellement d'autres types de réponses immunes, tout en sachant que nous plongeons dans l'inconnu [5]. C'est dire que l'effort sera considérable et la recherche probablement longue; c'est dire aussi que nous devons impérativement disposer de modèles animaux et le seul disponible à ce jour, est celui du SIV-1 chez les macaques ou singes voisins.

4. Trouver des médicaments antiviraux efficaces. La stratégie de mise au point, fait appel à trois approches: (a) le *screening* au hasard des molécules accumulées dans les réserves des industries pharmaceutiques: il n'est pas exclu, mais imprévisible qu'un médicament utile émerge de cette façon; (b) à partir du seul médicament que nous possédons, l'azidothymidine (AZT), tenter de dériver des molécules plus efficaces et moins toxiques; (c) mettre au point des molécules entièrement nouvelles conçues en fonction de la biologie du virus et de son interaction avec la cellule. La recherche sur le SIDA rejoint ici les préoccupations de la biologie la plus fondamentale et aucune des voies possibles ne peut être négligée, des inhibiteurs de pénétrations, comme le CD4 solu-

ble [6], aux antagonistes de la transcription inverse ou de l'intégration, aux inhibiteurs de protéases, et à tout ce qui pourrait inhiber la transactivation virale, l'excision-épissage des messagers ou l'encapsidation [3]. Les voies théoriques sont nombreuses sans oublier l'utilisation des ribozymes (*m/s*, n° 8, vol. 4, p. 522) et des ARN antisens par exemple, mais à brève échéance seuls peut-être les inhibiteurs de transcription inverse et ceux de la protéase ont des chances solides d'aboutir. C'est un effort prometteur, mais de grande ampleur qu'il faut envisager.

5. Guider les méthodes préventives non vaccinales. Le temps qui va s'écouler, avant que nous puissions vacciner et/ou contrôler l'infection virale, risque d'être long. Il importe donc que nous utilisions en attendant les armes préventives dont nous disposons. Il faut trouver comment convaincre les populations de se protéger par des moyens simples: la modification du comportement sexuel et l'usage des préservatifs par exemple. Nous savons mal comment faire passer de tels messages et nous connaissons si peu la vie sexuelle de nos contemporains que nous n'avons guère d'indications utiles pour guider une politique de prévention. L'étude de la sexualité dans les pays occidentaux doit donc être développée. Il est probable que la rapidité d'extension de l'épidémie en Afrique est en grande partie liée à des facteurs socio-culturels, parmi lesquels la multiplicité des partenaires sexuels tient une place prépondérante: la situation est vraisemblablement différente dans nos pays; encore faudrait-il la connaître avec plus de précision ■

TIRÉS A PART

J.-P. Lévy.