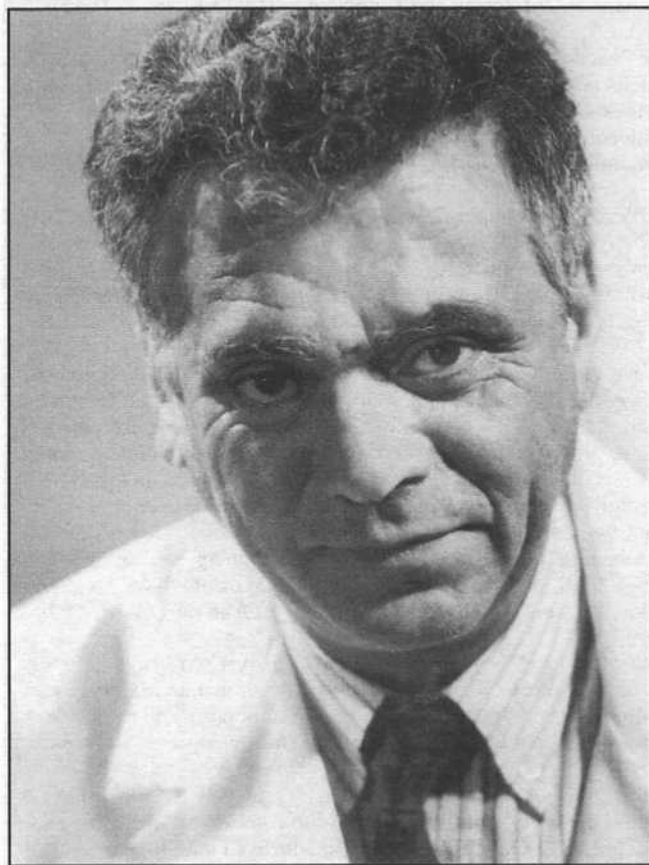


Sida : un vaccin dont personne ne veut

Un entretien avec
le Pr Jean-Claude Chermann



Créer un vaccin contre le sida est un formidable défi. Certains chercheurs ont déjà déclaré forfait, après plus de dix ans d'efforts infructueux. Ce n'est certainement pas le cas du Pr Chermann, codécouvreur du virus HIV, et surtout inlassable innovateur. Il fait le point pour Fusion sur le combat qui l'oppose à nombre de ses collègues depuis qu'il affirme détenir un vaccin.

Que l'on soit sceptique devant les affirmations de Jean-Claude Chermann est compréhensible. Mais que l'Agence nationale de recherche sur le sida (ANRS) ait systématiquement refusé de déboursier le moindre centime pour soutenir le projet vaccin dépasse l'entendement. Car Jean-Claude Chermann ne s'est pas contenté de découvrir le virus en compagnie de Françoise Barré-Sinoussi ; dès 1983, il se prononçait pour l'utilisation d'antiviraux. En 1991, il décrivait les antiprotéases.

C'est lui qui découvrit aussi l'existence d'un récepteur autre que le CD4. Il a mis au point le premier test permettant de savoir si une personne séropositive allait développer ou non la maladie. Ce n'est donc pas le premier venu et il nous semble que ses recherches mériteraient plus de considération et de soutien financier. D'autant que le sida continue à avancer, au rythme de 16.000 personnes contaminées par jour.

Pouvez-vous nous résumer comment s'est posé le problème de la mutation du virus du sida ?

J.-C. Chermann : Je travaillais à l'Institut Pasteur jusqu'en 1987 où la première voie pour un vaccin avait été démarrée. Nous avons notamment été les premiers à montrer que le chimpanzé pouvait être infecté sans pour autant développer la maladie. Ensuite, j'ai quitté l'Institut Pasteur pour l'INSERM de Marseille, laissant le sujet du vaccin, puisqu'il était bien démarré, à Françoise Barré-Sinoussi et Marc Girard, entre autres. C'est en m'attaquant avec mon équipe (Pascal Galéa, Carole Le Contel, Françoise Silvy) à d'autres sujets que nous nous sommes aperçus que le virus changeait : il mutait d'un individu à l'autre, et même il changeait, chez un même individu en fonction du stade ou du développement de la maladie. Et maintenant on s'est même aperçu qu'il change également en fonction des antiviraux : il peut parfois devenir résistant aux antiviraux. Cette sélection se fait toujours par les anticorps neutralisants ou des cellules cytotoxiques, c'est-à-dire que des virus qui ont été modifiés vont échapper aux protections et se développer. De nouvelles souches apparaissent donc sans arrêts. Mais, contrairement à la grippe où un autre virus apparaît chaque année, il s'agit ici d'une variabilité constante. En fait, il n'y a pas deux virus semblables. C'est ainsi d'ailleurs que nous avons pu revendiquer la découverte du virus contre l'équipe américaine de Robert Gallo. En séquençant, nous n'en avons trouvé que deux de semblables : celui de Gallo et le nôtre.

Comment un vaccin peut combattre un ennemi aussi rapidement variable ?

J.-C. Chermann : A la vitesse à laquelle se propage le virus, il est évident que même en subdivisant en sept types, maintenant dix, et bientôt bien plus, on ne gagnera jamais la bataille du vaccin. Une approche classique n'est donc pas possible. Qu'est-ce qu'une approche classique ? C'est de déterminer, par exemple pour la toxine tétanique, la partie de la toxine qui est toxique et puis de construire des anticorps neutralisant cette partie. Pour un virus, il s'agit de prendre une partie de l'enveloppe de façon à ce que les anticorps qui se fixent au virus l'empêchent de pénétrer dans la cellule. Pour le HIV, cette

technique ne fonctionne pas. Même en imaginant qu'un vaccin classique fonctionne, il n'induirait qu'une immunité humorale (présence d'anticorps dans le sang), mais pas une immunité des muqueuses qui sont les voies d'entrée du virus. Autrement dit, on serait obligé de dire aux personnes ainsi vaccinées : « Mettez quand même des préservatifs parce que vous n'êtes pas protégé au niveau des muqueuses »

Si l'approche classique pour le vaccin ne fonctionne pas, du fait de la variabilité du virus, peut-elle fonctionner pour le dépistage ?

J.-C. Chermann : Le test de dépistage, qui a d'ailleurs été mis au point dans mon laboratoire à Pasteur, est basé sur des anticorps dirigés contre des parties conservées du virus, c'est-à-dire les parties invariables. Il fonctionne donc sur toutes les souches. Quand il y a eu un problème avec la souche O, nous avons corrigé le tir et nous avons retiré les tests qui ne la reconnaissent pas pour ne garder que ceux qui la reconnaissent. Par contre, c'est sur la partie variable de la glycoprotéine que s'exerce la neutralisation. Nous avons ainsi remarqué que des patients ayant des anticorps neutralisants contre le virus HIV-B par exemple, développaient néanmoins la maladie. C'était pour nous un véritable mystère. Comment la maladie pouvait-elle progresser chez des gens qui avaient des anticorps neutralisants ? C'est lorsque nous avons compris la variabilité que le mystère s'est éclairci : le virus mute à l'intérieur d'un même individu et échappe ainsi à l'action de neutralisation au niveau de la glycoprotéine.

Jusqu'ici, on cherche à réaliser un vaccin à partir d'une partie de l'enveloppe du virus. On se concentre surtout sur la fameuse glycoprotéine 120¹ qui joue un rôle dans la fixation du virus à son récepteur dans la cellule, le CD4. Vous avez choisi une autre voie...

J.-C. Chermann : Je me suis demandé ce que tous ces virus VIH pouvaient avoir en commun. Prenons l'exemple d'une conférence où parti-

1. La glycoprotéine 120, sur laquelle travaillent la plupart des équipes est une partie de l'enveloppe du virus HIV. Le problème est qu'elle est elle-même variable, suivant les différents types de virus.

cipent deux cents personnes. Elles sont toutes différentes mais elles ont en commun de porter le badge de la conférence. N'y aurait-il pas un « badge » que porteraient tous les types de virus ? Ne pourrions-nous pas trouver autre chose que cette GP 120 à la surface du virus ? Lorsque je suis arrivé à Marseille, en 1987-1988, j'étais déjà persuadé qu'il y avait un autre récepteur que le CD4. C'était pourtant dans mon laboratoire que le CD4 avait été trouvé : nous avons utilisé des anticorps anti-CD4 et nous avons montré que, lorsque le CD4 était ainsi bloqué, le virus ne rentrait plus. Je cherchais donc un autre récepteur de la même façon. Associé au Centre d'immunologie de Marseille, j'ai essayé toute une batterie d'anticorps. Je les ai dirigés contre les lymphocytes de façon à voir ce qui pouvait interférer avec le virus. Parmi la centaine d'anticorps que nous avons testés, nous en avons trouvé deux, dirigés à peu près contre la même protéine, la bêta 2 microglobuline. C'est une protéine, un antigène cellulaire, que l'on retrouve dans tout l'organisme. Il s'est révélé que lorsque l'on mélangeait le virus avec cet anticorps, on le neutralisait quel que soit le type du virus. Ce fut une grosse surprise.

Ensuite, avec une équipe américaine, nous avons démontré que le virus en « bourgeonnant », c'est-à-dire en sortant de la cellule, emportait un fragment de la cellule, un bout de la membrane, et qu'il présentait toujours de la même façon cet antigène cellulaire. En d'autres termes, la bêta 2 microglobuline, qui est normalement présente sur la cellule, était retournée « en doigt de gant » et emportée par le virus au moment où celui-ci sortait de la cellule. Il faut bien comprendre que la présentation de l'antigène bêta 2 sur la cellule est différente de la présentation sur le virus. L'homme tolère parfaitement la partie normale, puisqu'elle fait partie de soi, et ne fait donc pas d'anticorps. Mais en la changeant de sens, le virus présente une partie cryptique, c'est-à-dire cachée. Il devient immunogène.

C'est-à-dire qu'il déclenche la formation des anticorps ?

J.-C. Chermann : C'est cela. Lorsque nous avons eu cette révélation, nous avons caractérisé l'épitope, la partie antigénique de la protéine, celle qui est à l'origine de la formation des

anticorps. Elle se nomme R7V, en raison des sept aminoacides qui la constituent. Et si l'on mélange ces sept aminoacides avec l'anticorps, cela rentre dans le site anticorps et ce n'est plus neutralisant puisque le site est bloqué. Maintenant, il existe d'autres techniques, comme par exemple le *phage-mapping*, qui nous permettent de confirmer la structure de l'antigène. Donc, à côté de la GP 120, le virus présente une partie invariable, quelle que soit l'espèce et jusqu'à maintenant toutes les souches que l'on a réalisées possèdent ce même antigène, même épitope, à la surface. Voilà ce que l'on a fait, c'était l'hypothèse de départ et je pense que ce nouveau concept va être le seul possible pour des parasites, par exemple, dont on sait que la variabilité est énorme. Même type d'approche, quel type d'antigène ces parasites peuvent emmener. En fait, l'idée c'est de ne plus préparer le vaccin contre un antigène viral mais contre quelque chose qu'il emporte.

Existe-t-il chez l'homme des anticorps contre l'épitope que vous avez découvert, cette R7V ?

J.-C. Chermann : Effectivement nous avons découvert que ces anticorps étaient présents chez des malades séropositifs au HIV, mais seulement dans une certaine catégorie de patients : les non-progresseurs. On appelle non-progresseurs les personnes infectées depuis plus de dix ans mais qui ne développent pas la maladie, qui n'ont pas d'immunodéficience. Chez eux, nous avons trouvé des taux d'anticorps élevés, alors que les progresseurs — les séropositifs qui développent la maladie — n'avaient pas d'anticorps. Ça, c'est extraordinaire, parce que nous avons ainsi pu développer un test permettant de repérer les non-progresseurs.

Quel en est l'intérêt ?

J.-C. Chermann : Vous savez que l'on traite actuellement les patients par la trithérapie. Ce traitement extrêmement coûteux a permis d'allonger la durée de vie mais il a tout de même des effets négatifs considérables, notamment sur les non-progresseurs. En ne traitant que les « progresseurs », repérés grâce à notre test, nous pourrions en partie supprimer ces effets négatifs en évitant aux non-progresseurs un traitement inutile pour eux.

Le test progresseurs/non-progresseurs est donc basé sur la détection d'anticorps dirigés contre l'épitope R7V que vous avez identifié ?

J.-C. Chermann : Oui, puisque nous avons confirmé que les gens qui ne progressaient pas vers la maladie avaient des anticorps. La question suivante était alors : est-ce que ces anticorps sont neutralisants ? Nous avons pris du sérum et toutes les souches et nous avons vu, d'une part, qu'ils étaient neutralisants et cela pour toutes les souches et, d'autre part, que les non-progresseurs avaient également des anticorps dans leurs sécrétions : salive, liquide vaginal et sperme. Donc, ils étaient protégés.

Toutes les sociétés qui ont investi dans les médicaments ont réellement fait fortune. En fait, les tests et les médicaments rapportent beaucoup d'argent. Par contre le vaccin sera nécessairement gratuit.

On voit donc se dessiner une voie nouvelle pour un vaccin véritablement universel...

J.-C. Chermann : Avant de parler de vaccin, il fallait encore que nous vérifions que le peptide en question était immunogène, c'est-à-dire que son injection créait une immunité. Nous avons pu le vérifier sur des lapins, chez lesquels nous avons obtenu des anticorps qui neutralisent le virus. Donc nous sommes sûrs que c'est un anticorps, que c'est un anticorps qui neutralise les souches, qui précipite les virus, puisque nous avons fait des immunoprécipitations. Tout collait merveilleusement.

C'est alors que vous avez commencé à parler de vaccin ?

J.-C. Chermann : Toutes les conditions étaient réunies pour en parler : nous avions un peptide, issu d'un antigène cellulaire mais présenté différemment, et présenté à la surface de toutes les souches de HIV ; nous avons vu que (1) ces anticorps ne sont présents que chez les non-progresseurs, (2) que ces anticorps neutralisent et immunoprécipitent toutes les souches, (3) qu'ils ne se fixent pas aux cellules, et (4) que les non-progresseurs ne présentent aucun phénomène d'auto-immunité² puisqu'ils vont très bien. La boucle était bouclée : on a un antigène, il donne des anticorps !

Que reste-t-il à faire ?

J.-C. Chermann : Il reste à choisir le vecteur que l'on va utiliser. On sait que l'on peut exprimer l'antigène à la surface du phage, en y introduisant sa séquence génétique. Cela veut dire que l'on peut prendre aujourd'hui n'importe quel vecteur, canaripox, salmonelle, etc. Pourquoi faut-il prendre un vecteur ? Parce qu'il faut que ce soit un vaccin par voie orale, pour induire des anticorps non seulement dans le sang mais également dans les muqueuses. Nous en sommes là actuellement et j'attends d'avoir une compagnie industrielle pour aller plus loin.

Vous prétendez avoir un vaccin contre le sida, vous êtes directeur d'unité de recherche à l'INSERM et vous ne pouvez pas trouver un industriel intéressé ? Cela paraît incroyable...

J.-C. Chermann : Pour répondre à cette question, il faut faire un peu d'histoire. J'ai commencé ce programme en 1989, il y a presque dix ans. Beaucoup d'articles ont été publiés et des brevets ont été déposés. Mais ce programme a été immédiatement

2. Phénomène dans lequel le système immunologique d'un organisme se retourne contre lui-même, combat ses propres cellules. C'est ce que craignent certains critiques de Jean-Claude Chermann. Jean-Paul Lévy, directeur de l'Agence nationale de recherche contre le sida a ainsi qualifié son projet de « totalement irresponsable ». Chermann répond que si les non-progresseurs vivent très bien avec des anticorps dirigés contre le RV7, on ne voit pas pourquoi les progresseurs seraient affectés par une injection de ces anticorps...

