

## LE SIDA ET LES MALADIES ASSOCIEES PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES ET VACCINALES

Professeur Jean-Claude Chermann

Mardi 26 avril 1994

Nous sommes actuellement dans une course de vitesse, plus le virus du SIDA se propage, plus il change et moins nous gagnerons la bataille. Le virus change continuellement, d'un individu à l'autre, et chez un même individu. Si on continue à ignorer ce virus, nous serons battus.

Toutes les dix minutes, dans le monde, une nouvelle personne est infectée. Actuellement il y a 15 millions de personnes infectées, et sachant que d'un individu à l'autre le virus est différent, il y a donc 15 millions de virus différents.

Actuellement, ce sont les jeunes les plus exposés. Il n'y a plus de groupes à risque comme auparavant, mais des comportements à risque. Ce sont surtout les jeunes qui ont ces comportements et qui, par une première expérience sexuelle vont être contaminés.

Le virus du SIDA est un véritable défi à la science. Tous les virus que nous avons connus jusqu'à maintenant étaient du type "mobyette", c'est-à-dire très simple : un cadre, deux roues, un guidon. Le virus du SIDA par contre, en comparaison, est une "formule 1", c'est-à-dire une voiture de course hyper-perfectionnée, avec ordinateur de bord, etc.

Le virus du SIDA sait s'adapter, se déguiser, changer de carrosserie, contrôler sa multiplication, sa réplication, accélérer sa production ou la ralentir.

Jamais une recherche médicale n'a été aussi vite. Nous avons isolé l'agent en 1983, il y a 11 ans. Les premiers cas de SIDA sont apparus en 1981, il y a 13 ans. Avec ce recul, on connaît tout sur ce virus. Mais, beaucoup d'autres éléments ont surgi, qui nous restent inconnus.

Jusqu'à aujourd'hui, "un" virus donnait "une" maladie : le virus de la rage donne la rage, le virus de la grippe donne la grippe, etc.

Le virus HIV donnent au moins cinq maladies :

La première est le SIDA. En tuant les globules blancs, les lymphocytes, il fait perdre ses défenses à l'organisme et les infections arrivent : parasites, bactéries, etc., provoquant une pneumonie, une toxoplasmose ou un abcès cérébral et dans d'autres pays comme l'Afrique, la tuberculose.

Dans la seconde maladie le virus du SIDA infecte une cellule appelée macrophage. Ce macrophage est en dehors de la circulation sanguine. En cas de blessure, le macrophage phagocyte les bactéries, nettoie la plaie et la cicatrisation se fait. Lorsque le macrophage est infecté par le virus du SIDA, s'il va au cerveau, il provoque une démence, au poumon une pneumonie, au rein une insuffisance rénale, dans le liquide synovial une polyarthrite, etc.

Dans la troisième maladie, le virus infecte la cellule intestinale, détruit les villosités et provoque ainsi une malabsorption, donc des pertes de poids (jusqu'à 20 kg en deux mois). Cette cellule intestinale infectée provoque également une hyper-sécrétion, donc des diarrhées "propres", c'est-à-dire dans lesquelles on ne peut isoler aucun germe. D'autre part, dans la cellule intestinale, le virus du SIDA réveille un autre virus, soit un papillomavirus (?), soit un oncogène (?) et provoque le cancer anorectal.

Dans la quatrième maladie, le virus tue non seulement les lymphocytes dans la circulation, mais aussi les précurseurs de la moëlle osseuse qui devraient redonner ces globules blancs. Le virus provoque également des pertes de globules rouges et de plaquettes. Le malade fait tôt ou tard un lymphome ou un sarcome de Kaposi.

La cinquième maladie est liée aux cancers. Nous avons tous un cancer, mais grâce à nos défenses, les cellules cancéreuses sont éliminées. Avec le SIDA où les défenses disparaissent, on craignait une recrudescence de tous les types de cancers. Or, on ne trouve pas tous les types de cancer, on trouve des lymphomes, des sarcomes de Kaposi, et maintenant des cancers du col de l'utérus.

On sait maintenant, que par son ordinateur de bord, le virus est directement responsable de la cancérisation. On a appris que le virus pouvait être dans une cellule et, simplement par un signal donner un lymphome. Ceci a permis une nouvelle compréhension dans le domaine de la cancérisation.

Nous ne pouvons donc pas prévoir quelle sera la prochaine maladie. Avec les anti-viraux on a essayé, uniquement, de bloquer le virus dans les lymphocytes, sans prévoir les maladies associées.

Ce qui n'était pas non plus prévisible, c'est le fait que la maladie se déclare dix ans après la contamination par le virus. Les 30 000 cas de SIDA en France actuellement, représentent les cas de séropositivité d'il y a 10 ans. Pendant ces dix années, ces séropositifs ont transmis le virus. Si dans ces 30 000 cas de SIDA, il y a une majorité d'hommes, aujourd'hui il y a, proportionnellement, autant d'hommes que de femmes séropositifs :

Sur 200 hommes, il y a 1 séropositif,  
Sur 400 femmes, il y a 1 séropositive

Avant 1986, 100 % des personnes contaminées déclaraient la maladie et mourraient. Depuis 1986, ce pourcentage est descendu à 80 %, car en équilibrant son système immunitaire, le séropositif a moins de chance d'avoir le SIDA à condition de ne pas être recontaminé. En 10 ans, 50 % de la population infectée avant 1983 est morte.

Aujourd'hui il y a deux types de séropositifs :

- . les séropositifs qui ont le virus dans le macrophage et qui ne progressent pas,

- . les séropositifs qui ont le virus dans les lymphocytes et qui, irrémédiablement, déclareront le SIDA.

Le virus reçu par voie veineuse (transfusion sanguine, hémophile et toxicomane) est sélectionné pour être dans les lymphocytes et dans les 10 ans, 100 % des malades mourront.

Par contre, dans la transmission par voie sexuelle, le virus n'ira dans les lymphocytes que dans 25 % des cas. 75 % auront le virus dans le macrophage. Mais si ces 75 % ont un comportement à risque, ils pourront sélectionner un virus dans le lymphocyte.

Dans nos pays, 20 % d'enfants nés de mères séropositives ont le virus, 40 à 50 % en Afrique, Inde ou Thaïlande. Cette transmission est assez tardive, après le deuxième trimestre de la grossesse, c'est-à-dire au moment où le placenta commence à devenir perméable. Au moment de l'accouchement, la transmission se fera par le sang. On peut savoir, dans la semaine qui suit la naissance, si le bébé est infecté ou pas. Les traitements marchent mieux chez le nouveau-né que chez l'adulte.

\* \* \*

\*

Lorsque j'ai mis, pour la première fois, un anti-viral chez l'homme, il remplissait parfaitement son rôle, mais les malades mouraient. On peut combiner plusieurs anti-virus pour bloquer le virus du SIDA, mais de toute façon les défenses ne remonteront pas, le malade mourra. La solution est donc de reconstituer les défenses. Il y a plusieurs voies actuellement :

- . prendre les précurseurs médullaires de la moëlle osseuse et essayer de les rendre résistants au virus. C'est ce que l'on appelle la thérapie génique.

Il suffit d'introduire un gène dans une cellule qui bloquera le virus. In vitro, l'expérience est concluante. On peut arriver à rendre résistants les précurseurs médullaires qui vont se différencier en lymphocytes et les réinjecter au malade.

Cette solution est en voie d'être réalisée, mais elle ne concernera que les pays riches et les hôpitaux bien équipés. Elle ne pourra pas se faire dans les pays pauvres, en Inde par exemple où l'on compte 900 000 prostituées et 450 000 séropositifs, mais où aucun cas de SIDA n'a été déclaré, donc les autorités ne prennent aucune mesure pour combattre l'épidémie. L'explosion de l'épidémie est aussi particulièrement importante en Thaïlande, où de très nombreux cas de SIDA commencent à se déclarer.

La thérapie génique ne peut être appliquée dans ces pays. Il faut donc chercher d'autres voies. La plus intéressante est la suivante :

. un précurseur médullaire doit passer par le thymus pour produire des lymphocytes, essentiels à la défense de l'organisme. Sans thymus, il n'y a pas de lymphocytes. Or, le thymus n'existe plus chez l'adulte. Nous avons notre stock de lymphocytes pour la vie.

Nous avons donc injecté l'hormone thymique et ainsi forcé la maturation des précurseurs en lymphocytes. La solution est concluante.

. une autre solution est l'utilisation de l'interleukine 2 qui est un facteur de croissance qui va forcer les lymphocytes à se multiplier. Le problème est qu'en forçant les lymphocytes à se multiplier, on force le virus à se répliquer. Il faut donc utiliser les anti-viraux pour bloquer le virus.

\* \* \*

### **Le vaccin -**

Le vaccin qui est en préparation actuellement, n'aura qu'une protection dans le sang, mais pas dans les muqueuses. On pourra donc être vacciné, mais il faudra continuer à se protéger.

Quand une personne est infectée par un virus "A", il va faire des anticorps protecteurs contre "A" et l'éliminer. Mais en cas de recontamination, ou si un mutant apparaît "B" va échapper aux anticorps, etc. Il y a deux ans, il y avait ainsi 7 souches dans le monde. Pour faire un vaccin, il aurait fallu mélanger ces 7 souches.

En faisant des expérimentations sur les macaques, j'ai pu trouver quelque chose de commun à toutes les souches (une seule expérience sur vingt macaques coûte 2,4 millions de Francs).

Le virus changeant, il faut être plus malin que lui. Lorsqu'il sort de la cellule, le virus emporte un constituant cellulaire qui se présentait différemment sur la cellule. L'organisme n'est pas tolérant à ce constituant caché, et produit des anticorps. Tous les virus présentent ce constituant, donc il peut servir de vaccin.

On ne peut pas vacciner les Français et les Américains avec les souches qui existent en France, en Europe et aux Etats-Unis, en ignorant ce qui se passe en Afrique, en Inde et en Thaïlande. Si une personne vaccinée, se croyant protégée va dans l'un de ces pays, elle reviendra porteur d'un nouveau virus et tout sera à refaire. Il faut donc faire un vaccin qui soit universel.

Ce vaccin doit être buvable afin d'éviter les contaminations par les seringues dans les pays comme l'Afrique et son coût doit être accessible à tous, y compris les plus pauvres.

Il faudrait pouvoir assouplir les lois pharmaceutiques et industrielles pour permettre aux laboratoires de mettre sur le marché les nouveaux traitements. Entre la sortie d'un médicament et sa commercialisation, il faut compter au moins 10 ans.

\* \* \*

\*