

PSC-RANTES:

une barrière contre le virus du sida

Un produit développé par des chercheurs genevois a protégé des guenons contre l'infection par le VIH par voie vaginale. Cette solution très pragmatique souffre encore d'un défaut majeur: elle est trop chère

Dans la majorité des cas, le virus du sida contamine l'organisme en passant à travers les muqueuses vaginales ou anales. Au cours d'une expérience menée sur des singes, des chercheurs genevois et américains ont réussi à protéger totalement des femelles macaques contre ce type d'infections en administrant dans leur vagin un produit expérimental. La molécule active de cette solution, une protéine appelée PSC-RANTES, a été développée par l'équipe de Robin Offord, professeur, et Oliver Hartley, maître-assistant au Département de biologie structurale et de bio-informatique à la Faculté de médecine. Comme l'indique l'article paru dans la revue *Science* du 15 octobre, la concentration du produit nécessaire pour parvenir à une protection totale est aujourd'hui encore beaucoup trop haute pour imaginer un médicament bon marché. Mais les auteurs précisent que la recherche de ces prochaines années aura justement comme objectif de parvenir à un traitement beaucoup moins cher et qui soit à la portée des pays pauvres.

Solution pragmatique

Ce résultat est d'une grande importance dans la lutte contre l'épidémie du sida. Il démontre d'abord que la stratégie dite «microbicide» est du domaine du possible, même si des progrès sont encore nécessaires. Le développement d'un gel ou d'une pommade fermant la porte au HIV n'a éveillé que peu d'intérêt jusqu'à aujourd'hui parmi les firmes pharmaceutiques. Ce premier succès de principe, auquel on peut ajouter d'autres tentatives réalisées avec des molécules différentes, moins efficaces, mais aussi moins onéreuses, pourrait bien donner un élan décisif à cette solution très prag-

matique. Elle représente en effet une opportunité pour les femmes de se protéger elles-mêmes contre le virus dans des régions où les hommes n'utilisent pas forcément les préservatifs.

La molécule de base RANTES est une protéine produite par le corps humain qui participe à la grande orchestration du système immunitaire. Son rôle consiste notamment à mobiliser les globules blancs en cas d'inflammation. Elle y parvient en se liant à l'un des récepteurs, le CCR5, situé à la surface de la cellule immunitaire. En fait, la protéine RANTES «appuie» sur le récepteur, à la façon d'un bouton, transmettant ainsi l'ordre de marche au globule blanc.

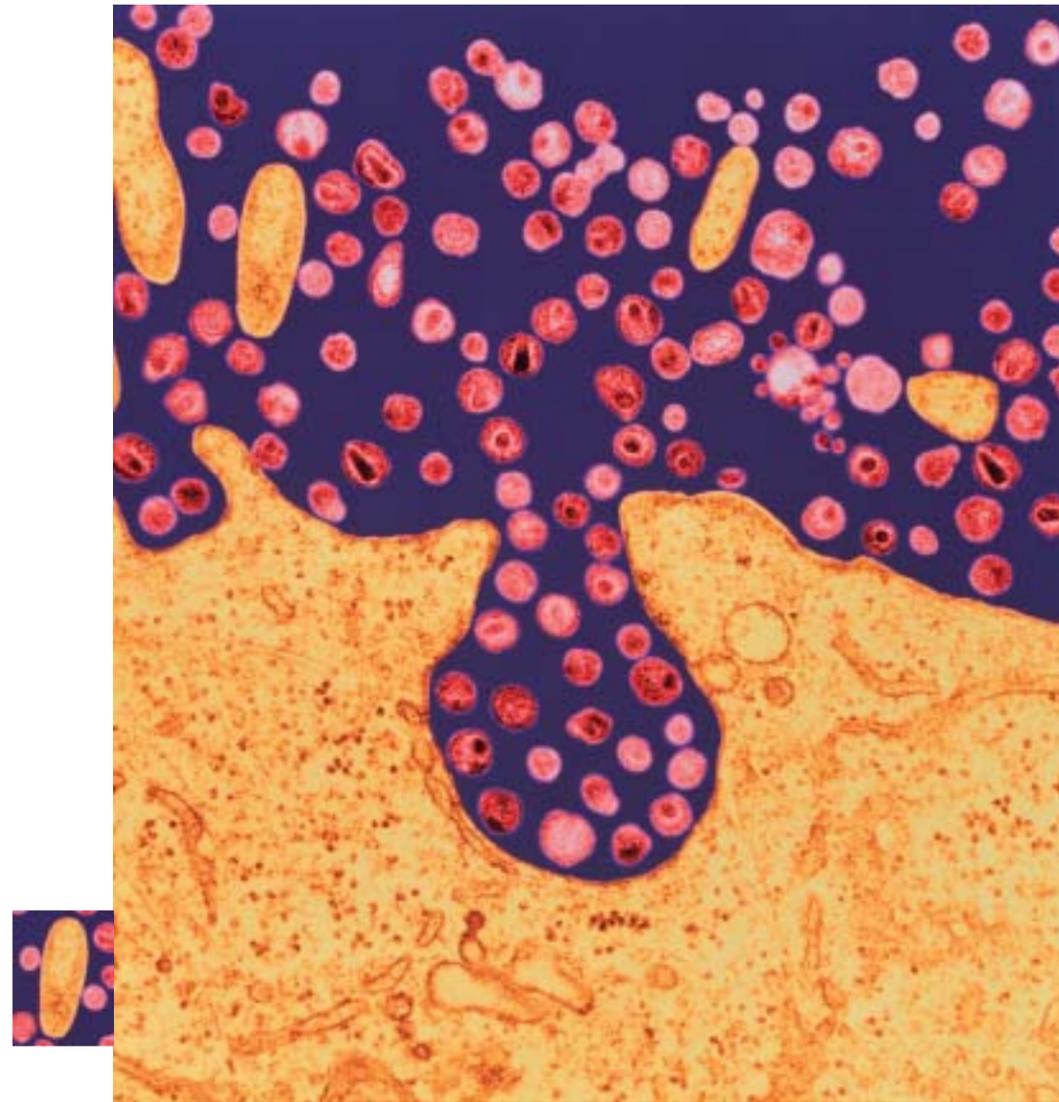
«Au début, nous nous intéressions au RANTES seulement dans le cadre du phénomène de l'inflammation», explique Robin Offord. Cette réaction normale du corps en cas d'agression (blessure ou infection) peut parfois s'emballer, ou bien se tromper de cible, entraînant des maladies graves, dites auto-immunitaires. Notre idée à l'époque était de fabriquer une molécule similaire au RANTES, mais qui bloquerait les récepteurs des globules blancs au lieu de les activer. Nous espérons que cela aurait comme effet d'atténuer la réaction inflammatoire et peut-être de soigner ces maladies.» C'est ainsi qu'en 1995, Robin Offord modifie la protéine d'origine et développe l'AOP-RANTES. Ce dernier est en fait un analogue du RANTES, c'est-à-dire qu'il s'attache à la même cible, mais sans exercer la même action. Ce n'est qu'une année plus tard que le travail du chercheur gagne soudain une dimension supplémentaire, totalement imprévue: une autre équipe de scientifiques parvient en effet à démontrer que le virus du sida infecte les globules blancs en utilisant comme clé, ou comme serrure, justement le récepteur

CCR5. Branle-bas de combat! Et si l'AOP-RANTES, conçu précisément pour paralyser les CCR5, était capable de bloquer le passage au HIV?

Efficacité redoutable

La réponse est oui. Dans un article paru dans *Science* en 1997, Robin Offord et ses collègues montrent que sa molécule est même d'une efficacité redoutable, en tout cas dans des conditions de laboratoire. En éprouvette, le VIH est réduit à l'impuissance avec des quantités minimales d'AOP-RANTES. «Nous nous sommes rendu compte qu'avec un produit d'une telle puissance, nous avons une possibilité de développer un traitement bon marché», se rappelle le chercheur. Toute la question est alors de savoir si les pouvoirs de la protéine persistent en conditions réelles, dans un organisme vivant. Dès ce moment, le chercheur genevois, qui s'est adjoint les compétences d'Oliver Hartley ainsi que de Hubert Gaertner, chimiste de protéines, tente d'améliorer encore son produit et de mieux comprendre son mécanisme d'action. Sept ans de travail qui aboutissent à un autre analogue, le PSC-RANTES*, plus efficace encore que l'AOP-RANTES, ainsi qu'à cette première expérience sur des singes. «En fait, notre objectif initial était d'aboutir à un produit injectable pour traiter des personnes déjà infectées», explique Robin Offord. Nous n'avons pas abandonné cette idée, même si ce type d'administration n'est pas le plus aisé dans les pays pauvres, mais c'est la piste de la prévention qui s'est imposée en premier.»

Les guenons utilisées dans l'étude parue dans *Science* ont été préalablement traitées avec de la progestérone, ce qui rend les muqueuses plus fines et donc plus vulnérables aux virus, puis ont été expo-



Un lymphocyte T humain infecté (en jaune), vu au microscope électronique, relâche des virus du sida (en rouge).

sées par voie vaginale à des doses massives de HIV. Les cinq singes traités avec les concentrations les plus élevées de PSC-RANTES ont tous été protégés. En revanche, avec des doses plus faibles, certaines guenons étaient malgré tout contaminées. «Nous n'étions pas totalement surpris de constater que la puissance du PSC-RANTES, mesurée in vitro, ne s'est pas manifestée, et de loin, in vivo», remarque Robin

Offord. On peut l'expliquer en partie par le fait que les conditions de l'expérience étaient très exagérées. De toute façon, même si la dose nécessaire pour protéger l'être humain est plus élevée que nous l'aurions souhaité, il y a plusieurs pistes pouvant amener à un produit économiquement accessible aux pays en voie de développement et nous les explorons énergiquement.» L'étude des chercheurs genevois clarifie un autre point: il est pos-

sible de combattre la propagation du HIV en agissant uniquement sur le récepteur CCR5, ce qui était encore un sujet de controverse dans la communauté scientifique. Par ailleurs, il est hautement improbable que le virus, pourtant connu pour sa propension à muter sans cesse, soit capable de contourner un tel obstacle. Le récepteur CCR5 est un élément structurel indispensable au processus d'infection, mais il appartient à l'être humain et non au virus et n'est donc pas soumis à la haute mutabilité de l'agent infectieux. Il existe même dans le monde des individus chez qui ce récepteur ne fonctionne pas, en raison d'une mutation génétique n'altérant en rien leur santé, et qui ne peuvent quasiment pas être infectés.

Une étude clinique dite de phase I devrait commencer assez rapidement, estiment les chercheurs genevois. Un tel travail n'implique qu'un nombre restreint de volontaires en bonne santé et recrutés dans les pays développés. Il vise à mesurer la toxicité du produit – aucune des guenons traitées durant l'expérience n'a d'ailleurs montré le moindre signe d'effet secondaire. En ce qui concerne les phases II et III, là où l'efficacité même du produit est testée, elles nécessiteront plus d'argent et de temps. Ainsi que l'intérêt d'une firme pharmaceutique. Contrairement à l'AOP-RANTES, placé dans le domaine public, le PSC-RANTES est protégé par un brevet. Une telle disposition devrait lui assurer un avenir commercial. ■

Anton Vos

* Les détails de la conception et synthèse du PSC-RANTES sont publiés dans la revue des «Proceedings of the National Academy of Sciences» du mois de novembre.