

Quelles recherches pour le sida?

Note présentée à la direction générale de l'Inserm par J.-F. Picard et M. Bungener
Décembre 1991¹

Au début des années 1980, l'apparition d'une nouvelle maladie, le sida, conduit la médecine à poser une question à la fois classique et imprévue à la recherche. L'un des premiers rôles de la recherche médicale est évidemment de répondre aux demandes de la clinique, mais le sida est un événement imprévu en ce qu'il remet en cause la construction sur laquelle repose, depuis une cinquantaine d'années, les avancées des sciences médicales. Rappelons qu'au cours du dernier tiers de siècle, la médecine a oublié l'épidémie. Dans les années 1940 - 1950, la révolution antibiotique avait triomphé de la tuberculose, l'infection semblant définitivement vaincue, depuis la dernière guerre les chercheurs ne trouvaient plus en face d'eux que ce que Jean Hamburger appelle des maladies des matériaux (chroniques), cancers, maladies cardio-vasculaires, néphrites...². Bref, le langage moléculaire devenu le parler de la biomédecine, l'immunologie semble s'être substituée à des disciplines plus anciennes comme la microbiologie, cette chasse aux microbes qui avait fait la réputation d'un organisme comme l'Institut Pasteur. L'identification d'un agent pathogène à l'origine du sida semble remettre ce modèle en question.

« L'immunologie est-elle le dernier langage de la médecine? » s'interroge Anne-Marie Moulin dans un livre récent consacré à son histoire depuis Pasteur jusqu'au sida³. L'historienne constate qu'au tournant des années 1970 lorsque le concept de système

¹ Cette note, inédite, rédigée au moment des auditions de la commission parlementaire réunie à la suite du procès du sang contaminé, a pu être réalisée à sa demande et à la suite de l'ouverture du dossier 'sida' constitué par Philippe Lazar, directeur général de l'Inserm (déposé depuis auprès du service archives de l'établissement <http://www.inserm.fr/fr/questionsdesante/mediatheque/archives/>). Cette note est reproduite ici dans son état d'origine, mises à part quelques corrections nécessaires. Enfin, il convient de mentionner que deux des protagonistes de la découverte du VIH, F. Barré Sinoussi et L. Montagnier, ont reçu le Nobel de médecine (2008).

² J. Hamburger. *La puissance et la fragilité, essai sur les métamorphoses de la médecine et de l'homme*. Paris, Flammarion, 1972.

³ A- M Moulin, *Histoire de l'immunologie de Pasteur au sida*. Paris, PUF, 1991.

immunitaire commence à fonctionner comme thème porteur en médecine, certains biologistes prédisent la fin d'un modèle qui devrait céder place à la biologie moléculaire. Ces années sont celles de la révolution biotechnologique qui accentue la médiatisation du système immunitaire, en 1975, C. Milstein et G. Köhler ont découvert les anticorps monoclonaux ce qui leur vaudra le Nobel (1984). Un nouveau front de la recherche s'ouvre, mais l'étude des sécrétions des lymphocytes et des lymphokines repose sur une bonne collaboration entre les laboratoires et l'industrie. En France, la recherche publique a pris ce tournant. Le CNRS et l'Inserm ont lancé au milieu des années 1970 le Centre d'immunologie de Marseille-Luminy (CIML) destiné à étudier les systèmes d'histocompatibilité, comme à mettre au point des marqueurs génétiques. En 1981, alors que l'Inserm, placé jusque là sous la tutelle du ministère de la Santé, passe sous celle de la Recherche et de l'Industrie, un épidémiologiste, Philippe Lazar, accède à sa direction. Cette même année marque l'apparition du sida en France. Comment l'Inserm, l'organisme chargé de mener la recherche médicale a-t-il réagi ? Tel est l'objet de cette note où l'on voudrait essayer d'apporter des éléments de réponse à trois questions :

- 1/ Quels types d'interrogations la nouvelle maladie a-t-elle posé aux scientifiques? Le sida, en tant qu'objet de recherche, questionne l'épidémiologie, mais on découvre vite que la maladie a une origine infectieuse. La réponse mobilise donc autant la biologie fondamentale que la recherche clinique ou la santé publique.
- 2/ En matière d'organisation de la recherche, fallait-il laisser toute liberté aux chercheurs selon le principe qu'aucune découverte ne saurait se programmer ou devait-on, au contraire, essayer d'orienter la recherche grâce à une politique incitative?
- 3/ Enfin, face à l'extension d'une maladie qui pose très rapidement un problème de société, on doit s'interroger le partage du champ d'intervention entre la santé publique et la recherche de laboratoire, autrement dit le partage des responsabilités entre le ministère de la Santé qui vient de perdre la tutelle de l'Inserm et celui de la Recherche scientifique?

Les médecins découvrent le sida (1981/82)

Les cliniciens hospitaliers sont les premiers à déceler l'apparition d'une nouvelle pathologie caractérisée par un effondrement des défenses immunitaires. Elle est suivie d'une évolution conduisant au décès par morbidité opportuniste, syndrome de Kaposi, pneumocystoses, chez des sujets jeunes dans la population homosexuelle. Aux Etats-Unis en 1981, des décès en hôpital conduisent le 'Control Disease Center d'Atlanta' (administration fédérale de contrôle épidémiologique) à qualifier cette nouvelle forme de morbidité, *Acquired Immunity Deficiency Syndrom*, en français du 'sida'. Spécialiste des rétrovirus le pr. Robert Gallo qui dirige le centre anti-cancéreux du NIH à Bethesda est le premier à évoquer la responsabilité d'un agent pathogène. Gallo qui a découvert le facteur de croissance Interleukine-2 en 1976 isole des premiers rétrovirus humain (HTLV1 et 2) en 1980-1981. Gallo est une incontestable sommité scientifique qui va peser de tout son poids dans le développement de la recherche¹.

Un trait de la nouvelle épidémie est de poser un problème particulier de santé publique. Ce phénomène a été analysé à travers la presse écrite par deux chercheurs CNRS². La presse

¹ R. Gallo, *Chasseur de virus*, Robert Laffont, octobre 1991.

² C. Herzlich, J. Pierret, 'Une maladie dans l'espace public. Le sida dans six quotidiens français'. *Annales E.S.C.*, sept oct 1988 n° 5, pp. 1109-1134.

parle de mystérieux cancer, de pneumonie des homosexuels, mais les cliniciens acquièrent vite la conviction qu'il s'agit d'une maladie infectieuse. En avril 1982, le quotidien 'Libération' interroge Jacques Leibowitch à propos d'une déclaration faite devant le congrès de l'Association des médecins homosexuels, mais il heurte l'assistance en évoquant l'idée de transmission de la maladie via les fluides corporels (sperme, sang). En France, un noyau informel de cliniciens hospitaliers s'est formé autour des premiers malades. Il s'agit d'abord des services du professeur Coulaud à l'hôpital Claude Bernard, de Marc Gentilini au CHU Salpêtrière et de celui de Jacques Leibowitch, un immuno-clinicien de l'hôpital Raymond Poincaré à Garches qui revient des Etats-Unis où il a étudié les premiers cas et noué des contacts avec R. Gallo. Le groupe inclus également des gens comme J.G. Gluckmann ou Odile Picard. L'un des plus actifs est Willy Rozenbaum de l'hôpital Claude Bernard¹. Ce réseau s'élargira ensuite avec des représentants de Saint-Antoine, de Bichat (Vildé), de Bécclère où officie le pr. Dormont (depuis 1982 administrateur de l'Inserm), d'Henri Mondor (Sobel), de Villeneuve Saint Georges (Lafaix), etc. Ces cliniciens prennent contact avec la recherche. D'abord avec des laboratoires français comme celui de Luc Montagnier et Jean-Claude Chermann à l'Institut Pasteur - Mecque de la bactériologie - mais ils sont aussi en relation avec la recherche américaine, notamment l'Institut du Cancer de Gallo à Bethesda. C'est le cas de Leibowitch qui lui envoie en février 1983 un lot de cellules 'CC' prélevées sur un de ses malades². Simultanément, par un courrier du 5 mai, Leibowitch saisit l'Inserm pour demander la création d'une mission sida³.

La démarche du groupe de cliniciens aboutit très vite à des résultats et à l'isolement de l'agent infectieux suspecté d'être la cause de la maladie. En décembre 1982, Rozenbaum et Vézinet-Brun avaient confié à Luc Montagnier un extrait ganglionnaire prélevé sur un malade de la Salpêtrière (future souche 'BRU'). En janvier 1983 l'équipe pastorienne découvre un rétrovirus qu'elle baptise LAV (Lymphadenopathy associate virus). Cette réussite doit beaucoup au responsable des cultures cellulaires du laboratoire Montagnier, une chargée de recherche à l'Inserm, Françoise Barré Sinoussi⁴. Mais la découverte rapide du rétrovirus, puis l'envoi de surnageant de la souche 'BRU' à Gallo, marquent le départ d'une rude compétition entre chercheurs français et américains qu'il évoque dans une autobiographie scientifique récemment traduite en français⁵. *«En même temps que Max Essex à l'Ecole de santé publique de Harvard j'ai avancé au printemps 1982 l'hypothèse que la cause du sida était un rétrovirus (HTLV) .../ Ceci permit l'expérience qui permit d'en identifier un, d'abord à Pasteur puis chez nous.../ Montagnier avançait que plusieurs rétrovirus pouvaient être la cause du sida (en témoigne sa communication au congrès de Cold Spring Harbor de septembre 1983). C'est en fait Jean-Claude Chermann qui, seul, s'est avancé vers le milieu de l'été en déclarant dans des discussions restreintes que le nouveau rétrovirus était la cause probable (de la maladie).../ Montagnier, poursuit Gallo, avait un peu d'expérience des rétrovirus, mais à ma connaissance, aucune des rétrovirus humains.../ En février 1983, se tint à Branbury la première réunion scientifique sur le sida, le principe d'une co-publication de nos premiers résultats dans la revue Science (y fut arrêté...)»*. Quant à l'article de Montagnier, co-signé de Barré Sinoussi, Chermann, Rey, Nugeyre, Chamaret, Gruest, Dauguet, Alex Blin, Vézinet-Brun, Rouzioux et Rozenbaum,

¹ M. D. Grmek *Histoire du Sida*, Paris, Payot, 1989.

² Gallo, *Op.cit.*

³ J. Leibowitch, lettre à P. Lazar (5 mai 1983).

⁴ F. Barré Sinoussi entrée à Pasteur comme contractuelle en 1971, élève de L. Montagnier, elle a soutenu son doctorat en 1974 sur les activités antivirales des hétéropolyanions sur les leucémies et sarcomes murins.

⁵ Gallo, *Ibid.*

il est donc paru le premier dans la revue *Science* (20 mai 1983). Or, son concurrent américain avance que l'équipe pastorienne qui n'a pas réussi à entretenir une lignée cellulaire. Montagnier en visite à Bethesda en juillet 1983, annonce à l'Américain que la recherche se ferait dorénavant dans l'hexagone¹.

Le sida entre science et politique (1983)

Cette remarque est peut-être une allusion au dispositif que les pouvoirs publics sont en train de mettre en place. En effet, le 27 juillet 1983, le secrétariat général du Gouvernement (J. Fournier), à l'instigation des professeurs Jean-François Bach (de la mission recherche du ministère de la Santé) et de François Gros, suscite la création d'un 'Groupe de travail sur le sida' où sont conviés, outre les ministères concernés, les grandes directions de celui de la Santé (DGS avec le pr. Jacques Roux, D. Hôpitaux, D. Pharmacie) et les représentants des grands organismes de recherche. Ce groupe de travail se réunit plusieurs fois au début de l'été. Raymond Dedonder y représente l'Institut Pasteur qu'il dirige, Claude Fréjacques le CNRS qu'il préside, Philippe Lazar l'Inserm, avant de déléguer ses fonctions à Jean-Paul Lévy, le directeur de l'unité de recherches d'immunologie et virologie des tumeurs' (Inserm Ur 152) à l'hôpital Cochin. A l'issue de la troisième réunion, dans une note rédigée à l'intention de son directeur général, J.-P. Lévy exprime son scepticisme quant aux chances de succès du groupe de travail interministériel: « *Le groupe de coordination de F. Gros du ministère de la Santé qui ne voit dans l'affaire qu'un problème de santé publique complètement déconnecté de la recherche a récupéré le groupe de cliniciens auto constitué il y a quelque mois et qui ont établi un premier registre des cas en France, de façon d'ailleurs intéressante (cf. supra). Mais.../ compte tenu de la confusion mentale qui semble régner à la direction générale de la Santé obnubilée par le problème de santé publique (le développement du sida dans les DOM-TOM) il est exclu de lui demander de réfléchir à la coordination de la recherche. L'Inserm peut faire cela lui-même* » et il suggère la constitution d'un groupe de réflexion sida interne à l'Inserm, limité aux pr. A. J. Valleron, C. Griscelli et à lui (17 août 1983). Il importe, ajoute-t-il, de développer un bon contact avec Pasteur et avec le CNRS, faute de quoi toute volonté coordinatrice ne saurait déboucher que sur un gâchis dont il voit un exemple dans l'utilisation des fonds consacrés au sida par la Mission recherche (500 KF). A ce propos, on note que la subvention consentie au labo Montagnier sur ce budget (150 KF) est considérée, en l'état, comme suffisante par la direction de Pasteur (Dedonder). Si l'Inserm doit réaliser une unité commune avec les pastoriens, il faut que chacun puisse y avoir accès commente le pr. Lévy².

De coordination de la recherche, dès l'automne, il ne sera plus question. En revanche, la direction générale de la Santé met en place un réseau de vigilance sida délocalisé dans les services hospitaliers. L'année suivante, en juin 1984, la Santé installe le Centre international de surveillance à l'hôpital Claude Bernard (O.M.S.) placé sous la responsabilité du dr. J.-B. Brunet. Elle demande à l'Inserm d'y assurer la rémunération du dr. Ancelle (UR 13). Si la responsabilité d'un (ou de plusieurs) agent(s) infectieux semble un fait acquis, la tâche des étiologistes est redoutable car les voies de contamination restent incertaines. En outre, il apparaît très vite qu'un risque d'étiquetage concernant des

¹ Gallo, *Ibid.*

² J-P Lévy, Note à l'attention du D.G. Inserm sous en tête du CODIS (17 août 1983).

populations dites à risques (homosexuels, toxicomanes, etc.) risque de déboucher sur un système de quarantaine insupportable dans une société développée, tel est du moins le sentiment du journal 'Le Monde' (16 juin 1983).

De son côté, le 29 août 1983, Luc Montagnier écrit à la direction de l'Inserm. Dans sa lettre, il rappelle sa découverte d'un nouveau virus, différent de ceux déjà connus chez l'homme. Il ajoute que des résultats, encore inédits, tendent à montrer que la contagion peut s'opérer par voie sanguine, le cas d'un jeune hémophile est signalé. Il précise qu'il a mis au point un test ELISA de détection des anticorps. Ce test confirme qu'une grande proportion de malades du sida est infectée par le LAV. Il conclut : « *la preuve formelle du caractère pathogène du nouveau virus ne peut encore être apportée (non réalisation d'une culture continue, mais) tout m'autorise à le considérer comme potentiellement dangereux pour l'homme* ». Il conviendrait donc de développer très vite des moyens de diagnostic (sondes moléculaires) destinés à contrer une épidémie. Il ajoute qu'il aurait pour ce faire d'un laboratoire dépressurisé (P3) et il demande la constitution d'une nouvelle unité de recherche mixte (Pasteur/Inserm), des crédits de fonctionnement et des chercheurs. Le 17 octobre, la réponse de Lazar renvoie Montagnier au cadre d'une concertation à réaliser entre les deux organismes et d'une décision de la commission scientifique concernée¹. S'agit-il d'une fin de non recevoir? Les problèmes de coordination, une rivalité traditionnelle entre la direction générale de la Santé et Inserm, et entre ce dernier et le CNRS, plus le souci de l'Inserm de ménager les susceptibilités pastoriennes peuvent expliquer cette réponse².

Risquons l'hypothèse que dans l'affaire le laboratoire Montagnier a aussi pâti d'un manque de reconnaissance scientifique de la part de ses pairs. A preuve ce qu'écrit J.-C. Chermann dans la préface donnée au livre de Robert Gallo. Bien que travaillant à l'époque chez Montagnier, il n'y cite pas une seule fois son ancien patron³ ! «*Pourquoi fallait-il tenter de persuader les uns et les autres que nous avions le bon virus? Personne ou presque à cette époque n'aurait parié sur nous. Il manquait la confirmation américaine/ Confirmés par Gallo, conclut Chermann, nous avons une chance d'exister, de devenir crédibles, d'être enfin reconnus...*»⁴. Mais cette explication n'épuise pas le sujet. S'il fallait vraiment que la confirmation soit américaine, à quoi bon des instances d'évaluation autochtones se demandera t-on? Précisons donc la place du labo Montagnier au sein de la recherche publique française. Il s'agit d'une petite unité Pasteur associée au CNRS et que décrit succinctement l'Annuaire des sciences de la vie de 1976. L'équipe de recherche (ER 147) a été associée au Centre en 1973 et compte 11 chercheurs (dont J-C Chermann) : parmi lesquels 2 CNRS (Montagnier a le titre de DR) et 1 Inserm (Barré Sinoussi), 16 ITA dont 6 CNRS. Les thèmes de recherche sont identification et fonction d'un ARN lourd, isolement de l'ADN du virus de Rous. Notons que dans son livre, Robert Gallo introduit une rétrospective scientifique de ses propres travaux en citant ce même Peyton Rous (cancer des poules, 1910) comme l'initiateur historique des recherches sur les virus à ARN tumoraux, transcriptase inverse et rétrovirus⁵. Dans sa discipline le labo Montagnier

¹ Lettre de Montagnier à Lazar du 29 août 1983 et réponse de ce dernier par courrier du 17 octobre suivant.

² Ph. Lazar signale qu'à une demande ultérieure de Montagnier, l'Inserm fait une réponse positive, mais liée à l'implantation d'une nouvelle UR à Marseille. Ceci pour que l'Inserm n'apparaisse pas comme le responsable d'un éventuel démantèlement de Pasteur explique Ph. Lazar. La réponse négative de Montagnier peu soucieux de quitter la capitale expliquerait la décision de J.-C. Chermann, son ancien collaborateur, de s'installer à Luminy.

³ Sur Chermann, "Le tank anti-sida" in *L'Express* (13 mai 1988).

⁴ Voir la préface de J-C Chermann dans le livre de R. Gallo, *Op.cit.*

⁵ Gallo, *ibid.*

semble donc jouir d'une certaine lisibilité¹. Mais ceci ne réduit pas les difficultés de l'évaluation scientifique. Un exemple dans le même labo illustre la fragilité du critère de publications comme moyen d'apprécier l'activité des chercheurs. On se souvient que l'isolement du rétrovirus LAV peut être porté au crédit de Mme Barré Sinoussi². Cette découverte est publiée en mai 1983, mais lors de son passage en commission, son rapporteur note que l'activité de cette chercheuse semble révéler une certaine dispersion qu'atteste la diversité de ses publications (!), une remarque heureusement corrigée, in extremis et de manière manuscrite, sur la fiche d'évaluation remise à la Commissions scientifique spécialisé n°2 au mois de novembre 1983³.

En 1984, l'équipe Montagnier reste donc pastorienne associée au CNRS (UA 616) avec 15 chercheurs (3 CNRS), 14 ITA (4 CNRS), mais elle adopte un nouveau libellé : "Transformation cellulaire interféron" et un thème de recherche centré sur les *rétrovirus humains associés au sida*. On relève qu'en cette occasion, le CNRS monte en épingle son succès comme l'une de ses réussites. Son rapport d'activité 1984 signale parmi ses «résultats marquants : les travaux sur le virus LAV (Montagnier, Tiollais) (qui ont) pu isoler son génome (d'une longueur exceptionnelle pour un rétro virus humain) (et) ont mis en évidence la spécificité du LAV dans l'infection des lymphocytes T.../ Des anticorps monoclonaux dirigés contre cette protéine provoquant une inhibition totale de l'infection virale, on peut en déduire que la glycoprotéine de surface serait le récepteur spécifique de rétrovirus responsable du sida...»⁴. Sida, quatre lettres absentes du volumineux rapport de conjoncture scientifique publié cette même année par l'Inserm. Néanmoins Montagnier passe convention avec ce dernier organisme pour une subvention de 300 KF (elle sera reconduite en 1985) et l'Inserm affectera ensuite un chercheur nouveau au labo chaque année (B Drust en 1985, J-M Bechet en 1986, M. Alizon en 1987, M. Moncany en 1988). Du côté de Pasteur, on accepte l'installation du labo dépressurisé (P3). En septembre 1983, une demande de brevet pour un test de dépistage est déposée. Mais, circonstance malheureuse, l'Institut de la rue du docteur Roux est en pleine polémique à propos de la fabrication par Institut Pasteur Production (IPP) d'un vaccin contre l'hépatite B que la presse soupçonne de disséminer le sida via les produits sanguins. Le remue-ménage est tel qu'il a obligé le président du conseil d'administration, François Jacob, à monter au créneau pour défendre l'Institut lors d'une conférence de presse (7 juillet 1983).

Guerre des sciences? (1984/86)

En 1984 aux NIH de Bethesda, l'équipe Gallo qui travaille sur différentes souches - dont certaines fournies par Pasteur, 'BRU', 'LAI' - réussit à isoler un rétrovirus présumé distinct du LAV et baptisé HTLV-3. En avril celui-ci publie dans la revue *Science* l'acte de naissance du troisième rétrovirus humain qu'il pense avoir découvert et il rend visite aux pastoriens à Paris pour leur annoncer qu'il peut décrire le HTLV-3 comme la cause du sida⁵. Gallo décide de lancer un réseau international pour les travaux de recherche sur le

¹ L'autre équipe CNRS identifiée en rétrovirologie depuis 1966 est le LA 47 du pr. J. Bernard 'Immunologie des leucémies' (M. Boiron)

² Gallo, *Ibid.*

³ Inserm C.S.S. n°2 réunion d'automne (8 novembre 1983). Activité de Mme Barré-Sinoussi, rap. M. Tavitian).

⁴ CNRS, rapport d'activité 1984, p. 34.

⁵ Gallo, *Ibid.*

vaccin anti-sida (HIVAC) auquel adhère Daniel Zagury, le directeur du ‘Laboratoire de physiologie cellulaire’ de l’Université Paris VI, un introducteur des anticorps monoclonaux en France. Montagnier qui a son propre test de dépistage en demande brevet auprès des autorités européennes, puis américaines. La ‘Federal drug administration’ (FDA) prie alors Gallo de breveter son propre test qui est homologué début 1984. Celui de Pasteur est refusé. Pour Montagnier, il est clair que l’opposition de Gallo à l’utilisation du LAV explique ce refus¹. A l’été 1985, R. Gallo rencontre J-C Chermann chez D. Zagury (ce dernier avait accueilli plusieurs années auparavant une collègue de Gallo, Doris Morgan qui travaillait sur l’Interleukine-2). Les deux chercheurs préparent un premier protocole historique concernant la découverte du rétrovirus, destiné à partager les responsabilités entre Pasteur et le NIH de Bethesda. A la fin de l’année Gallo a une nouvelle rencontre avec les pastoriens, notamment François Jacob, lors d’un dîner organisé chez le dr. Escoffier-Lambiotte, administrateur de l’Institut. Le souper fut plus raffiné que la conversation note l’Américain². Jacob demande un partage des brevets à défaut duquel l’éventualité d’un contentieux est évoquée. Le protocole Gallo Chermann désavoué, le chercheur américain sera finalement dessaisi du dossier par son administration. L’épilogue est connu. En mars 1987, un nouveau protocole co-signé par Gallo et Montagnier est publié dans la revue *Nature*. Le LAV et le HTLV-3 ne sont qu’un seul et même objet rebaptisé HIV (VIH). La répartition des droits sur les tests est réglée par un accord intergouvernemental franco-américain³. Pendant ces événements, Max Essex (Ecole de santé publique de Harvard) isole un rétrovirus sidagène spécifique au singe vert du Congo, le SIV (1985). L’année suivante l’équipe Montagnier découvre un second agent pathogène responsable de la maladie, mais surtout présent en Afrique et moins virulent que le premier, le LAV-2 ou HIV-2 (mars 1986).

Du côté de l’Inserm, bien avant le dénouement de l’affaire Gallo Montagnier, J-P Lévy a évoqué celle-ci dans un long entretien accordé au journal ‘Le Monde’, intitulé de manière significative : ‘la guerre des sciences aura t-elle lieu ?’ (13-14 mai 1984). Simultanément, Philippe Lazar parle devant son conseil d’administration de la nécessité de «...renforcer (l’Inserm) dans ses domaines d’excellence.../ Je prendrai un exemple, dit son directeur, l’identification du virus à l’origine du sida, le LAV ou le HTLV-3? Le débat est rien moins que vain. La perspective, c’est le Nobel, mais ce sont aussi des ouvertures sur le secteur industriel et commercial »⁴. Les Commissions scientifiques spécialisées (CSS 1 [cancer] et 8 [épidémiologie]) dressent l’inventaire de l’effort réalisé par l’Institut en matière de sida ou de rétrovirus. Les commissions n°1 (Cancérologie, biologie moléculaire) et n°8 (Epidémiologie) dressent l’inventaire des unités de recherche qui seraient susceptibles de s’intéresser à la rétro virologie (UR 74, UR 233, Interféron: UR 43, UR 196, UR 245, Oncologie virale UR 22, UR 51, UR 107, UR 112, UR 119, UR 190, UR 212, UR 248). On note qu’en matière de lutte anti-infectieuse, trois unités sont déjà engagées dans la lutte contre le sida. En immunologie : l’UR 80 de J-P Révillard à l’hôpital E. Herriot à Lyon et l’UR 153 de J-P Lévy à Cochin. En épidémiologie l’UR 169 de J. Lellouch à Villejuif. Il n’existe cependant pas de ligne budgétaire spécifique sida à l’Inserm. L’institut remplit une fonction d’agence de moyens, soutenant la recherche où qu’elle se fasse, comme il le fait pour l’équipe Montagnier.

¹ ‘Sida, le fléau de l’an 2000’, *Les cahiers de l’Express* (nov. 1991), p. 104.

² Gallo, *Ibid.*

³ Remis en cause en septembre 1991 par le ministre français de la Recherche, H. Curien tant clauses qui se révèlent désavantageuses à l’I. Pasteur.

⁴ P.V. du conseil d’administration de l’Inserm (26 avril 1984).

Epidémiologie et essais thérapeutiques (1985 ->)

1985 est une année charnière dans l'histoire du sida. Les sociologues y voient l'emballlement d'une maladie dans l'espace public¹, tandis que la contagion due à la contamination par des produits sanguins (affaire dite du sang contaminé) conduit à l'adoption de mesures prophylactiques. Le premier août, le Comité consultatif national d'éthique est à l'origine d'une décision gouvernementale de dépistage obligatoire, la mise en place de centres de dépistage gratuits devant suivre. L'Inserm est conduit à coordonner l'activité des équipes extérieures, i.e. hospitalières, qu'il soutient, ce qui est indispensable pour harmoniser les études épidémiologiques nécessaires à la mise en ordre d'un dispositif d'essais thérapeutiques. Le recueil des informations épidémiologiques dans les centres sida, le réseau maladies transmissibles installé par la DGS conduit en 1986 à la réalisation d'un système téléinformatique permettant à A. J. Valleron de mathématiser l'évolution de l'épidémie (Inserm SC 4/ UR 263). L'épidémiologie est d'un apport d'autant plus grand en matière de sida - et la maladie d'autant plus précieuse pour cette discipline - note le statisticien Daniel Schwartz qu'on ignore le nombre de séropositifs dans la population française². De mars à juillet 1986, l'Assistance Publique de Paris (pr. J.-P. Dormont à Bécclère) et l'Inserm mettent en place des cohortes de malades. L'objectif est de suivre l'évolution de plusieurs groupes constitués selon l'origine de la contamination. En octobre, quatre échantillons sont constitués : 'Aides' (homos ?), 'Transfusion' (donneurs), 'Toxico', 'Hospitalo'. Un groupe hémophile est l'objet de discussions, ce dernier sera finalement réalisé avec 500 malades contaminés avant 1985 (groupe 'Hémoco')³. Enfin, un problème préoccupant est celui de la transmission materno-fœtale; le centre d'hématologie prénatale de Paris et la laboratoire de virologie de l'hôpital Bretonneau de Tours étudient le sujet. En 1991, l'Inserm pilote ainsi une cohorte de 3200 sujets.

L'autre domaine d'intervention est celui des essais thérapeutiques. Signalons que dès le mois de mai 1983, une première tentative de médication anti-sida est réalisée. J.-C. Chermann a testé sur un malade un inhibiteur de transcriptase réverse (HPA 23). Ces essais sont poursuivis en 1984 et 1985. L'acteur américain Rock Hudson fait le voyage à Paris pour être traité. A cette occasion les journaux inventent le "malade-vedette" note C. Herzlich⁴. Le nombre de vedettes malades tendra malheureusement à se multiplier. Les effets du 'HPA 23' se sont révélés marginaux. Mais, en 1986, Chermann quitte l'équipe Montagnier pour installer à Marseille avec François Kourilsky un labo Inserm (UR 322) consacré aux 'rétrovirus et maladies associées'. En fait, toute une série de médicaments sont proposés par l'industrie pharmaceutique à des fins d'expérimentation. La ciclosporine est une molécule d'origine végétale qui a révélé son efficacité d'immunosuppresseur en matière de greffes d'organes. Le 3 décembre 1985, le directeur de Sandoz France saisit l'Inserm de l'éventuel usage de ce produit commercialisé par sa firme sous le nom de 'Sandimmun'⁵. Un protocole thérapeutique est en cours d'exploitation à l'Hôpital Laennec

¹ Herzlich, *Ibid.*

² D. Schwartz, *Le Concours Médical*, 19 sept. 1987.

³ 'Inserm, mode d'emploi. Guide pour faciliter la recherche médicale et la santé', Inserm ed., 1989, p. 84.

⁴ Herzlich, *Ibid.*

⁵ Lettre du pr. R. Basdevant à P. Lazar. (3 déc. 1985), ainsi qu'une interview dans *Panorama du médecin*, n° 2210, 2 déc 1985.

(Even, Andrieu, Venet). Le directeur de l'Inserm qui recommande « *d'y aller prudemment* » - le projet ciclosporine est en train de donner lieu à quelques dérapages médiatiques - demande la consultation de la direction de la Pharmacie. Une réunion est organisée à la Direction générale de la santé le 14 février 1986 à laquelle assistent Gluckman, Schwartz, Montagnier - réticent pour donner la caution de Pasteur au 'Sandimmun' - Even, Rozenbaum, Bach à l'occasion de laquelle P. Lazar suggère de confier à l'Inserm le soin de coordonner l'ensemble des essais thérapeutiques. Cette proposition acceptée une nouvelle réunion est organisée à l'institut le 24 mars suivant (aux experts initiaux se joignent, J-P Lévy, Pocidalo et le pr. Alain Pompidou). La ciclosporine est testée dans le service Aboulker (U 21) et Pocidalo (U 13), mais l'équipe de Laennec a annoncé prématurément certains résultats optimistes et R. Gallo évoquera l'étrange histoire de la ciclosporine des trois immunologistes cliniciens français auteurs d'une proclamation, sans doute influencée par l'hypothèse de Montagnier, selon qui le sida était du à une maladie auto-immune induite par le HIV. Plus grave, le ministre de la Santé Georgina Dufoix a évoqué, contre l'avis des experts Inserm, ces conclusions irréalistes.

Autre médicament à nourrir quelque espoir, l'AZT, une azido thymidine, un raté de la chimiothérapie anti-cancéreuse sur laquelle le pr. J-L Imbach de l'USTL de Montpellier attire l'attention de l'Inserm (lettre du 5 novembre 1986). Avec la mise en place d'un protocole d'essai AZT, grâce à un produit fourni par les laboratoires Wellcome (Etats-Unis), les équipes Inserm qui travaillent en collaboration avec le 'Medical Research Council' britannique mettent en évidence les possibilités de retarder le cours de la maladie (projet 'Concorde I'), décembre 1988). Si l'AZT n'est pas curatif, il offre de réelles facultés de rémission. L'Inserm est également en contact avec Hoffmann Laroche pour des essais avec le DDC, ainsi qu'avec Mériex pour son 'Immuthiol' ou avec Fournier pour son 'LF 1965' (mai juin 1987). Les trithérapies sont en train de naître. Cependant, pour les virologues, la voie noble de la lutte anti-sida, reste celle de l'immunothérapie anti-virale. Signalons l'utilisation d'un vaccin pour stimuler une réponse immunitaire anti-HIV dans le service de D. Zagury (en collaboration avec O. Picard du CHU Saint Antoine) et, pour se limiter à la recherche dans l'hexagone, l'immunisation réussie de deux chimpanzés vaccinés avec des protéines d'HIV-1 par Marc Girard et Luc Montagnier, en collaboration avec les laboratoires Mériex.

Le sida sur objectif, l'agence nationale (1987->)

Au printemps 1986, les élections législatives ont changé la majorité politique. Dans le gouvernement constitué par Jacques Chirac, Alain Devaquet prend le portefeuille de la recherche et Michèle Barzach celui de la Santé. Le professeur Alain Pompidou qui fait partie du cabinet Devaquet demande à l'Inserm un bilan des recherches sur le sida. Philippe Lazar mentionne les unités Inserm qui consacrent une part de leur activité au sida en quatre groupes représentant une quinzaine de labos (sur les 250 que compte l'Inserm en 1989).

Epidémiologie : l'UR 13 (Pocidalò) pour 10% de son activité, l'UR 263 (Valleron) pour 10%.

Virologie (LAV): l'UR 152 (de J P Lévy à Cochin) pour 10% dans en rétro virologie et 10% en immunologie, l'UR 271 (de Trépo à l'UER A. Carrel à Lyon) pour 20% auxquelles il convient d'ajouter l'UR 163 (de P. Tiollais).

Immunologie: l'UR 25 (Bach) pour 5%, l'UR 80 (Prevallard, Hop. E. Herriot) pour 20%, l'UR 93 (Degos à Saint Louis) pour 5%, l'UR 108 (Seligman également à Saint Louis) pour 20%, l'UR 131 (Galanaud à Clamart) pour 20%, l'U 132 (Griscelli aux Enfants malades) pour 20% et l'UR 268 (Jasmin à P. Brousse) pour 20%.

Essais thérapeutiques mobilisent 15% de l'activité de l'UR 21 (E Eschwege) à Paul Brousse.

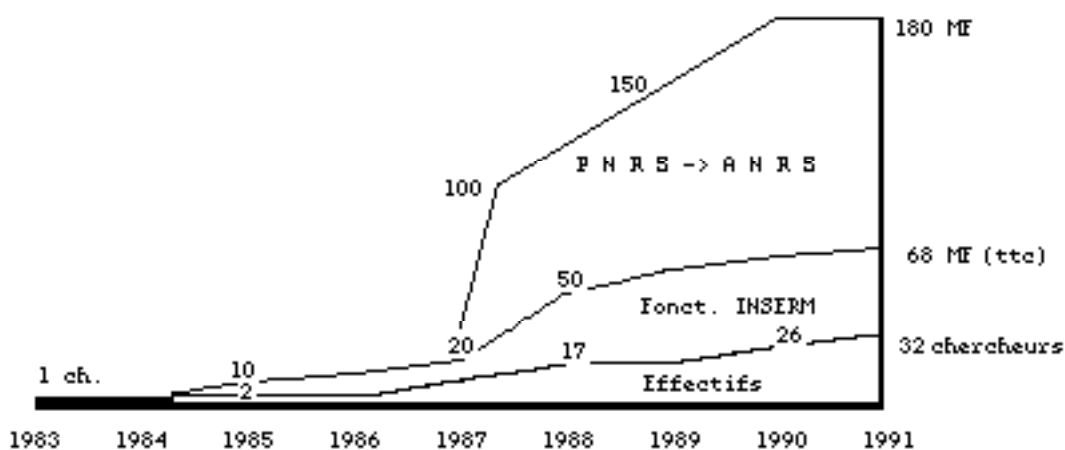
UR Inserm travaillant sur le sida en 1986¹

En mars 1987, en réponse à une note adressée à P. Lazar, J.-P. Lévy évoque les blocages du développement de la recherche sur le sida en France : l'absence de répondant de l'industrie pharmaceutique, l'impossibilité de screening de molécules (seul Pasteur peut le faire ainsi que le labo Chermann note l'auteur), l'insuffisance de la recherche en biologie et en virologie moléculaire et l'insuffisante qualité des essais thérapeutiques. Le directeur de l'Inserm évoque ainsi les secteurs où il conviendrait de développer le rôle de l'Inserm, parmi lesquels, au premier chef, la recherche sur les médicaments antiviraux et les autres thérapeutiques². En matière d'antiviraux actifs l'industrie française reste mal placée. En particulier elle dispose de moyens trop faibles pour le screening de nouvelles molécules et J-P Lévy a noté que Rhône-Poulenc rouvre seulement à cette époque un département antiviral fermé en 1984. En virologie, dit-il, il faut soutenir Christian Bréchet (hépatite B et HIV) ainsi que Pierre Tiollais à Pasteur (Recombinaison, expression génétique et programmation moléculaire, l'U 163 compte 5 chercheurs Inserm sur 17). L'immunologie doit être l'objet des plus grands efforts. Il convient d'aider André Capron de l'Institut Pasteur de Lille où l'U 167 travaille sur les récepteurs 'T4' (lymphocytes du système immunitaire). La nécessité d'une décentralisation géographique est notée par Lazar qui évoque le développement en cours de Marseille-Luminy (U 322, Chermann). Enfin, la recherche épidémiologique doit être développées (D. Schwartz et J. Dormont). En fait, son directeur vient de décider de substituer à sa pratique traditionnelle de soutien à la recherche - l'Inserm comme agence d'objectif - une politique plus volontariste. Lors d'un entretien en 1990 où la question posée concernait les capacités de l'Inserm à répondre à l'innovation, Lazar expliquait : « *en matière de recherche, nous (l'Inserm) ne sommes évidemment pas un organisme endormi. Mais dans la mesure où l'on dispose de l'argument fort qui veut que l'on ne s'écarte pas d'une mission fondamentale (i.e. la santé humaine) - mission qui ne peut être modifiée par une quelconque direction scientifique -, nous pouvons innover tout en gardant notre cohésion. D'ailleurs, quand bien même elles le voudraient par une hypothèse absurde, nos instances représentatives ne pourraient s'opposer à l'innovation et on assiste à une sorte d'effet de dialogue entre la vague de l'innovation externe et la continuité de recherche qu'assurent nos instances. Quand au début de 1987, j'ai lancé l'idée d'un programme sida qui ne m'était pas suggérée par le conseil scientifiques de l'Inserm, cela s'est très bien passé. Le conseil n'a pas protesté et j'ai eu un excellent taux de réponse de la part des laboratoires (120 sur 400).../ Au début, nous ne disposions d'aucun financement spécifique. Celui-ci n'est venu qu'après. J'ai donc commencé par*

¹ Ph. Lazar note au pr. Alain Pompidou (23 avril 1986)..

² J.-P. Lévy, 'Projet de développement des recherches sur le sida à l'Inserm' et 'Blocage du développement de la recherche sur le sida en France', notes à l'intention de P. Lazar (23 mars et 25 avril 1987).

écrire (aux unités) comme je l'avais déjà fait pour (un programme) Sécurité sociale¹. La Sécurité sociale et le sida sont mes deux expériences sans promesses de financement.../ où j'ai été surpris du résultat .../ (En fait) quand on sollicite la collectivité dans son ensemble, on obtient une réponse qui correspond à une certaine finalité sociale, celle de l'organisme »². L'Inserm obtient un financement spécifique du ministère de la Santé. Le 5 février 1987 P. Lazar demande 20 à 30 MF à Mme Barzach destinés au lancement d'un Programme national de recherche sida (PNRS) dont la réalisation est confiée à J-P Lévy. Ce dernier a obtenu de la direction des sciences de la vie au CNRS (J. Demaille) le principe d'une coopération entre les deux organismes³. Le PNRS s'articule en quatre sous-programmes : n°1: virologie et mise au point de médicaments, n°2: immunologie (en France note J-PL seul Pasteur est déjà engagé dans ces travaux), n°3: clinique, n°4: épidémiologie et sciences humaines et sociales. Au printemps 1987, l'Inserm dispose donc enfin d'un programme de recherche finalisée auquel correspond une évolution des moyens budgétaires (100 MF au moment de la transformation du PNRS en ANRS dont les deux tiers prélevés sur le budget de l'Inserm).



Evolution des moyens "sida" de l'Inserm/ANRS de 1983 à 1991

En effet, à la suite d'un rapport demandé par le ministre de la Santé (Claude Evin) au pr. Claude Got (3 octobre 1988)⁴, à l'issue d'une négociation entre l'Inserm et sa tutelle, le PNRS se transforme en une Agence nationale de recherche sur le sida (ANRS), un organisme dont la direction est confiée à J.-P. Lévy. L'ANRS n'est pas l'objet de cette note, mais il convient de souligner l'effort budgétaire désormais consenti au profit de la recherche sur le sida. Le plan proposé par le ministre de la Santé, Claude Evin, arrêté en conseil des ministres le 3 novembre 1988, prévoit 430 MF pour les hôpitaux. Le budget du sida vient de doubler d'un coup souligne N. J. Mazon⁵. En 1990, le budget global de la recherche sur le sida (ANRS, Inserm, CNRS, Pasteur) est estimé à la moitié de l'effort américain la même année pour le même objet.

¹ Note circulaire de P. Lazar aux unités de recherche Inserm, février 1987.

² Entretiens avec P. Lazar (16 et 23 juillet 1990).

³ J.-P. Lévy, 'note sur le PNRS' (3 juillet 1987).

⁴ C. Got, *Rapport sur le sida : 23 août-3 octobre 1988*, Paris, Flammarion, 1989.

⁵ N. J. Mazon, 'Sida et VIH, la pandémie, la peur et le droit', *Sciences Sociales et Santé*, Vol VII, n°1, fév 1989.

Conclusions

Premier constat, le délai apparaît relativement long entre la mise en place d'une agence chargée de la recherche sur le sida (1987) et l'apparition du sida comme objet politique (1983). Mais on peut estimer qu'en matière de recherche fondamentale, les conséquences de ce délai paraissent négligeables, sinon nulles. Rappelons que la découverte du LAV est antérieure à toute velléité de recherche programmée et qu'ensuite, les labos Pastoriens, de l'Inserm ou du CNRS n'ont pas attendu la création de l'ANRS pour se mettre au travail et l'on note qu'au delà de l'amertume exprimée dans son livre par l'Américain Robert Gallo, celui-ci reconnaît les performances de la recherche biologique française. On en dira de même des essais thérapeutiques qui débutaient dans les meilleurs délais. « Faute de molécules efficaces, comment aurions nous pu aller plus vite ? » demande J-P Lévy? Le reproche fait à l'Inserm d'un retard en matière d'épidémiologie par le professeur Got dans son rapport de 1988 ne peut être reçu sans réserve¹. On note d'ailleurs qu'il porte surtout sur le fait que l'organisme, désormais fortement engagé des les voies de la médecine moléculaire, aurait négligé ses responsabilités en matière de santé publique. Cependant, une étude comparative diligentée par la direction de l'institut ne permet pas de déceler un éventuel décalage entre les enquêtes épidémiologiques réalisées sur le sida et leur utilisation en France et celles effectuées à l'étranger. Evidemment, la mise en place d'une structure nationale de coordination envisagé en 1983 aurait permis à la recherche française d'apparaître comme un interlocuteur unique et contribué à accorder les violons entre les opérateurs concernés et les pouvoirs publics, donc probablement facilité certaines décisions concernant les produits de transfusion et les tests de dépistage. Mais, confrontés à une situation d'incertitude, rien ne peut assurer les pouvoirs publics d'opérer les bons choix. L'affaire du sang contaminé est là pour le rappeler, de même que les mises en garde de l'Inserm n'empêchent pas une ministre de la Santé de soutenir des tentatives thérapeutiques pour le moins hasardeuses.

Dernier point, qu'en est-il du fonctionnement des grands établissements scientifiques ? A l'institut Pasteur, il est clair que la recherche ne se programme pas. En revanche lorsque le dossier devient politique, l'Institut n'hésite pas à intervenir. Son président participant très directement à l'élaboration du protocole concernant la découverte du VIH. Pasteur a assumé ses responsabilités - de manière très exclusive il est vrai -, mais en prouvant qu'il restait le pôle incontournable de la recherche biologique en France. A l'Inserm, Ph. Lazar, fort d'une rigoureuse conception du service public, n'a jamais masqué la conviction « *...qu'en matière de recherche, on ne peut coordonner que ce qui a déjà une certaine ampleur. Ce qui en 1983 n'était pas le cas. Notre rôle était à ce stade de savoir répondre à une demande. Avoir une attitude plus interventionniste - outre que cela serait dangereux pour l'organisme car fragilisant par rapport à ce qu'on peut appeler les effets de mode ou de lobbying - n'était pas la politique générale de l'établissement* »². Dans l'affaire du sida, conclut son directeur, l'Inserm est d'abord intervenu comme agence de moyens agissant à travers les avis de ses commissions. Quant au CNRS, malgré certaines velléités récurrentes de programmer la recherche scientifique, il est resté proche de sa mission d'origine, à savoir d'une caisse des sciences censée soutenir des recherches que l'on ne fait pas ailleurs. Si le Centre a vocation

¹ Got, *Op. cit.*

² P. Lazar, courrier aux auteurs (25 novembre 1991).

à faire avancer tous les fronts de la science, il a aussi l'obligation d'y regarder à deux fois avant de faire l'impasse sur l'un d'entre eux. En tout cas, le fait qu'il soit le premier à avoir mis en exergue la découverte du VIH tendrait à prouver qu'il a assuré au mieux ses fonctions de veille scientifique, en l'occurrence au profit d'une microbiologie quelque peu délaissée par ailleurs.