

BACK

Commentaire sur l'interview avec Montagnier par Djamel Tah

Par Eleni Papadopulos-Eleopulos *et al*

Continuum hiver 1997

Nous souhaitons remercier Djamel Tah et Huw Christie de nous avoir demandé nos commentaires sur les réponses fournies par le Professeur Luc Montagnier lors de son interview par Djamel Tah. Avant de passer à nos commentaires proprement dit, nous croyons utile de rappeler brièvement les méthodes que l'on doit suivre pour prouver l'existence des rétrovirus et de ce qu'ont fait en réalité Montagnier et al en 1983 quand ils déclarèrent avoir démontré celle du "VIH".

Méthodes utilisées pour prouver l'existence des rétrovirus.

Pratiquement tout le monde s'accorde à considérer que Peyton Rous a découvert les rétrovirus en 1911 lorsqu'il a provoqué un état cancéreux chez des poulets en leur injectant un filtrat obtenu à partir d'une tumeur musculaire. Des expériences de ce genre furent répétées par de nombreux chercheurs et les filtrats générateurs de tumeur furent appelés "agents filtrants", "virus filtrants", "agents de Rous" ou encore "virus de Rous". Cependant, Rous lui-même exprima des doutes sur le fait que les agents provoquant les tumeurs soient de nature infectieuse. Il fit la mise en garde suivante : "Le premier réflexe sera de considérer l'agent autoreproducteur qui joue un rôle dans le sarcome du poulet comme un minuscule organisme, un tout petit parasite. L'analogie avec certaines maladies infectieuses de l'homme et des animaux provoquées par des organismes ultramicroscopiques va dans le sens d'une telle approche et c'est la raison pour laquelle on travaille actuellement à vérifier ce point de façon expérimentale. Mais il se peut que les choses en aillent tout autrement. Il n'est pas impossible qu'un stimulant chimique fabriqué par les cellules cancéreuses soit l'agent causal de la tumeur constatée chez les poulets ayant reçu l'injection de filtrat, les cellules de cette tumeur élaborant à leur tour de nouvelles quantités de ce stimulant". (1)

En 1928, dans son discours présidentiel intitulé "À la frontière entre le Vivant et le non-Vivant : les virus filtrants", A.E. Boycott, Président de la Société Royale de Médecine, section Pathologie, déclara : "Un phénomène analogue nous conduit, je le pense, un pas plus loin. Le produit de l'autolyse des cellules mortes dans le corps stimule la croissance des tissus lorsqu'il se trouve à la concentration appropriée. C'est un magnifique mécanisme de régulation qui ajuste le niveau du stimulus à

l'importance de la destruction cellulaire et, par conséquent, à la quantité de cellules qu'il y a lieu de faire croître pour remplacer les cellules détruites, facteur de première importance pour assurer la survie. Il s'agit même d'un facteur de sélection beaucoup plus important que toute autre maladie. Tout comme cela se passe normalement dans la guérison d'une coupure au doigt par exemple, le résultat final est simplement le remplacement des cellules détruites. Mais si on effectue une culture de tissu, évitant ainsi la limitation normalement exercée par les tissus voisins, les produits de l'autolyse ou du métabolisme (sous forme d'extraits de tissus, de tumeurs ou d'embryons) vont stimuler indéfiniment la croissance et on se retrouvera au bout du compte avec une quantité de tissu très supérieure à celle qui existait au départ. À partir de l'autolyse de ces tissus, on peut obtenir une quantité encore plus grande de produit stimulant et il n'y a apparemment aucune raison pour que ce processus de multiplication s'arrête : les tissus normaux qui se trouvent isolés dans les conditions de la culture sont tout aussi immortels que les tissus cancéreux qui se trouvent en situation d'isolement physiologique par rapport au reste du corps... Ces produits d'autolyse... n'ont assurément pas reçu toute l'attention qu'ils méritent mais il est probable qu'ils sont de nature relativement simple et que leur composition pourra être découverte. Cependant, mis en présence de cellules, ils provoquent leur prolifération et, ce faisant, sont susceptibles d'augmenter leur propre quantité; c'est exactement ce que fait l'agent de Rous... dont tout semble indiquer qu'il apparaît *de novo* dans chaque tumeur. Il n'existe pas de preuve épidémiologique que le cancer s'introduise dans le corps à partir de l'extérieur; toutes nos connaissances confirment l'opinion classique selon laquelle le cancer est une maladie locale autochtone. Les sarcomes provoqués expérimentalement au moyen d'extrait d'embryon, d'endol, d'arsenic ou de goudron ont été transmis par injection de filtrats. Il est facile de provoquer un épithéliome chez la souris avec du goudron et, chez l'homme, au moyen d'une irritation chronique. Si l'on suppose que toutes les tumeurs malignes contiennent une quantité plus ou moins grande d'un agent carcinogène du genre du virus de Rous, il s'ensuit que l'on doit très certainement pouvoir stimuler des tissus afin de leur faire produire ce virus".

(2)

Dix ans auparavant, dans un article intitulé "Théorie plasmagénique de l'origine du cancer", Darlington avait traité de l'induction du cancer par l'agent de Rous, des virus filtrants et des particules "autopropageantes" transmises par voie héréditaire (mais se trouvant à l'extérieur du noyau des cellules) que l'on trouve dans les végétaux et que l'on appelle "plasmagènes". Il écrivait : "Ces infections, on le verra, sont artificielles ou, pour le moins, non-naturelles. Même si elle n'a guère été prise en considération dans l'étude des virus chez les végétaux, la distinction entre infection naturelle et infection artificielle dans ce règne est connue depuis longtemps. Nombre d'états complètement anarchiques peuvent être transmis du tronc au greffon, et il est même arrivé qu'un tel état se manifeste sur un scion après sa greffe sur un tronc sain. Il s'agit là de maladies artificielles qui ne sont pas transmises par la nature mais provoquées par le greffage même. Certaines peuvent provenir de la mutation de protéines autopropageantes présentes dans les cellules végétales et transmises pendant de longues périodes par des voies végétatives (comme cela peut être le cas dans les tumeurs). D'autres proviennent certainement de la migration ou de la transplantation de protéines d'un organisme à un autre. Dans les deux cas, ils ont une propriété infectieuse qui ne se révèle que dans des circonstances artificielles... Il est donc grossièrement erroné de les appeler *virus*; il s'agit de *provirus*... Une autre question vaut la peine d'être examinée : quelle forme la protéine mutante prendrait-elle probablement dans la cellule tumorale ? Du fait de sa grande vitesse de multiplication, il se pourrait bien qu'elle

possède une propriété d'aggrégation supérieure à celle de son progéniteur. Elle apparaîtrait alors comme une particule étrangère dans la cellule mutante. Ceci est confirmé par les observations au microscope électronique que Claude, Porter et Pickels (1947) ont effectuées sur deux agents tumoraux de type provirus chez le poulet". (3)

Cette observation au microscope électronique de Claude *et al* constitue la première mention de la présence de particules semblables à des virus (particules "virus-like") dans une tumeur, les premières photographies au microscope électronique du "virus de Rous". Très vite, d'autres chercheurs firent état d'observation de particules de ce type dans nombre de tumeurs et, comme prédit par Boycott, dans les tissus normaux soumis à stimulation. En ce qui concerne la prédiction de Darlington selon laquelle ces particules pourraient être dues à un plus fort degré d'aggrégation du cytoplasme, il est intéressant de noter que : (a) une oxydation est nécessaire pour que se produise l'aggrégation (condensation, contraction) des protéines, des acides nucléiques ou acides nucléiques/protéines;(4) (b) les tissus tumoraux sont oxydés;(4) (c) tous les agents utilisés pour "stimuler les tissus normaux" en vue de leur faire produire des rétrovirus sont des agents oxydants. (5-7)

Dans les années 1940, grâce à l'invention du microscope électronique et de la technique d'ultracentrifugation en gradients de densité, il est devenu possible d'isoler et donc de purifier (c'est à dire de séparer de tout autre élément), les particules observées dans les tissus cancéreux. Comme ces particules se trouvaient dans les tissus cancéreux, "on estima qu'elles constituaient l'agent causal de la maladie" et, dès 1950, les agents filtrants de Rous furent dénommés "oncovirus" (du grec onkos = tumeur). Ces particules possèdent une densité très caractéristique et ont pour principal trait morphologique d'avoir un diamètre se situant dans une gamme étroite. (8) Lorsque l'ultrastructure de ces particules fut déterminée, elles furent définies comme des particules ayant un diamètre de 100 à 120 nm, possédant un noyau interne dense et une surface recouverte d'excroissances en forme de piques et de protubérances. (9)

Dès 1950, des rétrovirologues de renom, tel que J.W. Beard, acquièrent la certitude que les cellules, même non infectées, génèrent toute une gamme de particules diverses dont certaines ressemblent à des oncovirus. Ce "problème des particules" fit penser que pour prouver l'existence d'un rétrovirus, "le schéma d'approche était relativement simple, ainsi que cela avait déjà été illustré par le schéma mis au point et testé avec rigueur dans les recherches d'agents viraux. Ce schéma consiste à : (1) isoler les particules auxquelles on s'intéresse, (2) récupérer (c'est-à-dire purifier) ces particules dans une préparation spécifique au type de particule en cause, (3) identifier les particules, et (4) analyser et caractériser les propriétés physiques, chimiques et biologiques de ces particules".

Beard souligna avec force ce qui suit : "L'identification, la caractérisation et l'analyse sont soumises à des règles bien connues qui résultent de recherches intensives et dont les possibilités sont loin d'être épuisées. C'est curieusement dans ce domaine que les manquements sont les plus fréquents, qu'il s'agisse de la non-application pure et simple d'une règle ou de l'utilisation d'un matériau incorrect. Comme prévu, l'effort consacré aux tâches fastidieuses d'isolement et d'analyse des particules s'est grandement relâché au profit des procédés de microscopie électronique, certes intéressants mais surtout plus faciles à mettre en œuvre. Il n'est pas douteux que cet instrument permet d'apprendre beaucoup de

choses en peu de temps, *mais il est néanmoins clair que les résultats qu'il fournit ne peuvent en aucun cas remplacer, les analyses critiques fondamentales qui ne sont possibles que si l'on dispose d'un matériau homogène, et peuvent même trop souvent créer la confusion*".(10) (italiques d'Eleni Papadopulos-Eleopulos et al)

Les rétrovirologues sont d'accord sur le fait que "les virions du RTV (c'est-à-dire les rétrovirus) ont une densité caractéristique et que, donc, la centrifugation jusqu'à l'équilibre par gradients de densité est la meilleure technique pour les purifier."(11) Lors d'un symposium européen relatif à l'utilisation de la technique de centrifugation par gradients de densité qui eut lieu à l'Institut Pasteur en 1972 avec Jean-Claude Chermann comme secrétaire, les intervenants soulignèrent que lorsque les bandes des fluides de culture (les surnageants) ont été obtenues, la bande de densité à laquelle les rétrovirus ont sédimenté (celle-ci peut varier légèrement en fonction du produit utilisé pour fabriquer les gradients) doit être analysée minutieusement. Pour les rétrovirus, cette analyse comporte les éléments suivants :

Physique

Microscopie électronique (coloration négative et coupe fine)

Décompte du nombre de virus

Morphologie

Pureté

Biochimie

Transcriptase inverse

ARN 60-70S, ARN total

Protéine totale

Analyse gel des protéines hôtes et virales, des acide nucléiques

Immunologie

Diffusion gel

Fixation de complément (avec des réactifs spécifiques pour les antigènes gs et env internes et de l'enveloppe)

Immunofluorescence (avec des réactifs spécifiques pour les antigènes gs et env internes et de l'enveloppe)

Biologie

Pouvoir infectieux *in vivo*

Pouvoir infectieux *in vitro*

La transcriptase inverse (ou rétrotranscriptase) est une enzyme découverte pour la première fois dans les oncovirus en 1970, d'où les appellations "rétrovirus" et "ARN 60-70S" (l'ARN "viral"). Les rétrovirus sont parfois appelés "virus tumoraux à ARN" car leur génome est constitué d'ARN et non d'ADN.

La méthode décrite à l'Institut Pasteur en 1972 ne diffère donc pas de celle décrite par J.W. Beard quelque vingt ans plus tôt. En vérité, cette méthode n'est rien d'autre que l'application à la définition d'un virus des règles fondamentales de la logique. Il est impossible de prétendre qu'une protéine ou un ARN sont rétroviraux tant qu'on n'a pas prouvé qu'ils sont les constituants d'une particule et que cette particule est infectieuse. Comme on le voit, la première étape est l'examen au microscope électronique pour prouver que la bande contient des particules possédant les caractéristiques des rétrovirus et, comme l'ont souligné François Barre-Sinoussi et Jean-Claude Chermann au symposium de l'Institut Pasteur, que la bande est pure, c'est-à-dire qu'elle contient uniquement des particules "ne présentant pas de différences visibles d'aspect".(14)

La seconde étape consiste à prouver, par des expériences menées sur le matériau de la bande 1,16mg/l, que ces particules sont capables de rétrotranscrire l'ARN en ADN. Cependant, ainsi que Gallo lui-même en a fait la mise en garde, trouver des particules, même si elles contiennent de la transcriptase inverse, ne suffit pas à prouver qu'il s'agit d'un rétrovirus. La preuve complète exige de : (a) obtenir les particules séparées de tout autre élément, montrer qu'elles contiennent des protéines et de l'ARN mais pas d'ADN et que ces protéines sont codées par l'ARN (le génome viral); (b) montrer que lorsque ces particules sont introduites dans une culture de cellules non infectées, elles pénètrent dans ces cellules et que leur ARN est rétrotranscrit en ADN s'incorporant dans l'ADN cellulaire; (c) montrer que ces cellules, à leur tour, se mettent à produire des particules d'apparence rétrovirale; (d) montrer que les particules ainsi produites par les cellules contiennent des protéines et de l'ARN identiques à ceux qu'on avait trouvés dans les particules introduites dans la culture cellulaire; (e) montrer que des cultures de cellules identiques à celles dans lesquelles on avait introduit les particules supposées rétrovirales ne se mettent pas à produire de particules d'apparence rétrovirale lorsqu'on les cultive dans des conditions identiques exception faite qu'on y introduit un matériau de culture tel que des microvésicules cellulaires au lieu des particules rétrovirales. La raison en est que, à la différence de ce qui se passe pour tout autre agent infectieux, toutes les cellules contiennent des gènes rétroviraux qui vont s'exprimer si elles sont mises en culture dans des conditions appropriées et faire apparaître des rétrovirus qu'on appelle rétrovirus endogènes. Il en résulte qu'aussi bien les cellules se trouvant dans la culture qui a fourni les

particules que celles se trouvant dans la culture dans laquelle ces particules ont été introduites sont susceptibles de produire des particules rétrovirales identiques alors même que les particules récupérées dans la première culture et introduites dans la seconde ne seraient pas infectieuses. Il est donc absolument nécessaire de disposer des contrôles adéquats.

Par conséquent, pour prouver l'existence d'un rétrovirus, on doit isoler et analyser deux fois les particules d'apparence rétrovirale. La première fois afin d'obtenir et analyser les particules produites dans la première culture ("particules ancêtres"). La seconde fois pour prouver que les particules produites (s'il y en a) par les cellules de la seconde culture sont identiques aux particules ancêtres. Il est d'importance cruciale d'utiliser des techniques expérimentales pour contrôler les effets de la coculture, les agents chimiques et les nombreux autres facteurs qui pourraient eux-mêmes induire des phénomènes rétroviraux indépendants de toute infection rétrovirale exogène.(15-17)

En conclusion, dès le début des années 1980, les rétrovirologues étaient d'accord sur le fait que pour prouver l'existence d'un rétrovirus, il faut d'abord isoler (purifier) les particules candidates et que la méthode pour ce faire est d'en obtenir une bande de sédimentation dans un gradient de densité.

Résumé de l'article de Montagnier et ses collègues paru dans la revue *Science* en 1983

En 1983, Luc Montagnier et ses collègues de l'Institut Pasteur ainsi que d'autres chercheurs français publièrent un article considéré comme la première étude prouvant l'existence du "VIH". L'article est intitulé "Isolement d'un rétrovirus T-lymphotropique chez un patient à risque vis-à-vis du Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis (SIDA)" avec François Barre-Sinoussi comme auteur principal et Jean-Claude Chermann comme coauteur. Les auteurs prétendaient avoir isolé, et ainsi prouvé l'existence d'un rétrovirus, en s'appuyant sur les expérimentations suivantes :

1. Des lymphocytes provenant de ganglions lymphatiques de deux patients atteints de lymphadénopathie ainsi que des cellules mononucléaires de sang périphérique "furent mis dans un milieu de culture avec de la PHA (phytohémagglutinine), du TCGF (facteur de croissance des cellules T) et un antisérum de l'interféron- α humain... Nous avons auparavant montré que, chez la souris, l'antisérum de l'interféron pouvait augmenter la production des rétrovirus d'un facteur 10 à 50". Les surnageants étaient régulièrement testés avec le promoteur synthétique An.dT12-18 afin de déceler toute activité de transcriptase inverse (RT). Après 15 jours de culture, une activité de transcriptase inverse (le niveau n'en est pas indiqué) fut détectée dans le surnageant de la culture de lymphocytes provenant de ganglions lymphatiques du premier patient. "Les lymphocytes provenant du sang périphérique qui étaient cultivés dans des conditions identiques ne donnèrent à aucun moment signe d'une activité de transcriptase inverse, même au bout de 6 semaines". Il en fut de même (aucune activité RT) pour les deux cultures provenant du second patient. Apparemment, la détection de l'activité de transcriptase inverse fut considérée comme la preuve d'une infection par un rétrovirus.

2. Des lymphocytes provenant du sang d'un donneur adulte sain furent mis en culture (conditions non

indiquées) et, trois jours plus tard, la moitié de cette culture fut mise en coculture (conditions non indiquées) avec les lymphocytes provenant de la culture du patient pour lequel une activité de transcriptase inverse avait été détectée. "Au bout de 15 jours, une activité RT fut détectée dans la coculture" (niveau d'activité non indiqué) mais pas dans la culture de lymphocytes non mise en coculture. On ne sait pas si les conditions de la culture des lymphocytes sanguins étaient les mêmes que celles de la coculture. Cependant, il est évident que les cellules sanguines du donneur sain n'ont pas été mises en coculture avec des lymphocytes provenant de ganglions lymphatiques d'un patient non soumis à risque de SIDA mais présentant, pour le reste, les mêmes anomalies cliniques et de laboratoire que le patient n°1. Étant donné que toute coculture donne lieu à l'émergence de rétrovirus endogènes, ceci constitue une lacune importante du protocole expérimental.

3. Des lymphocytes provenant d'un cordon ombilical normal furent mises en culture pendant trois jours (conditions de culture non indiquées), après quoi on ajouta à cette culture du surnageant de la coculture du patient n°1 et du polybrène. "Une activité relativement élevée d'activité RT fut détectée après un laps de 7 jours". (En fait, cette activité était relativement faible, moins de 8 000 coups/min alors que des bruits de fond à 4 000 coups/min ont parfois été constatés;(19) "Des cultures identiques" auxquelles on n'avait pas ajouté de surnageant sont restées négatives. (Puisqu'aucun surnageant n'avait été ajouté, les cultures ne pouvaient pas être identiques. Étant donné que si l'on ajoute du surnageant de culture de cellules non infectées à des cellules normales non infectées, cela a pour conséquence de faire apparaître une production de rétrovirus endogènes, ce point constitue une autre lacune importante du protocole). Les auteurs ont commenté les résultats de leurs trois expérimentations de la manière suivante : " Les deux infections successives montrent clairement que le virus pouvait contaminer les lymphocytes normaux aussi bien chez l'adulte que chez le nouveau-né". Le résultat des trois expérimentations a apparemment également été considéré comme la preuve de "l'isolement" puisqu'il est indiqué : "que ce nouvel isolat soit un rétrovirus est encore plus abondamment démontré par sa densité de 1,16 en gradient de sucrose".

4. La preuve découlant des gradients de sucrose était constituée de deux parties : (a) le surnageant provenant de la culture de lymphocytes de cordon ombilical dans laquelle l'activité RT fut détectée fit l'objet de mesures de densité en gradient de sucrose. L'activité RT maximale se situait dans la bande 1,16 g/ml; (b) à cette culture de lymphocytes de cordon ombilical présentant une activité RT fut ajoutée de la méthionine [35S], c'est-à-dire de la méthionine radioactive, un acide aminé qui s'incorpore dans les chaînes de croissance des protéines et dont la radioactivité permet de détecter ces protéines. Deux types d'expérimentation furent réalisés sur cette culture, l'une avec les cellules et l'autre avec le surnageant : (i) un extrait cellulaire fut lysé (c'est-à-dire brisé) puis centrifugé. À des parties du surnageant furent ajoutés divers sérums contenant des anticorps et les protéines furent soumises à électrophorèse (c'est-à-dire séparées par application d'un champ électrique) sur une plaque de gel en polyacrylamide-SDS. Beaucoup de protéines réagirent non seulement avec les sérums provenant des deux patients souffrant de lymphadénopathies multiples mais également avec les sérums provenant de deux donneurs sains. (ii) le surnageant fut sédimenté dans un gradient de densité de sucrose. Bien qu'il ne soit pas fait mention d'examen au microscope électronique de la bande 1,16g/ml, la bande fut déclarée représenter "du virus purifié et identifié provenant du patient n°1". La bande 1,16g/ml fut mise à réagir avec les sérums des deux patients et avec les sérums de deux donneurs de sang sains et fut

traitée de la même manière que l'extrait cellulaire. Bien que dans les annotations manuscrites publiées il soit à peu près impossible de distinguer des protéines réagissant avec l'un quelconque des sérums, le texte déclare que "*après purification, le virus identifié* [la bande 1,16g/ml] fut analysé [mis en réaction avec les sérums] et trois protéines principales se manifestèrent : la protéine p25 et deux protéines de poids moléculaires respectifs de 80 000 (80K) et 45 000 (45K). La protéine 45K pourrait être due à une contamination du virus par l'actine cellulaire qui était présente dans les immunoprécipités de tous les extraits cellulaires" (*italiques* d'Eleni Papadopulos-Eleopulos et al). L'examen au microscope électronique de la culture de lymphocytes provenant de sang ombilical "montra des particules immatures caractéristiques avec un croissant dense (type-C) bourgeonnant sur la membrane plasmatique... Il s'agit typiquement d'un virus de tumeur à ARN de type C".

Commentaire des réponses de Montagnier (avec rappels du contenu de l'interview)

Rappel 1.

Djamel Tah : En Australie, un groupe de scientifiques soutient que jusqu'à ce jour personne n'a isolé le virus du SIDA, le VIH. Pour eux, les règles de l'isolement des rétrovirus n'ont pas été respectées pour le VIH. Ces règles sont les suivantes : culture, purification par ultracentrifugation, photographies au microscope électronique de ce qui sédimente à la densité caractéristique des rétrovirus, identification des particules observées, preuve du caractère infectieux de ces particules.

Luc Montagnier : Non, ce n'est pas cela, isoler. Nous avons isolé car nous avons transmis le virus, nous en avons réalisé une culture. Par exemple, Gallo a dit : "Ils n'ont pas isolé le virus... et nous (Gallo et son équipe) nous l'avons fait apparaître en abondance dans une lignée de cellules immortelles". Mais avant de le faire apparaître dans une lignée de cellules immortelles, nous l'avons fait apparaître dans des cultures de lymphocytes normaux fournis par un donneur de sang. C'est ça, le principal critère. On avait quelque chose que l'on a pu transmettre en série et maintenir. Et nous avons vu qu'il s'agissait d'un rétrovirus non seulement à partir de son aspect visuel mais aussi par voie biochimique, par l'activité de transcriptase inverse qui est vraiment spécifique des rétrovirus. Nous avons également eu les réactions d'anticorps contre certaines protéines, probablement les protéines internes. Je dis "probablement" par analogie avec ce que l'on sait des autres rétrovirus, c'est évident. Mais je crois que nous avons rempli les critères permettant de dire que nous avons isolé le VIH. Complètement.

Commentaire 1

1. Si "*culture, purification par ultracentrifugation, photographies au microscope électronique de ce qui sédimente à la densité caractéristique des rétrovirus, identification des particules observées, preuve du caractère infectieux de ces particules*" ne constitue pas un isolement, pourquoi donc Montagnier et ses collègues ont-ils prétendu en 1983 avoir isolé le "VIH" en effectuant, ou en prétendant avoir effectué, toutes ces opérations sauf une (absence de photographie au microscope électronique du matériau sédimenté à la densité 1,16g/ml) ? Pourquoi, dans l'article de 1984 où ils déclarent être les premiers à avoir isolé le "VIH" chez des hémophiles tout comme dans leurs autres études de la même année dans

lesquelles ils affirment avoir isolé le "VIH" , prétendent-ils l'avoir fait en réalisant (ou en disant avoir réalisé) toutes ces opérations sauf une ? (20-21) Pourquoi, dans leur étude intitulée "Caractérisation de polymérase ADN provenant d'ARN d'un nouveau rétrovirus lymphotrope T humain (virus associé à une lymphadénopathie)",(22) déclarent-ils que le virus fut "purifié sur gradient de sucrose par centrifugation isopycnique (8)" ? La référence (8) se rapporte à l'article présenté par Sinoussi et Chermann au symposium Pasteur de 1972 dans lequel ils soulignaient l'importance qu'il y a à montrer que le matériau sédimenté dans la bande contient uniquement des particules "ne présentant aucune différence d'aspect physique".(14)

2. Les phénomènes constatés par Montagnier ne prouvent pas qu'il y a eu isolement. Ils ne peuvent être considérés comme preuve de la détection d'un virus que si, et seulement si, ils sont spécifiques aux rétrovirus. Le mot "isolement" vient du latin "isolatus" qui signifie "transformé en île". Il se réfère à l'action consistant à séparer un objet de tout ce qui lui est extérieur. Dans le cas présent, l'objet qui nous intéresse est une particule rétrovirale. Les mots "isoler" et "transmettre" ont un sens différent et précis. "Isoler" signifie : obtenir un objet, par exemple une particule rétrovirale, séparé de tout le reste. "Transmettre" signifie : transférer un objet (qui peut aussi bien être isolé que ne pas l'être) d'un endroit à un autre, par exemple d'une culture à une autre. Par conséquent, même si l'on supposait que le "quelque chose" que Montagnier et ses collègues ont transmis d'une culture à une autre en transférant des cellules ou des surnageants de culture était bien un rétrovirus et qu'il ait été transmis successivement à un nombre infini de cultures, ceci ne constituerait toujours pas la preuve que ce rétrovirus ait été isolé. Par exemple, supposons que l'on prenne une série de bouteilles contenant de l'eau; dans la première, on verse de la teinture; on transvase alors une partie du contenu de cette première bouteille dans la deuxième; on prélève ensuite une partie du contenu de cette deuxième bouteille que l'on met dans la troisième bouteille; etc. Il est tout à fait clair qu'on n'aura pas pour autant isolé, séparé la teinture de l'eau. Une culture contient des myriades de choses et ne peut donc en aucune façon, par définition, constituer la preuve de l'isolement. Il est impossible de prétendre avoir "fait la culture d'un virus" tant qu'on n'a pas fait la preuve de l'existence du virus avant de le mettre en culture. La seule chose que Montagnier et ses collègues aient prouvé est l'émergence d'une activité RT dans une coculture de lymphocytes provenant du sang d'un donneur. La détection d'une enzyme dans une culture, même s'il s'agit d'une enzyme spécifique aux rétrovirus, n'est pas une preuve d'isolement. Par exemple, la mesure d'enzymes du cœur ou du foie dans le cas d'un infarctus du myocarde ou d'une hépatite ne peut pas être interprétée comme "l'isolement" du cœur ou du foie. Le fait de trouver dans une culture des particules ayant les caractéristiques morphologiques des rétrovirus et une activité RT, dans la culture elle-même ou dans la bande de 1,16g/ml, ne constitue pas la preuve de l'isolement d'un rétrovirus, et ceci même si ces caractéristiques et cette activité étaient "vraiment spécifiques aux rétrovirus". Même si Montagnier et ses collègues avaient su d'avance que certaines des protéines se trouvant dans la culture ou dans la bande de 1,16g/ml étaient de nature rétrovirale, et si les patients avaient eu des anticorps réagissant à ces protéines, une telle réaction ne constituerait pas une preuve d'isolement. De la même manière, observer dans l'océan quelque chose qui ressemble à un poisson (même si c'est effectivement un poisson) n'est pas la même chose que d'avoir le poisson dans votre poêle à frire, bien séparé de tout ce qu'il peut y avoir d'autre dans l'océan.

3. Nous sommes d'accord avec Gallo lorsqu'il dit que Montagnier *et al* n'ont pas fourni la preuve qu'ils

avaient vraiment isolé un rétrovirus, n'importe lequel, nouveau ou déjà connu, exogène ou endogène.

4. "Ce que l'on sait des autres rétrovirus" montre en réalité qu'il existe des particules ayant une activité RT et l'aspect visuel des rétrovirus et qui pourtant ne sont pas des rétrovirus. Ceci est un état de chose déjà reconnu, même par Gallo, bien avant l'ère du SIDA.(23) "Ce que l'on sait des autres rétrovirus" montre également que l'activité RT n'est aucunement "vraiment spécifique aux rétrovirus". Des cellules non infectées, tout comme les bactéries et virus autres que les rétrovirus, ont une activité RT. Selon des rétrovirologues de très grand renom, dont le découvreur de la transcriptase inverse Harold Varmus (prix Nobel et administrateur des Institut Nationaux de Santé des Etats-Unis), les transcriptases inverses sont présentes dans toutes les cellules, y compris les bactéries.(13, 24-25) Mieux encore, l'activité RT a été signalée dans nombre des lignées cellulaires utilisées pour "isoler" le "VIH" (y compris les lignées H9 et CEM) ainsi que dans les lymphocytes normaux même non infectés par le "VIH".(26-27) Montagnier, Barre-Sinoussi et Chermann ont eux-mêmes montré que l'activité RT n'est pas spécifique aux rétrovirus. Dans leur article de 1972, Barre-Sinoussi et Chermann écrivaient : "Il y avait une activité significative dans la zone d'échantillonnage et dans le pic de sédimentation la plus rapide qui comprenait essentiellement des débris cellulaires. Cette activité enzymatique peut s'expliquer par la présence de quelques particules virales dans ces zones et, étant donné qu'on a constaté une activité polymérase semblable dans les cellules normales, elle peut-être attribuée principalement à l'enzyme cellulaire. Dans sa réponse à la question 14 de l'interview, Luc Montagnier déclare : "Par exemple, un jour, F. Barre-Sinoussi m'a donné un joli pic de transcriptase inverse à une densité légèrement supérieure (1,19). J'ai vérifié ! C'était un mycoplasme, pas un rétrovirus". Comment dès lors Montagnier peut-il dire que l'activité RT est spécifique aux rétrovirus ? Nous sommes d'accord sur le fait que cette activité est caractéristique des rétrovirus, mais "spécifique" et "caractéristique" n'ont pas la même signification. Les poils sont caractéristiques des êtres humains mais il existe également des animaux non humains pourvus de poils.

5. Isoler signifie : obtenir un objet séparé de toute autre chose. Les rétrovirus sont des particules et toutes les "analogies" du monde resteront impuissantes à constituer la démonstration qu'on a isolé une particule rétrovirale. "Ce que l'on sait des autres rétrovirus" peut aider à choisir la meilleure méthode pour parvenir à isoler. "Ce que l'on sait des autres rétrovirus" montre que la meilleure méthode (même si elle n'est pas parfaite) pour isoler et prouver l'existence des rétrovirus consiste à recourir à la séparation isopycniq (densité de particule et portion du gradient identiques) et à mener les expérimentations décrites au symposium Pasteur de 1972. "Ce que l'on sait des autres rétrovirus" montre encore qu'il n'y rien de spécifique quand on parle de la morphologie des particules rétrovirales, des réactions protéines/anticorps ou même de la sédimentation à la densité 1,16g/ml en gradient de densité de sucrose. Les particules rétrovirales sédimentent effectivement dans la bande de densité 1,16g/ml mais on y retrouve également d'autres choses que les rétrovirus, y compris des particules ayant la morphologie des rétrovirus et qui pourtant n'en sont pas.(11-13, 28) Il suffit pour s'en souvenir de se référer à l'aventure du "premier" rétrovirus humain, le "HL23V".

Dans le milieu des années 1970, Gallo et ses collègues déclarèrent avoir isolé le premier rétrovirus humain, le "HL23V". En fait, la preuve de l'isolement de ce "HL23V" était moins mauvaise que la preuve relative au "VIH" que Montagnier *et al* ainsi que d'autres prétendent avoir fournie, et ceci sur au

moins trois aspects importants. À la différence du "VIH", dans le cas du "HL23V" le groupe de Gallo : (a) faisait état de la détection de l'activité RT dans des leucocytes frais non mis en culture; (b) n'avait pas eu besoin de stimuler leurs cultures de cellules par divers agents. (Aussi bien Montagnier que Gallo reconnaissent qu'aucun des phénomènes censés prouver l'existence du "VIH" ne peut être détecté si les cultures ne sont pas stimulées par divers agents); (c) a publié des photographies au microscope électronique de particules ayant l'aspect de virus ("virus-like") trouvées à la densité de sucrose de 1,16g/ml.(23-29) Et pourtant, aujourd'hui, plus personne (pas même Gallo) ne considère plus que le "HL23V" soit le premier rétrovirus humain, ni même un rétrovirus tout court (pour plus de détails, voir Papadopulos-Eleopulos *et al.*(30-32) On ne doit pas oublier non plus ce que l'on sait aujourd'hui de plus en matière de rétrovirus : (a) la leçon de l'enzyme adenosine triphosphatase. Comme la transcriptase inverse, cette enzyme était considérée comme spécifique aux rétrovirus et, au moins jusqu'aux années 1950, fut utilisée non seulement pour détecter et caractériser les rétrovirus mais même pour en calculer le nombre.(8-11) Et pourtant, tout le monde est d'accord aujourd'hui pour dire que c'est l'une des enzymes les plus répandues; (b) les sérums provenant de malades du SIDA et des personnes dites "à risque" réagissent avec les protéines des rétrovirus endogènes dans une proportion beaucoup plus élevée que les sérums des personnes saines, 70% contre 3%.(33)

Rappel 2.

DT : Permettez-moi de revenir aux règles de l'isolement des rétrovirus qui sont : culture, purification à la densité des rétrovirus, photographies au microscope électronique du matériau sédimenté à la densité des rétrovirus, caractérisation des particules, preuve du caractère infectieux des particules. Toutes ces étapes ont-elles été réalisées en ce qui concerne l'isolement du VIH. Je voudrais ajouter que, selon plusieurs publications citées par le groupe australien, la transcriptase inverse n'est pas spécifique aux rétrovirus et, en outre, que vos travaux pour détecter la transcriptase inverse n'ont pas été menés sur un matériau purifié.

LM : Je crois que nous avons publié dans la revue Science de mai 1983 un gradient qui montrait que la transcriptase inverse avait exactement la densité de 1,16. On avait donc un pic qui était de la transcriptase inverse. On avait donc rempli ce critère de purification. Mais le transmettre en série est une chose difficile parce que lorsque vous purifiez le matériau à un gradient donné, les rétrovirus sont très fragiles, si bien qu'ils se fracassent les uns contre les autres et perdent presque complètement leur caractère infectieux. Mais c'était plus difficile à l'époque que maintenant car les quantités de virus dont nous disposions étaient très faibles. Au début, nous sommes tombés sur un virus qui ne tuait pas les cellules. Le virus provenait d'un patient asymptomatique et il fut donc considéré comme un virus utilisant le corécepteur ccr5 non-pathogène et ne provoquant pas le phénomène de syncithia. C'était le premier virus BRU. On en avait très peu et on ne pouvait pas le transmettre à une lignée immortelle de cellules. Nous avons essayé pendant quelques mois mais nous n'y sommes pas arrivés. Nous y sommes facilement parvenus avec la deuxième souche mais c'est là que surgit le très mystérieux problème de la contamination de cette deuxième souche par la première. C'était le LAI.

Commentaire 2

1. Il est vrai que Montagnier et ses collègues ont trouvé un pic d'activité RT à la densité de 1,16g/ml. Cependant, trouver ce pic ne prouve en rien que la bande en question soit constituée de particules rétrovirales, qu'elles soient pures ou mélangées. Par conséquent, ce fait ne permet pas de dire qu'on "a rempli le critère de purification".

2. Dans le même numéro de la revue *Science* que celui dans lequel Montagnier et ses collègues publiaient leur étude, Gallo insistait sur le fait que "l'enveloppe virale nécessaire au caractère infectieux est très fragile et a tendance à se détacher lorsque le virus bourgeonne à la surface de la cellule infectée, ce qui rend ces particules inaptées à infecter de nouvelles cellules". C'est pour cette raison que Gallo déclarait : "Le contact cellule/cellule pourrait bien être nécessaire à toute infection par rétrovirus".(34) Aujourd'hui, tout les experts du "VIH" s'accordent à dire que le "VIH" ne peut pas être infectieux en l'absence de gp120. En 1993, Montagnier lui-même déclara que pour que les particules "VIH" puissent infecter une cellule, elles doivent d'abord se lier au récepteur cellulaire CD4 et que c'est "la gp120 qui lui permet de se lier au récepteur CD4".(35-36) Et pourtant, à ce jour, personne n'a publié de photographie au microscope électronique de particules non mélangées à des cellules, ayant les dimensions des particules rétrovirales et pourvues de piques et protubérances, c'est-à-dire de la gp120; pas même Hans Gelderblom et ses collègues de l'Institut Koch de Berlin qui ont effectué les études de microscopie électronique les plus poussées des particules présentes dans les cultures et cocultures contenant des tissus prélevés sur des malades du SIDA. Dans l'une de leurs dernières publications où ils traitent de ce sujet, ils estiment qu'aussitôt après leur sortie de la cellule qu'ils ont infectée, les particules "VIH" ont en moyenne 0,5 protubérance, mais ils précisent qu'il "est possible que des structures ressemblant à des protubérances puissent être observées en l'absence de gp120, c'est-à-dire chez les faux positifs".(37)

Ceci signifie que ni Montagnier et ses collègues ni personne d'autre par la suite n'ont pu infecter des cultures de cellules provenant de donneurs sains, ou des cultures de cellules provenant de cordons ombilicaux ou toute autre culture avec un "VIH" purifié ou encore avec des fluides ne contenant pas de cellule (du surnageant de culture), et cette situation aurait été identique même si le "virus" purifié n'avait rien contenu d'autre que des particules. En d'autres termes, il était impossible pour Montagnier et ses collègues de constater le moindre caractère infectieux, que ce soit avec le surnageant de culture ou le "virus purifié et identifié". Pour la même raison, la seconde souche n'a pas pu être contaminée par la première. En outre, puisque Montagnier *et al* ont fourni à Gallo des surnageants sans cellules, il était impossible que les cultures de Gallo aient été contaminées par BRU, LAI ou un mélange des deux.

3. Le "virus" de Montagnier ne provenait pas d'un "patient asymptomatique" mais d'un patient souffrant de "lymphadénopathie et d'asthénie". Ni dans son étude, ni même où que ce soit aujourd'hui après quelque 15 années de "VIH", ne figure la preuve de l'existence d'un rétrovirus humain capable de tuer des cellules. L'étude à ce jour la plus citée comme prouvant que le "VIH" tue les cellules T4, ce qui est considéré comme la marque du SIDA déclaré, fut publiée en 1984 par Montagnier et ses collègues. Ils mirent en culture des cellules CD4+ (T4) prélevées sur un patient hémophile qui était un "porteur asymptomatique du virus", "en présence de phytohémagglutinine (PHA) suivie d'IL-2". Dans cette culture, ils détectèrent une activité RT et "des particules virales caractérisées par un petit noyau excentré". Le nombre de cellules T4 (les CD4) présentes dans la culture fut mesuré en comptant le

nombre de cellules capables de se lier à un anticorps monoclonal déclaré spécifique de la protéine CD4. Le nombre de cellules réalisant cette liaison diminua avec le temps. Discutant cette constatation, ils écrivirent : "Ce phénomène surprenant pourrait être provoqué par une modulation induite par le virus au niveau de la membrane cellulaire, ou encore par un blocage stérique du site de liaison de l'anticorps", ce qui signifie en clair que la diminution n'est pas due à la destruction des cellules.(38-39)

Compte tenu de leurs données, la conclusion que la diminution du décompte des cellules T4 n'est pas due à leur destruction n'est pas surprenante. En revanche, leur indication que cet effet pourrait être induit par le "virus" a de quoi étonner. Montagnier et ses collègues savaient qu'il existait des preuves expérimentales que, sous certaines conditions (parmi lesquelles l'exposition à la PHA, IL-2 et autres agents oxydants), le nombre de cellules T4 diminue en l'absence de tout "VIH". Dans ce type de cultures, les cellules T4 perdent leur marqueur CD4 et acquièrent d'autres marqueurs, parmi lesquels les CD8, le total de cellules T restant constant.(40-43) En outre, ils avaient la preuve que ce phénomène ne peut pas être détecté dans les cellules "infectées" si leur culture n'est pas stimulée par des substances comme la PHA ou des antigènes (protéines telles que protéines "non-VIH" présentes dans les cultures "infectées").(39) Au vu de ce qui précède, il est encore plus étonnant que Montagnier et ses collègues n'aient pas institué des contrôles, c'est-à-dire des cultures de cellules T4 provenant de patients qui ne soient pas "à risque" vis-à-vis du SIDA mais qui soient néanmoins malades, dans lesquelles ils auraient introduit de la PHA et IL-2. Gallo et ses collègues ont fait cette expérimentation et ont communiqué leurs résultats en 1986. Ils présentèrent des données concernant trois cultures contenant au début 34% de cellules CD4 : une culture fut "infectée" et stimulée avec de la PHA, l'autre ne fut pas infectée mais fut stimulée avec de la PHA, et la troisième ne fut ni infectée ni stimulée. Deux jours après la mise en culture la proportion de cellules CD4+ était de 30% dans la culture "stimulée et non infectée" et de 28% dans la culture "stimulée et infectée". Après six jours de culture, ces proportions étaient respectivement de 10% et 3%. Le nombre de cellules CD4+ dans la culture qui n'était ni stimulée ni "infectée" était resté sensiblement le même.

En 1991, Montagnier et ses collègues avaient mené des expérimentations sur des cellules ni "infectées" ni stimulées dans le cadre de leur étude sur l'apoptose provoquée par le "VIH", alors considérée (et encore considérée par beaucoup aujourd'hui) comme le principal mécanisme par lequel le "VIH" tue les cellules. Ils montrèrent que dans des cultures de cellules CEM massivement "infectées par le VIH" en présence d'un agent détruisant les mycoplasmes, l'apoptose (la mort des cellules) était maximale 6 à 7 jours après l'infection alors que "la production maximale des virus se produisait entre le 10ème et le 17ème jours suivant l'infection", c'est-à-dire que l'effet maximal était antérieur à la cause maximale ! Dans les cellules CEM et la lignée U937 de monocytes "infectés", aucune apoptose ne fut constatée bien que "ces cellules n'aient cessé de produire le virus infectieux". Dans des lymphocytes CD4 isolés provenant d'un donneur normal, stimulés par la PHA et "infectés par le VIH" en présence d'IL-2, l'apoptose atteint un niveau détectable 3 jours après l'infection et devient très nette 4 jours après l'infection. "Curieusement, le cinquième jour," l'apoptose devient manifeste également dans les cellules stimulées par la PHA mais "non infectées". Les auteurs concluaient : "Ces résultats démontrent que l'infection par le VIH de cellules mononucléaires provenant de sang périphérique conduit à l'apoptose, mécanisme qui pourrait entrer en action même en l'absence d'infection du fait du traitement de ces cellules par un mitogène".(45) En conclusion, toutes les données connues à ce jour montrent que

"l'infection par le VIH" en l'absence d'agents de stimulation ne réduit pas le nombre de cellules T4 et n'entraîne pas d'apoptose, alors que les agents de stimulation (produits semblables à ceux auxquels sont exposés les patients risquant de développer le SIDA) produisent de tels effets (réduction des T4 et apoptose) en l'absence de "VIH". Cela signifie que ni le "VIH" de Montagnier et ses collègues ni aucun autre "VIH" de facture ultérieure ne s'est avéré être un tueur de cellules.

Rappel 3.

DT : Pourquoi les photographies au microscope électronique que vous avez publiées proviennent-elles d'une culture et non d'un matériau purifié ?

LM : La production de virus était si faible qu'il était impossible de voir ce qui pourrait se trouver dans un concentré de virus obtenu à un gradient. Il n'y avait pas assez de virus pour faire cela. Bien sûr, on l'a d'abord cherché, on a d'abord regardé dans les tissus et dans les biopsies. On a vu des particules mais elles n'avaient pas la morphologie typique des rétrovirus. Elles étaient très différentes. Relativement différentes. Et même en procédant à une culture, il a fallu de nombreuses heures avant de trouver les premières images. Ça a été un travail de Romain ! C'est facile de critiquer après coup ! Ce que nous n'avons pas eu, et je l'ai toujours reconnu, c'est la preuve que nous étions véritablement en présence de l'agent causal du SIDA.

Commentaire 3

Les rétrovirus ne relèvent pas de notions cosmologiques, nucléaire ou ésotériques dont l'existence supposée ne pourrait être qu'inférée à partir d'observations indirectes. Ce sont des particules que l'on peut voir, même si ce n'est pas à l'œil nu. Puisque Montagnier et ses collègues admettent qu'ils ne voient pas de particules ayant la morphologie d'un rétrovirus à la densité de 1,16g/ml, le fait qu'ils prétendent y voir un rétrovirus et même un "virus purifié" ne repose sur absolument rien et est proprement ahurissant. On peut comparer la bande 1,16g/ml à un filet de pêche. La différence est que la bande piège des objets en fonction de leur densité et non de leur taille. Imaginez un pêcheur apercevant dans l'océan certains objets dont certains pourraient être du poisson. Il jette son filet, attend, le relève, examine attentivement son contenu et constate qu'il contient beaucoup de créatures marines mais rien qui ressemble à un poisson. Et pourtant, aussi bizarre que cela puisse paraître, il clame qu'il a attrapé un poisson. En fait, il va même prétendre qu'il n'y a rien d'autre que du poisson dans son filet...

Rappel 4.

DT : Comment est-il possible, sans photographies au microscope électronique d'un matériau purifié, de savoir si ces particules sont virales et appartiennent à un rétrovirus, et qui plus est à un rétrovirus précis ?

LM : Eh bien, il y avait les photos du bourgeonnement. Nous avons publié des photos de bourgeonnements caractéristiques des rétrovirus. Ceci dit, en se fondant sur la seule morphologie, il n'était pas possible de dire qu'il s'agissait vraiment d'un rétrovirus.. Par exemple,

un spécialiste français de microscopie électronique en matière de rétrovirus m'a pris publiquement à partie en disant : "Ce n'est pas un rétrovirus, c'est un arenavirus !" Car il existe d'autres familles de virus qui bourgeonnent, présentent des piques à leur surface, etc.

Commentaire 4.

Bien que le bourgeonnement sur la membrane cellulaire soit effectivement la façon par laquelle apparaissent les particules rétrovirales, ce processus n'est pas l'apanage des rétrovirus. En d'autres termes, ce n'est pas parce qu'une particule bourgeonne et a les caractéristiques morphologiques de particules rétrovirales que c'est un rétrovirus. Ceci est bien illustré par deux faits, et il suffira de citer deux des rétrovirologues les plus connus. "On a trouvé des particules virus-like (ressemblant à des virus) en cours de bourgeonnement dans des lignées de cellules T non infectées (lignées CEM, H9 et C8166); *on en a trouvé également dans deux lignées de cellules B transformées par l'EBV (le virus Epstein-Barr) ainsi que dans des cultures de cellules lymphoïdes humaines primitives provenant de sang ombilical qu'elles soient ou non stimulées par la PHA, cultivées avec ou sans sérum, et aussi dans des lymphocytes d'origine ombilicale aussitôt après la séparation de Ficol*"(46) (*italiques* d'Eleni Papadopulos-Eleopulos et al). Au cours d'une très importante étude *in vivo* menée par O'Hara et ses collègues à Harvard, des "particules VIH" ont été trouvées chez 18 patients sur 20 (soit 90%) souffrant d'un gonflement des ganglions lymphatiques attribué au SIDA. Cependant, des particules identiques ont également été trouvées chez 13 patients sur 15 (soit 87%) souffrant d'un gonflement des ganglions lymphatiques non attribué au SIDA puisque ces patients ne présentaient aucun risque de l'avoir contracté. Ces données conduisirent les auteurs de l'étude à conclure : "La présence de ces particule n'indique pas en soi qu'il y ait infection par le VIH".(47)

En 1986, Gallo et ses collègues écrivait à propos du "Premier isolement du HTLV-III" : "À l'époque où nous avons découvert le LAV, plusieurs experts en morphologie des virus affirmaient que les particules visibles sur les photographies au microscope électronique publiées dans la revue *Science* par Barre-Sinoussi et al étaient un virus arena... Comme nous considérions que le simple fait de détecter des particules virales dans des cultures de matériaux provenant de patients atteints de SIDA ou d'ARC était insuffisant pour confirmer notre hypothèse selon laquelle ces particules étaient impliquées dans l'étiologie de la maladie, nous avons décidé de mettre au point des agents réagissant spécifiquement au nouveau virus avant de publier des résultats définitifs concernant l'étiologie du SIDA"(48) Selon Peter Duesberg, "les particules et les protéines du "VIH" pourraient fort bien n'être que des matériaux de nature non virale".(49)

Rappel 5.

DT : Pourquoi cette confusion ? Les photographies prises au microscope électronique ne montraient-elles pas clairement un rétrovirus ?

LM : À l'époque, les rétrovirus que l'on connaissait le mieux étaient ceux de type C, qui étaient très typiques. Les lentivirus étaient très mal connus et le rétrovirus que nous avions n'était pas de type C. Je l'ai moi-même reconnu en regardant, à la bibliothèque, des photographies du virus de

l'anémie du cheval, et plus tard du virus visna. Mais je le répète, il n'y avait pas que la morphologie et le bourgeonnement, il y avait la transcriptase inverse... C'est l'assemblage de ces propriétés qui m'a fait dire qu'il s'agissait d'un rétrovirus.

Commentaire 5.

Dans leur étude de 1983, Montagnier et ses collègues ont écrit : "L'examen au microscope électronique des lymphocytes de cordon ombilical infectés a montré des particules immatures caractéristiques avec croissant dense (type C) bourgeonnant sur la membrane plasmique... Ce virus est typiquement un virus tumoral à ARN de type C". En 1984, Montagnier, Barre-Sinoussi et Chermann avaient déclaré que leur virus était "morphologiquement semblable aux particules D qu'on trouve chez le virus de Mason-Pfizer ou chez le virus récemment isolé du SIDA simien".(38) (En 1984, les chercheurs des centres américains de recherches sur les primates prétendaient avoir prouvé l'existence chez le singe d'un SIDA causé par un rétrovirus de type D semblable au virus de Mason-Pfizer, un rétrovirus D typique et suggéraient que le SIDA simien et ces rétrovirus pourraient s'avérer utiles dans l'étude du SIDA humain et du "VIH").

Dans une autre publication de la même année, Montagnier *et al* affirmèrent que la morphologie des particules "VIH" était semblable à celle du virus de l'anémie infectieuse du cheval (virus EIAV) et à celle des particules D. Le virus EIAV et le virus visna ne sont pas des rétrovirus de type C ni de type D mais des lentivirus, c'est-à-dire des virus qui ont une morphologie totalement différente et auxquels on prête la propriété de provoquer la maladie longtemps après que l'infection a eu lieu. (À l'époque de cette publication, on s'était déjà aperçu que les patients dont le test était séropositif au "VIH" ne développaient pas la maladie immédiatement, c'est-à-dire qu'il y avait un décalage entre l'apparition de la séropositivité et la déclaration de la maladie.) Il est très étonnant que la morphologie d'un virus donné puisse changer de typique type-C à typique type-D, puis à une famille complètement différente à savoir celle des lentivirus, et tout cela selon l'humeur du moment. (La famille des Rétroviridae se subdivise en trois sous-familles : les Oncovirinae, les Lentivirinae et les Spumavirinae. À leur tour, les Oncovirinae se subdivisent en particules de types-B, -C et -D. Les trouvailles de Montagnier et son équipe reviennent au même que si l'on décrivait un mammifère d'une nouvelle espèce qui serait à la fois homme, gorille et orang-outang).

Rappel 6.

DT : À propos de la transcriptase inverse, elle est détectée dans la culture. Puis il y a purification et on trouve des particules rétrovirales. Mais à cette densité il y a une foule d'autres éléments, parmi lesquels ceux que l'on appelle "virus-like" (particules ressemblant à des virus).

LM : C'est exact, c'est exact. Si vous voulez, ce n'est pas une seule propriété mais un assemblage de propriétés qui nous a fait dire qu'il s'agissait d'un rétrovirus de la famille des lentivirus. Prise séparément, aucune de ces propriétés n'est vraiment spécifique. C'est leur assemblage. Nous avons donc : la densité, la transcriptase inverse, les photographies du bourgeonnement et l'analogie avec le virus visna. Voilà les quatre caractéristiques.

Commentaire 6.

1. Les rétrovirus ne sont pas les seules particules à posséder "l'assemblage de propriétés" (densité, transcriptase inverse, bourgeonnement et analogie avec le virus visna). Il en résulte que détecter des particules ayant cet "assemblage de propriétés" ne prouve en rien qu'il s'agisse de rétrovirus. En fait, Montagnier et ses collègues n'ont pas détecté de particules "VIH" ayant cet "assemblage de propriétés". Puisqu'ils ne sont pas parvenus à trouver des particules ayant les caractéristiques morphologiques des rétrovirus à la densité 1,16g/ml, même après "un effort de Romain", leur prétendue preuve de la présence du "VIH" à la densité 1,16g/ml n'est pas seulement non-spécifique mais parfaitement inexistante. (Ce fait suffit à lui seul à rendre irrecevable toute prétendue preuve de l'existence d'un rétrovirus, et enlève toute portée à ce qu'ils ont pu trouver par ailleurs comme, par exemple, des particules bourgeonnant à la surface des cellules, particules "retrovirus-like" dans la culture, RT à la "densité" ou , à la même densité, protéines réagissant avec le sérum des malades).

2. Il est vrai que Montagnier *et al* ont fait état d'une activité RT à la "densité" 1,16g/ml, mais puisque : (a) Barre-Sinoussi et Chermann reconnaissent que les cellules et les débris cellulaires ont aussi une activité RT; (b) aucune particule ayant les caractéristiques morphologiques des rétrovirus n'a été vue à la densité 1,16g/ml; (c) à cette densité, Montagnier *et al* ont trouvé des débris cellulaires, il en résulte que la prétendue preuve de l'existence du "VIH" constituée par le fait qu'une activité RT a été constatée à cette densité est non seulement non-spécifique mais inexistante. Étant donné : (a) qu'il existe des différences importantes entre les modes de bourgeonnement des particules de type C, de type D, des lentivirus (50) et qu'en 1983 Montagnier *et al* ont dit que leur rétrovirus était de type C puis, en 1984, qu'il était soit de type C soit de type D, puis encore un peu plus tard la même année qu'il s'agissait d'un EIAV; (b) que le virus de Visna et l'EIAV sont des lentivirus, il s'ensuit qu'au moins jusqu'à la mi-1984, la preuve de Montagnier *et al* de l'existence du "VIH" (à supposer que le "VIH" soit un lentivirus) à partir des "photographies de bourgeonnement" et de l'analogie avec l'EIAV et le virus visna était non seulement non-spécifique mais non existante.

Rappel 7.

DT : Mais comment tous ces éléments permettent-ils de faire la preuve qu'il s'agit d'un nouveau rétrovirus ? Certains de ces éléments pourraient appartenir à d'autres choses, à des particules "virus like" par exemple...

LM : Oui, et nous avons en plus des rétrovirus endogènes qui produisent parfois des particules, mais des particules d'origine endogène qui n'ont donc aucun rôle pathologique, en tout cas pas dans le SIDA.

Commentaire 7.

Nous sommes d'accord sur l'affirmation qu'il existe des rétrovirus endogènes (mais il n'est pas sans intérêt de noter que jusqu'en 1994 il n'existait pas de rétrovirus endogène humain connu (51)). On ne

peut pas distinguer un rétrovirus endogène d'un rétrovirus exogène, que ce soit morphologiquement ou chimiquement. De plus, on a la preuve que 70 % des patients atteints du SIDA ou considérés comme "à risque" possèdent des anticorps de leurs propres rétrovirus endogènes (le pourcentage n'est que de 3% chez les personnes non "à risque").(33) Compte tenu de cela et des conditions de culture que Montagnier et ses collègues, tout comme tous les autres chercheurs de "VIH", ont utilisées pour détecter leur "VIH", compte tenu aussi de ce que l'on sait aujourd'hui du "VIH" et du SIDA, le plus probable est que si le "VIH" existe (mais cela reste à prouver) il s'agisse d'un rétrovirus endogène et non pas exogène.

On peut résumer d'une phrase un principe fondamental du comportement de toute culture de cellules : tôt ou tard les cellules mises en culture libèrent, c'est-à-dire produisent, des virus endogènes. L'apparition des virus endogènes peut être accélérée et la quantité de virus produits peut être multipliée jusqu'à un million de fois si la culture est stimulée par des mitogènes, ou bien est mise en coculture, ou encore si l'on y ajoute du surnageant d'une culture de cellules normales non stimulées. En fait, dès 1976, les rétrovirologues avaient reconnu que "l'échec répété des tentatives d'isolement des virus endogènes de certaines espèces pourrait être dû aux limites inhérentes aux techniques de coculture *in vitro*".(52) Pour détecter "l'assemblage" des "quatre caractéristiques" du "VIH", Montagnier *et al* (comme tous les autres) ont employé deux des techniques ci-dessus. En fait, Montagnier et Gallo ont tous deux reconnu qu'aucune des quatre caractéristiques ne peut être détectée si la culture n'est pas stimulée. Compte tenu de ce qu'on sait du "VIH" et du SIDA, on pourrait résumer les choses de la manière suivante :

(a) Il est possible que les virus endogènes ne jouent aucun rôle dans le SIDA, mais il est certain qu'à ce jour personne n'a fourni la preuve de l'existence d'un "VIH".(53) Selon Montagnier et Gallo, la marque de l'immunodéficience dans le SIDA est la diminution du nombre des cellules T4, diminution attribuée à la destruction de ces cellules par le "VIH". Cependant, Montagnier et ses collègues admettaient dès 1984 que, au moins *in vitro*, la diminution observée des cellules T4 infectées par le "VIH" n'est pas due à la destruction de ces cellules mais à la diminution de la liaison de l'anticorps T4CD4 à ces cellules. Deux ans plus tard, les expérimentations effectuées par l'équipe Gallo prouvèrent de façon non douteuse que la diminution des cellules T4 (c'est-à-dire des liaisons de leur anticorps CD4) n'était pas due à l'infection par le "VIH" mais à la PHA se trouvant dans la préparation des "VIH". Comme on l'a déjà mentionné, au début de l'ère du SIDA, il était amplement démontré que traiter les cultures de cellules avec de la PHA ou d'autres agents oxydants avait pour conséquence de réduire la capacité de liaison des anticorps CD4 et d'augmenter corrélativement celle des anticorps CD8, ce qui se traduit par une diminution observée des cellules T4 et une augmentation observée des cellules T8, le total des deux restant constant. Les patients atteints du SIDA et les individus appartenant à un groupe à risque sont sans cesse exposés à des agents fortement oxydants. Tout le monde reconnaît aujourd'hui qu'aussi bien chez les patients souffrant du SIDA que chez ceux "à risque", la diminution des cellules T4 s'accompagne de l'augmentation des cellules T8, le total des deux restant constant. (53) Il n'est pas sans intérêt de rappeler que, dès 1985, Montagnier écrivait : "Ce syndrome (le SIDA) survient chez une minorité de personnes infectées qui ont généralement en commun d'avoir subi avant l'infection par le LAV une importante stimulation antigénique et une dépression immunitaire"(54), c'est-à-dire que Montagnier reconnaissait que dans le groupe "à risque" vis-à-vis du SIDA, la déficience immunitaire

précède l'infection par le "VIH". En 1984, Montagnier et ses collègues (parmi lesquels Barre-Sinoussi et Chermann) déclaraient que "la preuve indiscutable exigera un modèle animal dans lequel ces virus (LAV, HTLV-III = HIV) provoqueraient une maladie semblable au SIDA". À ce jour, un tel modèle n'existe pas, ce qui n'a pas empêché Montagnier de répondre à Kary Mullis (prix Nobel) qui lui demandait les références d'au moins un article scientifique prouvant la théorie "VIH" du SIDA : "Pourquoi ne citez-vous pas les travaux effectués sur le VIS" (Virus de l'Immunodéficience Simienne); (55)

(b) À la différence des rétrovirus endogènes qui se transmettent verticalement, c'est-à-dire de parents à enfant, le "VIH" est supposé se transmettre horizontalement, tout spécialement à l'occasion des rapports sexuels. Il est généralement considéré que la contamination se fait dans la grande majorité des cas par contacts hétérosexuels. Selon Montagnier et Gallo, l'étude transversale publiée en 1985 par Redfield a apporté la preuve définitive que le "VIH" est un virus transmissible de l'homme à la femme et de la femme à l'homme. Cependant, dans un livre intitulé *AIDS and Sex* publié en 1990, Bruce Voeller, June Machover Reinisch et Michael Gottlieb commentent cette étude transversale ainsi que d'autres études de même nature de la façon suivante : "Les chercheurs militaires ont publié des données indiquant que le personnel des forces armées des Etats-Unis contaminés par le VIH-1 avait attrapé le virus auprès de prostituées, ce qui conduisit ces chercheurs à recommander le renforcement des campagnes contre la prostitution. Lorsque les soldats contaminés furent interrogés par des chercheurs civils en qui ils avaient confiance, il devint évident que presque tous avaient menti aux chercheurs militaires car ils avaient en réalité été contaminés par contacts homosexuels ou usage de drogues par voie intraveineuse, deux pratiques susceptibles de les faire renvoyer de l'armée. Les études publiées étaient donc faussées mais ni les chercheurs, ni les éditeurs de revues dans lesquelles elles furent publiées, ni les personnes chargées de vérifier les articles avant leur publication (revue par les pairs) ne prirent la peine de corriger les erreurs qui auraient dû être vues".

Nancy Padian, du Département d'épidémiologie et de biostatistiques de l'Université de Californie, a mené les études à ce jour les plus poussées sur la transmission hétérosexuelle. Commentant l'étude de Redfield *et al* ainsi que d'autres études qui prétendaient avoir établi la preuve de ce mode de transmission, elle écrivit en 1991 : "Il se peut que ces études n'aient pas suffisamment pris en compte le rôle majeur joué par les modes de transmission non sexuels tels que les risques associés à l'usage de drogues par voie intraveineuse. Des cas qui à première vue semblent devoir être attribués à une transmission hétérosexuelle s'avèrent, après un interrogatoire plus poussé, être dûs à une autre source... Parce que, par définition, les études portant sur des partenaires sexuels ne se conforment pas à la règle d'échantillonnage aléatoire et que la plupart des résultats dont il est fait état se basent sur des analyses rétrospectives ou transversales, certaines études peuvent privilégier (parce que leur identification est plus facile) la sélection de couples dont les deux partenaires sont infectés, ce qui fausse les taux de transmission qu'on en dérive. Il est en outre souvent difficile d'établir l'origine de l'infection chez ces couples. Lorsqu'on ne dispose que de trop peu de données prospectives, ce qui était le cas pour la plupart de ces études, l'un des seuls moyens d'éviter que les résultats ne soient faussés consiste à recruter des couples monogames en ne connaissant pas, lors du recrutement, le statut sérologique d'un des partenaires".(56) De fait, les études prospectives ne sont pas nombreuses mais aucune n'a fourni la preuve que le "VIH" soit sexuellement transmissible.(57-58)

L'étude de Padian et de ses collègues, incontestablement la plus longue et la meilleure de son genre, s'est étendue sur dix années au cours desquelles aucun effort ne fut épargné en vue de prouver que le "VIH" est transmissible par voie hétérosexuelle.(59) Cette étude comprend deux parties, l'une transversale et l'autre prospective. Dans la première, pour 360 femmes dont le partenaire masculin était infecté, "le risque moyen de transmission d'homme à femme fut estimé à 0,0009 par rapport sexuel" (c'est-à-dire 1 chance sur 1 111). Les facteurs de risque de séroconversion étaient : (i) les rapports anaux (Montagnier lui-même a montré que des personnes séropositives peuvent redevenir séronégatives et le nombre de leurs cellules T4 revenir à la normale par la simple cessation des rapports anaux, ce qui signifie que le passage à la séropositivité n'était pas due à un rétrovirus); (ii) le fait que le partenaire ait été contaminé par usage de drogues (Padian elle-même dit que ceci signifie que la femme fait probablement aussi usage de drogues par voie intraveineuse); (iii) la présence chez la femme de MST (maladies sexuellement transmissibles) car les anticorps des microbes qui les provoquent peuvent donner lieu à réaction croisée avec les protéines du "VIH".(31) Sur 82 hommes séronégatifs partenaires de femmes séropositives, deux seulement devinrent séropositifs. Padian et son équipe estimèrent que la probabilité de transmission de la femme à l'homme était 8 fois plus faible que pour la transmission de l'homme à la femme. Padian elle-même a émis des doutes sur les deux cas de séroconversion précités. Pour le premier, elle donna plusieurs explications en 1991 lorsque ce cas fut mentionné pour la première fois. Pour le second cas, elle attira l'attention sur la coïncidence frappante qu'il y avait entre la contamination par les chlamydia et le passage à la séropositivité.

Dans l'étude prospective qui débuta en 1990, elle déclara : "Nous avons suivi 175 couples VIH-discordants (c'est-à-dire dont l'un des partenaires était séronégatif alors que l'autre était séropositif) pendant une durée d'environ 282 couple-années... Le suivi le plus long comporta 12 visites (6 ans). Nous n'avons observé aucune séroconversion au cours de cette étude... Il est probable qu'à mesure que l'étude avançait, les couples s'abstenaient de plus en plus de rapports sexuels ou utilisaient systématiquement des préservatifs... Néanmoins, lors de la dernière visite de contrôle, seuls 75% des couples déclarèrent avoir utilisé systématiquement des préservatifs au cours des 6 mois précédents".

Il est à noter que seule l'étude transversale a fait état de cas de séroconversion et que ces cas étaient antérieurs à 1990. Or : (i) tous les experts en "VIH" s'accordent à dire que la spécificité des tests utilisés à cette époque était inférieure à celle des tests d'aujourd'hui; (ii) les critères du Western-Blot en vigueur à l'époque pour définir "l'infection" sont aujourd'hui considérés comme insuffisants pour la définir. Même si l'on accepte les données de Padian *et al* en ce qui concerne l'étude transversale, ils ont estimé que le risque pour un homme non infecté d'être contaminé par le "VIH" lors d'un rapport sexuel avec une femme infectée est de 0,00011 (1/9 090). Ceci signifie qu'en moyenne un homme non infecté qui aurait un rapport sexuel par jour avec une femme infectée, et ceci pendant 12 années, n'aurait qu'une chance sur deux d'être contaminé. Si la fréquence de ses rapports était de 1 par semaine, il pourrait continuer ses ébats pendant 87 années en n'ayant toujours qu'une seule chance sur deux d'être contaminé. Dans de telles conditions, on peut se demander comment le "VIH" pourrait devenir épidémique du fait de sa transmissibilité bi-directionnelle hétérosexuelle.

Rappel 8.

DT : Mais alors, comment faire la différence ?

LM : Parce que nous avons pu transmettre le virus. Nous avons transmis l'activité de transcriptase inverse à de nouveaux lymphocytes. Nous avons eu un pic de réplication. On suivait la trace du virus. C'est l'assemblage des propriétés qui nous a fait dire qu'il s'agissait d'un rétrovirus. Et pourquoi un nouveau ? La première question que nous a posée la revue Nature a été : "Ne s'agit-il pas d'une contamination en laboratoire ? C'est peut-être un rétrovirus de souris ou d'un autre animal ?" À cela nous avons pu répondre non ! Parce que nous avons montré que le patient avait des anticorps contre une protéine de son propre virus. L'assemblage est d'une logique parfaite ! Mais il est important de le prendre en tant qu'assemblage. Si vous prenez chacune des propriétés séparément, elles ne sont pas spécifiques. C'est leur assemblage qui confère la spécificité.

Commentaire 8.

1. Dans l'étude de 1983 de Montagnier *et al*, le seul fait d'avoir détecté une activité RT dans une culture stimulée de lymphocytes provenant d'un homme homosexuel fut considéré comme la preuve qu'il était infecté par un rétrovirus. La découverte de la même activité RT dans le surnageant d'une coculture des mêmes cellules avec des lymphocytes provenant d'un donneur sain fut considéré comme la preuve de la transmission du rétrovirus des lymphocytes de l'homosexuel aux lymphocytes du donneur sain et comme valant isolement du virus. Et pourtant, transmettre une activité (RT) n'est absolument pas la même chose que transmettre un objet (rétrovirus).

En outre, puisque les lymphocytes non infectés par le "VIH", tout comme beaucoup de bactéries et de virus autres que les rétrovirus, possèdent une activité RT (l'activité RT a été signalée dans nombre de lignées cellulaires non infectées par le "VIH" telles que H9 et CEM -- celles-là même qui ont été utilisées pour isoler le "VIH" -- ainsi que dans les lymphocytes normaux stimulés par la PHA), le fait de trouver une activité RT dans des cultures successives de lymphocytes dont chacune contenait du matériau provenant de la culture précédente ne constitue même pas la preuve qu'une activité RT ait été transmise. Pour illustrer ce qu'ont fait Montagnier et ses collègues, reprenons l'analogie du pêcheur et de son filet : supposons que le pêcheur lance son filet et attrape des créatures marines. Il en laisse quelques unes dans son filet pour servir d'appât et le lance à nouveau. Cette fois, en plus des créatures marines, il attrape un poisson. Il enlève le poisson, laisse des créatures marines dans le filet, le lance à nouveau et ramène d'autres poissons. Il répète ce processus plusieurs fois et augmente chaque fois son stock de poissons. Imitant Montagnier *et al* qui enlèvent les cellules et réutilisent le surnageant, le pêcheur enlève le poisson et réutilise les créatures marines (l'appât). Il est clair que le poisson qui est pris dans le filet ne constitue pas une descendance de l'appât. Le but de l'appât est de créer les conditions permettant au poisson d'apparaître dans le filet (et il est vrai que, dans la réalité, il faut parfois toute une vie de pêcheur pour mettre au point l'appât correct). La seule chose que transmet le pêcheur, ce sont les conditions propices à la capture du poisson, mais pas le poisson lui-même. De même, ce que transmettent Montagnier *et al*, ce sont sans doute les conditions propices à la manifestation d'une activité RT, ce qui donne l'illusion que c'est l'activité RT elle-même qui a été

transmise.

2. Avoir un pic d'activité RT ne prouve en aucune manière qu'on a répliqué un rétrovirus. Suivre la trace d'une activité RT n'est pas la même chose que suivre "la trace du virus".

3. Supposons qu'on ait isolé et prouvé l'existence d'un rétrovirus dans des cultures de tissus humains. La première question posée par *Nature* est : "Est-ce un rétrovirus endogène ?" Ce n'est que lorsqu'on a la preuve qu'il ne s'agit pas d'un rétrovirus humain (exogène ou endogène) que se pose la question d'une éventuelle contamination en laboratoire par un rétrovirus d'origine animale.

4. Ce qu'avait le patient, ce sont des anticorps réagissant avec une protéine sédimentant à la densité 1,16g/ml. Puisqu'à cette densité, Montagnier et ses collègues n'ont pas pu trouver de particules ayant les caractéristiques morphologiques d'un rétrovirus, la preuve que cette protéine soit rétrovirale est inexistante. Ils n'avaient en fait pas la moindre preuve que la protéine ait été contenue dans les particules quelles qu'elles soient (même non rétrovirales) qui avaient sédimenté à cette densité.

5. Si Montagnier et ses collègues savaient d'avance que la protéine qui sédimentait à la densité 1,16g/ml et qui réagissait avec le sérum de l'homosexuel était la protéine d'un rétrovirus présent dans ses lymphocytes (et pas dans les lymphocytes du donneur sain ni du cordon ombilical), et en même temps que les anticorps étaient dirigés contre "son propre virus", pour quelle raison était-il nécessaire de mener toutes ces expérimentations afin de prouver son existence ?

Rappel 9.

DT : Mais à la densité des rétrovirus, avez-vous observé des particules paraissant être des rétrovirus ? Un nouveau rétrovirus ?

LM : À la densité de 1,15 - 1,16, nous avons un pic de transcriptase inverse qui est l'enzyme caractéristique des rétrovirus.

Commentaire 9.

Même s'ils avaient une activité RT, il n'y avait pas de preuve de l'existence de particules rétrovirales à la densité 1,16g/ml et cette activité ne pouvait donc pas être considérée comme la preuve de l'existence de telles particules.

Rappel 10.

DT : Mais pouvait-il s'agir d'autre chose ?

LM : Non... à mon avis, c'était très clair. Comme cela se présentait, cela ne pouvait pas être autre chose qu'un rétrovirus. Parce que l'enzyme que F. Barre-Sinoussi a caractérisée par une

méthode biochimique manquait de magnésium, un peu comme le HTLV. Il fallait la matrice, le gabarit, le promoteur également, ce qui était tout à fait caractéristique de la transcriptase inverse. C'était indiscutable. À Cold Spring Harbour en septembre 1983, Gallo m'a demandé si j'étais sûr qu'il s'agissait de transcriptase inverse. Je le savais, F. Barre-Sinoussi avait vérifié tout ce qu'il fallait. Il ne s'agissait pas d'une simple polymérase cellulaire, c'était une transcriptase inverse. Elle ne fonctionnait qu'avec les promoteurs de l'ARN et ça donnait de l'ADN. Ça, c'est certain.

Commentaire 10.

En 1983, Montagnier, Barre-Sinoussi, Chermann et leurs collègues ont prouvé l'existence de l'enzyme transcriptase inverse "en utilisant les conditions ioniques décrites pour le HTLV-1", c'est-à-dire "5mM Mg²⁺" et "poly(A).oligo-(dT)12-18 comme promoteur". Ces conditions et ce promoteur sont peut-être caractéristiques des rétrovirus mais ils ne sont pas spécifiques de la RT, qu'elle soit rétrovirale ou pas. On savait dès avant l'ère du SIDA que, dans les conditions utilisées par Barre-Sinoussi, Montagnier et leurs collègues, ce promoteur peut être transcrit non seulement par la RT mais aussi par les polymérases d'ADN cellulaire. Il suffira de citer l'étude intitulée : "Caractéristiques d'une polymérase ARN-dépendant d'ADN d'un nouveau rétrovirus lymphotrope T humain (virus de la lymphadénopathie) ("VIH")" dans laquelle Montagnier, Barre-Sinoussi, Chermann et leurs collègues déclarent avoir "caractérisé" la RT du "VIH". Pour cela, ils ont utilisé les mêmes conditions ioniques qu'en 1983 et trois promoteurs : ADN activé, poly(A).oligo-(dT)12-18 et polyCm.oligo-dG 12-18. Ils indiquèrent qu'alors que polyCm.oligo-dG 12-18, "un promoteur spécifique de la transcriptase inverse", n'était transcrit que par les "cellules infectées par le VIH", l'ADN activé et poly(A).oligo-(dT)12-18 étaient transcrits aussi bien par les cellules infectées que par celles qui ne l'étaient pas.(22) En d'autres termes, trouver une activité RT en utilisant le promoteur An.dT12-18 n'est même pas une preuve de présence de RT et encore moins de RT rétrovirale.

Rappel 11.

DT : Avec les autres rétrovirus que vous avez rencontrés au cours de votre carrière, avez-vous suivi le même processus et avez-vous rencontré les mêmes difficultés ?

LM : Je dirai que pour le VIH, ça a été facile. Comparé aux obstacles qu'on rencontre avec les autres... parce que le virus n'émerge pas, ou parce que l'isolement est sporadique... Vous y arrivez une fois sur cinq. Je parle des recherches actuelles sur d'autres maladies. On peut citer le virus de la sclérose en plaques du Professeur Peron. Il m'a montré son travail il y a une dizaine d'années et il lui a fallu à peu près dix ans pour finalement trouver une séquence très proche d'un virus endogène. Vous voyez... c'est très difficile. Parce qu'il ne pouvait pas transmettre le virus, il ne pouvait pas le faire émerger en culture. Alors que le VIH émerge et se répand comme du chiendent. La souche LAI, par exemple, émerge comme du chiendent. C'est pour cette raison qu'elle a contaminé les autres.

Commentaire 11.

Sans commentaire !

Rappel 12.

DT : Avec quoi avez-vous cultivé les lymphocytes de votre patient ? Avec la lignée de cellules H9 ?

LM : Non, parce que ça ne marchait pas avec les H9. Nous avons utilisé de nombreuses lignées cellulaires et la seule qui ait fonctionné, ce sont les lymphocytes Tambon.

Commentaire 12.

Sans commentaire !

Rappel 13.

DT : Mais en utilisant des éléments de ce genre il est possible d'introduire d'autres choses susceptibles de produire la transcriptase inverse, d'autres protéines, etc...

LM : Tout à fait d'accord. C'est pourquoi, finalement, nous n'avons pas beaucoup cherché à utiliser des lignées de cellules immortelles. C'est OK pour cultiver un virus en masse, mais pas pour le caractériser. Nous savions que nous allions introduire d'autres choses. Il y a les lignées cellulaires MT découvertes par les Japonais (MT2, MT4) qui permettent de très bien répliquer le VIH et qui sont en même temps transformées par le HTLV. Vous obtenez alors un mélange de VIH et de HTLV. C'est une vraie soupe.

Commentaire 13.

Nous sommes bien d'accord avec Montagnier pour dire que l'on obtient "une vraie soupe" si on utilise des cultures de lymphocytes telles que MT2, MT4 et H9 (HUT-78) infectées par des rétrovirus exogènes, toutes choses provenant de patients souffrant de "leucémie des cellules T4 adultes" supposée provoquée par le HTLV-I. Cependant, compte tenu de l'existence des virus endogènes, quand on utilise des lymphocytes provenant d'individus sains ou des lymphocytes de cordon ombilical, on obtient aussi "une vraie soupe". Peut-être une soupe différente mais quand même "une vraie soupe".

Rappel 14.

DT : De plus, il n'est pas impossible que les patients aient pu être contaminés par d'autres agents infectieux ?

LM : Il pourrait y avoir des mycoplasmes... Il pourrait y avoir une foule de choses. Mais heureusement nous avons eu l'expérience négative avec les virus associés aux cancers, et ça nous a aidés car nous avons rencontré tous ces problèmes-là. Par exemple, un jour, F. Barre-Senoussi m'a donné un joli pic de transcriptase inverse à une densité légèrement supérieure

(1,19). J'ai vérifié ! C'était un mycoplasme, pas un rétrovirus.

Commentaire 14.

Sans aucun doute, les patients atteints du SIDA ou faisant partie d'un groupe à risque sont infectés par "une foule de choses". Qui plus est, les cultures de tissus provenant de ces patients peuvent avoir été infectées in vitro par d'autres agents, par exemple un mycoplasme.

Rappel 15.

DT : Avec le matériau purifié à la densité des rétrovirus, comment est-il possible de faire la différence entre ce qui est viral et ce qui ne l'est pas ? Parce que, à cette densité, il y a un tas d'autres choses, y compris des particules "virus like", des fragments cellulaires...

LM : Oui, et c'est la raison pour laquelle c'est plus facile avec une culture de cellules car on voit les phases de la production du virus. Vous avez le bourgeonnement. Charles Dauge, qui est un spécialiste de microscopie électronique, regardait plutôt les cellules. Bien sûr, il a aussi regardé le plasma, le concentré, etc., mais il n'y a rien vu d'important. Parce que si vous faites un concentré, il est nécessaire de réaliser des coupes fines (pour être en mesure de voir un virus au microscope électronique). Et pour faire une coupe fine, il est nécessaire de disposer d'un concentré qui soit au moins de la taille d'une tête d'épingle et il faut donc une énorme quantité de virus. En revanche, il est très facile de faire une coupe fine de cellule et c'est dans ces coupes de cellules que Claude Dauge a trouvé le rétrovirus, à différents stades de bourgeonnement.

Commentaire 15.

Il est vrai qu'il est parfois plus facile de détecter une particule ayant les caractéristiques morphologiques d'un rétrovirus dans une culture plutôt que dans le plasma. Mais étant donné que le "concentré" viral est obtenu à partir du surnageant de culture et que, par définition, un concentré contiendra plus de particules par unité de volume que le surnageant de culture, il devrait être beaucoup plus facile de voir une particule dans le concentré que dans la culture. Puisque Montagnier et ses collègues n'ont "rien vu d'important" dans le "concentré" (c'est-à-dire dans la bande de 1,16g/ml), comment ont-ils pu affirmer dans leur article de 1983 que le "concentré" contenait non seulement des particules virales mais encore un virus "purifié" ? Dans la photographie au microscope électronique publiée par Montagnier et ses collègues (y compris Charles Dauge), il y a des bourgeonnements sur la surface des cellules, dont certains sont plus prononcés que d'autres. Mais quelle preuve ont-ils qu'il s'agisse de virus formés ou en cours de formation ?

Rappel 16.

DT : Quand on regarde les photographies au microscope électronique qui ont été publiées, pour vous en tant que rétrovirologue, est-il clair qu'il s'agit d'un rétrovirus, d'un nouveau rétrovirus ?

LM : Non, à ce niveau-là on ne peut pas dire. Sur les premières photographies de bourgeonnement, ça pourrait être un virus de type C. On ne peut pas faire la distinction.

Commentaire 16.

Nous sommes d'accord : il pourrait s'agir de n'importe quoi.

Rappel 17.

DT : Pourrait-il s'agir de quelque chose d'autre qu'un rétrovirus ?

LM : Non... Ou plutôt, après tout, si... Ça pourrait être un autre virus en cours de bourgeonnement. Mais il y a un... Nous avons un atlas. Quand on est un peu habitué, on sait distinguer ce qui est un rétrovirus de ce qui n'en est pas un. On peut faire la distinction en se fondant sur la morphologie mais il faut une certaine habitude.

Commentaire 17.

Il est vrai que l'habitude peut parfois permettre de faire la distinction entre des particules ressemblant à des rétrovirus et des particules ressemblant à des virus en s'appuyant sur les traits morphologiques. Cependant, il existe des particules qui ne sont PAS des virus ni des rétrovirus et qui ont néanmoins des traits morphologiques identiques à ceux des rétrovirus. Par conséquent, on ne peut pas conclure à partir de simples considérations morphologiques que les bourgeonnements ou les particules détachées de la cellule sont des rétrovirus. Les cultures de tissus provenant de patients souffrant du SIDA contiennent une pléthore de particules ressemblant à des virus (particules virus-like) dont le diamètre va de 65 à 250 nm, qui ont des formes coniques ou allongées, avec des noyaux centrosymétriques ou tubulaires, ou même avec des noyaux doubles ou un mélange de noyaux. Tout comme les diverses particules supposées être des particules "VIH", aucune de ces particules n'a jamais été purifiée ni caractérisée et, comme le "VIH", leur origine et leur rôle restent purement conjecturels.(9, 61-64)

Rappel 18.

DT : Pourquoi ne pas avoir purifié ?

LM : Je le répète, nous n'avons pas purifié. Nous avons purifié pour caractériser la densité de la transcriptase inverse, qui était nettement celle d'un rétrovirus. Mais nous ne sommes pas arrivés à avoir le pic... ou ça n'a pas marché... parce que si vous purifiez vous endommagez. Pour les particules infectieuses, il vaut donc mieux ne pas trop les tripoter. Vous prenez donc simplement le surnageant d'une culture de lymphocytes qui a produit le virus et vous en mettez une petite quantité dans une autre culture de lymphocytes, et ainsi de suite. Vous transmettez le rétrovirus en série, vous obtenez toujours les mêmes caractéristiques et vous augmentez la production à chaque fois que vous faites cette transmission.

Commentaire 18.

1. S'ils n'ont pas purifié les particules, pourquoi n'ont-ils cessé de prétendre l'avoir fait jusqu'à cet interview ?
2. Il est exact qu'ils ont fait état d'un pic d'activité RT à la densité de 1,16g/ml, c'est-à-dire à la densité à laquelle ils ont prétendu avoir "purifié et identifié le virus". Mais comment est-il possible d'affirmer que l'activité RT "était nettement celle d'un rétrovirus" alors qu'ils ne sont "pas arrivés à prendre le pic... ou ça n'a pas marché", c'est-à-dire alors qu'ils n'ont pas trouvé à ce pic de particules ressemblant de près ou de loin à des rétrovirus, et encore moins des rétrovirus proprement dits ? Pour transmettre un rétrovirus d'une culture à une autre, il faut commencer par avoir la preuve de la présence d'un rétrovirus dans la première culture. "Transmettre" des phénomènes non spécifiques ne prouve en rien qu'on a transmis un rétrovirus. En outre, puisque tous les phénomènes que Montagnier et ses collègues ont considérés comme preuve de l'existence d'un rétrovirus, y compris l'activité RT et la présence de particules ressemblant à des virus (virus-like) peuvent se produire d'eux-mêmes, *de novo*, dans les cultures (et tout particulièrement dans les conditions de culture qu'ils ont utilisées), ils ne peuvent absolument pas prétendre avoir fait la preuve qu'ils ont transmis quoi que ce soit. Comment Montagnier et ses collègues savaient-ils que s'ils avaient pris la peine de mettre en place les contrôles corrects, les mêmes phénomènes ne se seraient pas produits dans les cultures de lymphocytes provenant de sang d'un donneur ou de cordon ombilical non "infectés" par le "VIH" ?

Rappel 19.

DT : Donc, l'étape de purification n'est pas nécessaire ?

LM : Non, non, elle n'est pas nécessaire. Ce qui est essentiel, c'est de transmettre le virus. Le problème que Peron a eu avec le virus de la sclérose en plaques, c'est qu'il n'a pas pu transmettre le virus d'une culture à une autre. C'est ça le problème. Il y est arrivé un tout petit peu, mais pas assez pour le caractériser. Et de nos jours, caractériser signifie surtout le faire au niveau moléculaire. Par conséquent, pour cela, vous prenez un ADN, vous le clonez, vous l'agrandissez, vous le séquencez, etc... Comme ça vous avez l'ADN, la séquence de l'ADN qui vous dit si c'est vraiment un rétrovirus. On connaît bien la structure des rétrovirus, tous les rétrovirus ont un génome semblable comportant tel et tel gène caractéristiques.

Commentaire 19.

1. Si le stade de la purification (c'est ce qu'on appelle l'isolement) n'est pas nécessaire, pourquoi Montagnier et ses collègues ont-ils dit qu'ils avaient prouvé l'existence du "VIH" parce qu'ils l'avaient "isolé" et "purifié" ?
2. Étant donné que tout segment d'ADN peut être cloné et agrandi, le fait de cloner et agrandir un segment d'ADN ne fournit aucune information sur son origine et ne permet donc pas de savoir s'il provient d'un rétrovirus ou non. De même, le séquençage d'un segment d'ADN ne permet pas de dire sil

s'agit "vraiment d'un rétrovirus" à moins d'avoir la preuve que les séquences qu'on a trouvées n'existent que dans les particules rétrovirales et nulle part ailleurs. La "structure des rétrovirus" n'a rien de spécifique. S'il existe réellement une "séquence d'ADN" unique indiquant qu'il s'agit "vraiment d'un rétrovirus" et que "tous les rétrovirus ont un génome semblable comportant tel et tel gène caractéristiques", en tout cas une telle preuve n'existe pas pour ce qui concerne le "génome du VIH". (32) Il suffit de rappeler qu'à ce jour on n'a jamais montré deux séquences identiques du "génome du VIH". Un même patient peut avoir différentes séquences "d'ADN du VIH". Selon les chercheurs de l'Institut Pasteur, "un patient asymptomatique peut héberger au moins 1 million de variantes génétiquement distinctes du VIH, et pour un patient à SIDA déclaré, ce chiffre peut atteindre 100 millions de variantes".(65-66) Les différences peuvent porter sur 40 % du génome.(67) Comparez cet écart aux 1 à 2% de différences entre l'ADN des hominidés et celui de l'homme, les deux ADN codant des protéines identiques telles que l'hémoglobine et les chaînes a et b chez le chimpanzé et l'homme. La longueur de "l'ADN du VIH" a été donnée comprise entre 9 et 15 Kb. En 1985, les chercheurs de l'Institut Pasteur ont déclaré : "La structure génétique déduite est unique; outre les gènes rétroviraux *gag*, *pol* et *env*, elle présente deux nouvelles structures de lecture ouvertes que nous avons appelées Q et F".(68) En 1990, on disait que le génome du "VIH" était formé de dix gènes; (69) en 1996, Montagnier déclara : "Le VIH possède huit gènes"; (70) et pour Barre-Sinoussi le "VIH" a neuf gènes. (71)

Rappel 20.

DT : Donc, pour isoler un rétrovirus, le stade de la purification n'est pas obligatoire ? On peut isoler un rétrovirus sans le purifier ?

LM : Oui... on n'est pas obligé de transmettre un matériau pur. Ce serait mieux mais on a le problème de l'endommagement du rétrovirus et de la réduction de son pouvoir infectieux.

Commentaire 20.

1. Pour isoler un rétrovirus, le stade de la purification EST obligatoire. ON NE PEUT PAS ISOLER UN RÉTROVIRUS SANS PURIFIER. Par définition, isoler signifie "mettre à part ou seul" (*Concise Oxford Dictionary*) et purifier signifie "débarasser de tout élément étranger" (*Concise Oxford Dictionary*). Donc, on ne peut pas prétendre avoir isolé les particules "VIH" tant que tous les contaminants présents n'ont pas été éliminés, c'est-à-dire tant que le "VIH" n'a pas été purifié.

2. Nous sommes d'accord sur l'affirmation qu'il n'est pas nécessaire de disposer de matériau purifié pour transmettre un rétrovirus. Mais pour transmettre quelque chose il faut d'abord savoir ce qu'on transmet, c'est-à-dire avoir la preuve de l'existence de ce qu'on est censé transmettre. Pour les rétrovirus, cette preuve ne peut être obtenue qu'en isolant (en purifiant) les particules, en déterminant leurs propriétés physiques et chimiques et en prouvant qu'elles sont de nature infectieuses.

Rappel 21.

DT : Si on ne passe pas par le stade de la purification, n'y a-t-il pas un risque de confusion sur les protéines qu'on identifie et également sur la transcriptase inverse qui pourrait provenir de quelque chose d'autre ?

LM : Non... après tout, je répète que si nous avons un pic de transcriptase inverse à la densité de 1,15-1,16, il y a 999 chances sur 1000 que ce soit un rétrovirus. Mais ce pourrait être un rétrovirus d'origine différente. Je le répète, il y a des rétrovirus endogènes, des pseudo-particules qui peuvent être émises par les cellules mais, même ainsi, elles proviennent de la partie du génome qui produit les rétrovirus. Et que l'on acquiert par voie héréditaire, et qui se trouve dans les cellules depuis fort longtemps. Mais en fin de compte je pense que pour la preuve (car les choses évoluent en même temps que la biologie moléculaire qui permet de nos jours une caractérisation plus facile), il est nécessaire d'aller très vite au clonage. Et ça a été fait très rapidement, aussi bien par Gallo que par nous. Clonez puis séquencez, et vous avez une caractérisation complète. Mais je le répète, la première caractérisation est l'appartenance à la famille des lentivirus, la densité, le bourgeonnement, etc., les propriétés biologiques, l'association avec les cellules T4. Toutes ces choses font partie de la caractérisation et c'est nous qui l'avons fait.

Commentaire 21.

Oui, il est impossible de déterminer l'identité des protéines, y compris celle de la transcriptase inverse si l'on n'a pas isolé.

1. Montagnier et ses collègues, même après "un effort de Romain" ne sont pas parvenus à trouver la moindre particule ressemblant à un rétrovirus à cette densité. Par conséquent, sur la base de cette expérience (preuve expérimentale) il y a ZÉRO chance (et non pas 999 sur 1000) que l'activité RT à la densité 1,15 à 1,16 soit le signe de la présence d'un rétrovirus
2. Nous sommes d'accord sur le fait qu'il pourrait s'agir d'un rétrovirus d'origine différente. Le fait qu'il existe des virus endogènes et que les patients souffrant du SIDA tout comme les patients à risque ont des anticorps réagissant avec leurs antigènes signifie que même si Montagnier *et al* avaient prouvé l'existence d'un rétrovirus, il resterait impossible d'affirmer que ce rétrovirus provenait de l'homosexuel et non des lymphocytes du sang du donneur ou du cordon ombilical.
3. La biologie moléculaire, le clonage et le séquençage du génome du "VIH" ont fait l'objet de discussions détaillées (voir les références 32-49). Rappelons simplement que :
 - (a) la preuve de l'existence du "VIH" et de son rôle causal dans le SIDA a été proclamée faite avant toute "biologie moléculaire", "clonage" et "séquençage";
 - (b) étant donné que tout fragment d'acide nucléique peut être cloné et séquencé, le clonage et le séquençage d'un fragment d'acide nucléique ne peut pas être utilisé pour prouver l'existence d'un rétrovirus ou de son génome. Au contraire, la preuve de l'existence d'acides nucléiques viraux (ARN

viral et cADN) ne peut être acceptée que si l'ARN est une entité moléculaire unique appartenant aux particules ayant les caractéristiques morphologiques, physiques et de répllication des particules rétrovirales. Ceci ne peut être fait qu'en séparant les particules de tout le reste, c'est-à-dire en les purifiant. Au lieu de cela, Montagnier et Gallo ont utilisé une "vraie soupe" de cultures et de cocultures (le groupe de Montagnier est même allé jusqu'à infecter volontairement les cultures avec le virus d'Epstein-Barr). Le surnageant de ces cultures fut sédimenté par gradient de densité de sucrose. Parmi tous les ARN (et les ADN) se retrouvant dans la bande 1,16g/ml, ils choisirent un ARN de façon totalement arbitraire en utilisant des critères absolument non spécifiques aux rétrovirus et le baptisèrent "ARN de VIH" alors même que la bande ne contenait pas de particules ressemblant à des rétrovirus;(32)

(c) pour prouver que "l'ARN de VIH" provenait bien des lymphocytes des individus infectés par le "VIH", il fallait d'abord et impérativement réaliser des expérimentations d'hybridation en utilisant des lymphocytes frais et non cultivés et une sonde constituée par "l'ADN de VIH" obtenu par transcription de "l'ARN de VIH". Il est incompréhensible que Montagnier et ses collègues n'aient pas fait état de telles expérimentations. Le groupe de Gallo les a faites... et leur résultat a été négatif. En 1994, une revue reproduisit la déclaration suivante de Gallo : "Nous n'avons jamais trouvé d'ADN de VIH dans les cellules tumorales du Syndrome de Kaposi... En fait, nous n'avons jamais trouvé d'ADN de VIH dans des cellules T".(72) À ce jour, il n'existe aucune étude prouvant la présence d'un exemplaire complet du "génomme entier de VIH" dans des cellules T fraîches d'un patient souffrant de SIDA ou appartenant à un groupe à risque;

(d) le nombre de particules "VIH" dans le plasma est actuellement déterminé en mesurant "l'ARN de VIH", ce qu'on appelle la charge virale qui, dit-on, est de 15 000 à 554 000 virions par ml. (73) Nombre d'études proclament avoir fait la preuve que la charge virale peut être réduite jusqu'à des niveaux indétectables en utilisant les inhibiteurs de protéase et de transcriptase inverse. Pourtant (i) les gens s'accordent à dire que "l'ARN de VIH" est une transcription de "l'ADN de VIH"; (ii) de par leur nature même, ni les inhibiteurs de transcriptase inverse ni les inhibiteurs de protéase n'ont d'effet sur la transcription d'ADN, ils ne font qu'empêcher l'infection de nouvelles cellules. Ceci signifie que la réduction de "l'ARN de VIH" est une conséquence de la réduction de "l'ADN de VIH" et on s'attendrait donc à ce que l'effet de ces substances soit déterminé en mesurant le niveau "d'ADN de VIH". Il n'y a pratiquement pas d'études publiées sur cette mesure et les quelques très rares qui existent montrent que ni les inhibiteurs de transcriptase inverse ni les inhibiteurs de protéase n'ont d'effet sur "l'ADN de VIH", (74-76) ce qui veut dire qu'il n'y a pas de relation entre "l'ARN de VIH" et "l'ADN de VIH".

4. En 1984, Montagnier et ses collègues ont rapporté que "la préincubation de lymphocytes T4+ avec trois anticorps monoclonaux ciblant la glycoprotéine T4 bloquait l'infection des cellules par le LAV", c'est-à-dire bloquait la détection de l'activité RT dans les cellules T4 "infectées" par le "VIH". Ils en concluaient que leurs constatations suggéraient fortement que "la glycoprotéine T4 est au moins associée à tout ou partie du récepteur du LAV".(38) Mais bloquer un phénomène non spécifique au "VIH", en l'espèce l'activité RT, ne constitue pas une preuve qu'on a bloqué l'infection par le "VIH" ou l'association du "VIH" avec les cellules T4.

Rappel 22.

DT : Mais il y a un moment où on doit caractériser le virus. Ce qui signifie : de quelles protéines est-il composé ?

LM : C'est ça. Et alors, l'analyse des protéines du virus demande une production massive et la purification. Il est nécessaire de le faire. Et là, je dois dire que nous y avons en partie échoué. J. C. Chermann était chargé de cela, au moins pour les protéines internes et il a eu du mal à produire le virus, ça n'a pas marché. Mais c'était l'une des voies possibles, l'autre consistant à prendre l'acide nucléique, à le cloner, etc. C'est cette seconde voie qui a marché très rapidement. La première voie n'a pas marché car le système de production que nous avons à l'époque n'était pas assez performant. On ne disposait pas d'une production de particules suffisante pour pouvoir purifier et caractériser les protéines virales. On ne pouvait pas le faire. On ne pouvait pas produire beaucoup de virus à l'époque parce que ce virus n'émergeait pas dans la lignée de cellules immortelles. On pouvait le faire avec le virus LAI, mais à l'époque nous ne le savions pas.

Commentaire 22.

Nous sommes d'accord avec la déclaration : "l'analyse des protéines du virus demande une production massive et la purification. Il est nécessaire de le faire". À cet égard, l'échec de Montagnier et de ses collègues n'est pas partiel, il est TOTAL. Si "l'analyse des protéines du virus demande une production massive et la purification", il en va de même de l'analyse des acides nucléiques, du clonage, etc. Si on ne parvient pas à purifier le virus, alors on ne parvient pas non plus à :

(a) caractériser les antigènes viraux et obtenir un étalon incontestable de la réaction anticorps-antigène, c'est-à-dire qu'on ne peut pas utiliser des tests d'anticorps pour définir l'infection par le rétrovirus;

(b) obtenir et caractériser les acides nucléiques rétroviraux, ARN (cADN), ce qui a pour conséquence qu'on ne peut pas utiliser les tests moléculaires pour définir une infection rétrovirale puisqu'on ne dispose ni des sondes ni des promoteurs pour l'hybridation et les études PCR (Polymerase Chain Reaction). Ceci est reconnu par Donald Francis, chercheur qui a joué avec Gallo un rôle important dans le développement de la théorie selon laquelle le SIDA serait provoqué par un rétrovirus. En 1983, alors qu'il était responsable des activités du Laboratoire du SIDA au Center for Diseases Control des U.S.A. après avoir été responsable du programme *variole* à l'OMS, Francis travaillait sur l'hypothèse d'une cause virale du SIDA : "On doit recourir à des méthodes de détection plus élaborées qui permettraient, par quelque moyen spécifique, de "voir" un virus. Des substances spécifiques, tels qu'un anticorps ou des acides nucléiques, permettraient d'identifier des virus même si les cellules restent vivantes. Mais le problème, c'est qu'on ne peut développer de telles méthodes que si l'on sait ce que l'on cherche. Si on cherche un virus connu, on peut vacciner un cobaye, par exemple, avec du *virus pur*... Mais il est évident que si nous ne savons pas quel virus nous recherchons et qu'il est donc impossible de provoquer la formation d'anticorps dans le cobaye, de telles méthodes deviennent bien difficiles à mettre en œuvre... car cela reviendrait à chercher quelque chose qui n'existe peut-être pas en utilisant des techniques qui ne marchent peut-être pas"(77) (*italiques* d'Eleni Papadopulos-Eleopulos et al)

Rappel 23.

DT : Gallo l'a fait ?

LM : Gallo ? ... Je ne sais pas s'il a vraiment purifié. Je ne le crois pas. Je crois qu'il s'est lancé très rapidement dans la partie moléculaire, c'est à dire dans le clonage. Ce qu'il a fait, c'est le Western Blot. Nous avons utilisé la technique RIPA, et ce qui est donc nouveau dans ce qu'ils ont fait, c'est de montrer certaines protéines qu'on n'avait pas bien vues avec l'autre technique. C'est un autre aspect de la caractérisation du virus. Vous ne pouvez pas le purifier mais si vous connaissez quelqu'un qui a des anticorps contre les protéines du virus, vous pouvez purifier le complexe anticorps/antigène. C'est ce qu'on a fait et c'est comme ça qu'on a eu une bande visible, avec une signature radioactive, qu'on a appelée protéine 25, p25. Et Gallo en a vu d'autres. Il y avait la p25, qu'il a appelée p24, il y avait la p41 que nous avons vue...

Commentaire 23.

Il est impossible de caractériser (et que dire, dès lors, de la prétention de caractériser le virus lui-même de cette manière !) deux inconnues virales, à savoir les protéines du virus et les anticorps dirigés contre elles, en prétendant former un complexe anticorps/antigène. Comment Montagnier pouvait-il savoir que quelqu'un avait des anticorps contre les protéines du virus et que les protéines avec lesquelles ces anticorps réagissaient étaient de nature virale ? Il est scientifiquement impossible de savoir que quelqu'un a des anticorps dirigés contre un virus et que la bande de 1,16g/ml contient des protéines de ce virus tant qu'on n'a pas prouvé que ce virus existe.

Rappel 24.

DT : À propos des anticorps, de nombreuses études ont montré que ces anticorps réagissent avec d'autres protéines ou éléments qui ne font pas partie du VIH et qu'ils ne peuvent donc pas suffire à caractériser les protéines du VIH.

LM : Non ! Parce que nous disposions de moyens de contrôle. Nous avons des gens qui n'avaient pas le SIDA et qui n'avaient pas d'anticorps contre ces protéines. Et les techniques que nous avons utilisées étaient des techniques que j'avais améliorées moi-même quelques années auparavant pour détecter le gène src. Vous voyez, le gène src a également été détecté par immunoprécipitation. C'était la p60 (protéine 60). J'étais très habile avec la technique RIPA, et mes techniciens aussi. Si on obtient une réaction spécifique, elle est spécifique.

Commentaire 24.

1. C'est vrai, Montagnier avait mis en place des contrôles. Malheureusement, ces contrôles étaient inadaptes. Montagnier et ses collègues ont fait réagir les protéines sédimentées dans la bande 1,16g/ml avec le sérum de deux patients homosexuels atteints de lymphadénopathie. On savait déjà que les malades atteints du SIDA et ceux à risque avaient une pléthore d'anticorps, tous susceptibles d'avoir des

réactions croisées. On aurait donc pu espérer que Montagnier *et al* prennent comme contrôles des personnes malades mais pas du SIDA ou de pré-SIDA, qui n'auraient présenté aucun risque de SIDA tout en ayant aussi une pléthore d'anticorps, tous susceptibles d'avoir des réactions croisées. Au lieu de cela, ils ont pris comme contrôles, deux donneurs de sang dont la bonne santé se traduisait par un faible niveau d'anticorps.

2. Montagnier *et al* n'ont pas obtenu la preuve d'une "réaction spécifique". Ils ont fait réagir le sérum des patients et des donneurs avec le "virus purifié" (c'est-à-dire les protéines sédimentées dans la bande 1,16g/ml) et des extraits de "cellules infectées". Sur les strips avec le "virus purifié" qu'ils ont publiés, il est impossible de distinguer une quelconque protéine réagissant avec un quelconque sérum. Dans leur texte, ils déclarent : "À l'analyse du virus purifié et identifié (la bande de 1,16g/ml) du patient n°1, on pouvait voir trois grosses protéines : la protéine p25 et les protéines de poids moléculaires 80 000 et 45 000". Aucune réaction de cette nature n'était mentionnée en ce qui concerne les sérums de donneurs. Sur les strips publiés relatifs aux "cellules infectées", il est évident que nombre de protéines ont réagi aussi bien avec les sérums des malades qu'avec ceux des donneurs sains. Un an plus tard, Montagnier et ses collègues confirmèrent que "les sérums de certains malades du SIDA s'agglutinaient avec un grand nombre de protéines cellulaires... Ceci était visible avec le RIPA et seuls les sérums précipitant spécifiquement avec la p25 furent considérés comme positifs". Autrement dit, pour une raison mystérieuse, ils conclurent que de toutes les protéines qui réagissaient seule la p24 (ce qu'ils appelaient la p25) était rétrovirale, et que de tous les anticorps seuls celui qui réagissait avec cette p24 était dirigé contre le rétrovirus. Même si l'on tenait pour spécifique (c'est-à-dire non due à des réaction croisées) la réaction entre la p 24 qui sédimente à 1,16g/ml et l'anticorps présent dans le sérum, il serait impossible d'en tirer la conclusion que la p 24 est une protéine rétrovirale et que l'anticorps est dû à l'infection par ce rétrovirus. En effet, puisque Montagnier *et al* n'ont même pas pu détecter de particules ressemblant à des rétrovirus dans la bande de 1,16g/ml, leurs conclusions concernant la p24 et l'anticorps dirigé vers cette protéine défient le bon sens scientifique.

Rappel 25.

DT : Mais on sait que les malades du SIDA sont envahis par une multitude d'autres agents infectieux qui sont susceptibles de...

LM : Ah oui, mais les anticorps sont très spécifiques. Ils savent distinguer une molécule parmi un million d'autres. Il y a une très grande affinité. Quand les anticorps ont une affinité suffisante, vous récupérez quelque chose de vraiment très spécifique. Avec les anticorps monoclonaux, vous ne récupérez vraiment qu'UNE SEULE protéine. Tout cela est utilisé dans les diagnostics par détection d'antigènes.

Commentaire 25.

1. Aucun anticorps, pas même les anticorps monoclonaux, n'est "très spécifique" ni même spécifique tout court.(78-84) Il y a des cas où l'antigène de réaction croisée se lie avec une affinité plus grande que l'antigène homologue lui-même... Le fait le plus évident en ce qui concerne les réactivités croisées des

anticorps monoclonaux est qu'elles sont caractéristiques de toutes les molécules et ne peuvent pas être éliminées par absorption sans enlever toute réactivité... Même les antigènes de structures très différentes peuvent avoir un déterminant en commun, et un anticorps monoclonal reconnaissant ce site donnera alors une réaction croisée dans 100% des cas. La réaction des autoanticorps avec l'ADN et la cardiolipine dans le lupus en constitue un exemple.(80)

Il convient cependant "d'insister sur le fait que partager un déterminant ne signifie pas que les antigènes aient une structure chimique identique mais qu'ils ont une certaine ressemblance chimique parfois mal comprise, par exemple une distribution des charges de surface".(80) Il est important de noter que les experts du "VIH" reconnaissent que c'est le phénomène de "réactivité croisée" qui est à la source de la réactivité "indéterminée" d'anticorps que l'on constate dans le test Western-Blot. Il en va de même de la réactivité entre les anticorps monoclonaux de la protéine p18 du "VIH" et les cellules dendritiques des tissus lymphatiques de nombre de malades atteints de maladies autres que le SIDA (85) ou des tissus normaux prélevés sur des personnes non infectées par le "VIH".(86) Pour se convaincre que tous "les anticorps (y compris les monoclonaux) sont polyspécifiques, c'est-à-dire pouvant réagir avec divers antigènes dissemblables tels que protéines, acides nucléiques et haptènes", et "qu'ils sont capables de réagir avec plus de deux antigènes ou autoantigènes souvent dépourvus de toute similitude antigénique", il suffit de lire les publications scientifiques de chercheurs de l'Institut Pasteur comme *Stratis Avrameas*.(83-87)

2. Le fait qu'une protéine sédimentant dans la bande 1,16g/ml réagisse avec un anticorps présent dans le sérum d'un malade n'autorise pas à conclure qu'il s'agisse d'une protéine virale, et ceci même dans le cas où l'on saurait que les anticorps contenus dans le sérum sont monoclonaux. Imaginons une situation idéale dans laquelle : (a) tous les anticorps contenus dans le sérum du malade sont monoclonaux et "très spécifiques"; (b) outre de nombreuses microvésicules libres, la bande de 1,16g/ml contient des protéines d'origine cellulaire, voire d'origine bactérienne, fongique ou virale (ce sont les constituants de bien des agents infectieux, autres que les rétrovirus, présents dans les cultures et chez les malades) et, comme l'a montré une étude franco-allemande en 1997, de nombreuses particules ressemblant à des rétrovirus (retrovirus-like). Même dans cette situation idéale, il n'est PAS POSSIBLE DE PRÉTENDRE que, par cela seul qu'une protéine p24, p41 ou autre se retrouve dans cette bande et réagit avec le sérum, cette protéine est un constituant des particules ressemblant à des rétrovirus.

3. Voici maintenant quelle est la réalité : (a) tous les malades du SIDA et les personnes à risque ont une pléthore d'anticorps, y compris d'autoanticorps. Parmi les autoanticorps se trouvent les antilymphocytes et, comme Montagnier et ses collègues l'ont montré,(88) les anticorps anti-actine et anti-myosine, c'est-à-dire les anticorps des protéines actine et myosine que l'on trouve dans toutes les cellules; (b) tous les anticorps présents dans le sérum ont un potentiel de réactivité croisée; (c) les protéines du surnageant des lymphocytes non "infectés" qui se retrouvent dans la bande de 1,16g/ml (le prétendu virus) incluent des protéines de même poids moléculaire que les protéines du "VIH";(89) (d) les animaux auxquels on inocule le prétendu virus développent des anticorps réagissant avec les protéines du "VIS", "rétrovirus" dont les protéines ont le même poids moléculaire que les protéines du "VIH" et que l'on dit étroitement apparenté au "VIH";(90) (e) les malades du SIDA et les personnes à risque sont constamment soumis à des stimuli allogènes, y compris des lymphocytes allogènes; (f) jusqu'à 1997, il n'existait aucune preuve

que la bande de 1,16g/ml contenait ne serait-ce que des particules ressemblant à des rétrovirus. Étant donné ces faits, prétendre qu'on est en présence d'une protéine rétrovirale simplement parce qu'on a trouvé dans la bande de 1,16g/ml une protéine qui réagit avec des anticorps présents dans le sérum du malade revient au mieux à l'exemple suivant. (i) Un chercheur a deux bols. L'un contient une mixture d'œufs crus dont certains sont identifiés et d'autres peut-être pas, ainsi que peut-être du lait provenant de plusieurs animaux. L'autre bol contient plusieurs acides dont certains sont identifiés et d'autres peut-être pas. Il mélange le contenu des deux bols et obtient un précipité. Il proclame alors que le fait qu'il y a eu formation d'un précipité prouve l'existence dans le bol de lait provenant d'un animal jusqu'alors inconnu ainsi que d'un acide également inconnu et que la réaction qui s'est produite a eu lieu entre l'acide inconnu et une protéine du lait jusqu'alors inconnu; (ii) Cette prétention est scientifiquement impossible puisque n'importe laquelle des protéines contenues dans les œufs a pu réagir avec n'importe lequel des acides pour donner le précipité constaté.

Il est par conséquent absolument non-scientifique de prétendre que la réaction entre les protéines qu'on retrouve dans la bande de 1,16g/ml et les anticorps présents dans le sérum du malade constitue la preuve de l'existence du "VIH". Prétendre que la réaction entre les protéines de la bande 1,16g/ml (alors que cette bande ne contient même pas de particules ressemblant à des rétrovirus) et des anticorps présents dans le sérum du malade démontre que non seulement la bande contient des particules rétrovirales mais qu'en plus il s'agit de protéines d'un nouveau rétrovirus, relève du même raisonnement que celui de l'histoire que voici. Un pêcheur a des animaux marins mais n'a pas de poisson dans son filet. Il jette quelques un de ses animaux marins dans le filet et observe que ceux-ci mangent certaines protéines qui s'y trouvent. Il prétend alors que ces protéines ne sont pas seulement des protéines de poisson mais, en plus, qu'elles proviennent d'un poisson complètement inconnu jusqu'à ce jour, un poisson d'or.

Rappel 26.

DT : Pour vous, la protéine p41 n'était pas d'origine virale et n'appartenait donc pas au VIH. Pour Gallo, c'était la protéine la plus spécifique du VIH. Pourquoi cette contradiction ?

LM : Nous avons tous deux raisonnablement raison. C'est-à-dire que dans ma technique RIPA, en effet, il y a des protéines cellulaires que l'on rencontre partout, il y a un bruit de fond non-spécifique et, parmi ces protéines, l'une se trouve en grande abondance dans les cellules, c'est l'actine. Cette protéine a un poids moléculaire de 43 000kd. Donc, elle était là. Donc, j'avais raisonnablement raison mais, d'autre part, ce que Gallo a vu était la gp41 du VIH parce qu'il utilisait le Western Blot. Et ça, je l'ai reconnu.

Commentaire 26.

1. Il est impossible que Montagnier et Gallo aient tous deux "raisonnablement raison". L'un comme l'autre, ils ont fait réagir ce qui sédimentait dans la bande 1,16g/ml. Quels que soient la méthode utilisée pour détecter la réaction (RIPA ou WB) et le nombre de réactions mises en œuvre, ils auraient dû trouver exactement les mêmes protéines impliquées.

2. Dans leur étude de 1983, Montagnier et ses collègues ont trouvé trois protéines : p25, p45 et p80. En ce qui concerne la p45, ils écrivirent : "La protéine 45K est peut-être due à une contamination du virus par l'actine cellulaire que l'on trouve dans les immunoprécipités de tous les extraits cellulaires. Dans une étude publiée en 1984, ils avaient "une p25 très abondante, une p18, une protéine de faible poids moléculaire à la base du gel (p12) et trois protéines de poids moléculaire élevé (43 000, 53 000 et 68 000). La bande de 43 000 pourrait inclure un composant d'origine cellulaire puisqu'elle a aussi été trouvée dans une préparation similaire faite à partir des cellules de contrôle non infectées".

3. Puisque les sérums des malades aussi bien que des donneurs sains réagissaient de manière constante avec la protéine p45/p43 des cellules infectées et des cellules non infectées, on aurait pu s'attendre à ce que Gallo la détecte également. Et pourtant, ni Gallo ni qui que ce soit d'autre n'en a fait état et ceci quelle que soit la méthode utilisée pour détecter la réaction anticorps/antigène. Cette divergence s'explique quand on prend en considération le fait que la migration des protéines dans un strip d'électrophorèse peut subir l'influence de facteurs autres que le seul poids moléculaire, par exemple la charge électrique de la protéine. De ce fait, une même protéine peut paraître avoir un poids moléculaire légèrement différent selon qu'on la détecte par le RIPA ou par le WB. C'est ainsi que la p25 détectée par Montagnier et la p24 détectée par Gallo sont maintenant considérée comme une même et unique p24 du "VIH".

4. Le poids moléculaire de l'actine n'est ni 45 000 ni 43 000 mais 41 000. Il est aujourd'hui abondamment prouvé que la bande 1,16g/ml (le "VIH pur") contient de l'actine cellulaire (91-94) et, comme on l'a déjà indiqué, Montagnier a montré que les sérums des malades du SIDA et des personnes à risque contiennent des anticorps réagissant avec l'actine. Autrement dit, lorsqu'on fait réagir la bande 1,16g/ml avec les sérums des patients, "VIH" ou pas, on doit avoir une bande p41 (p45/p43) qui représente l'actine cellulaire. Et si Montagnier croit maintenant que la p41 est une protéine du "VIH", pourquoi persiste-t-il à exclure cette bande de son critère de positivité du test Western Blot ?

Rappel 27.

DT : Pour vous la protéine p24 était la protéine la plus spécifique du VIH, et pas du tout pour Gallo. Grâce à d'autres études, on sait que les anticorps dirigés contre p24 se retrouvent souvent chez des patients qui n'ont pas été infectés par le VIH, et même chez certains animaux. En fait, aujourd'hui, une réaction d'anticorps avec p24 est considérée comme non spécifique.

LM : Ce n'est pas suffisant pour diagnostiquer une infection par le VIH.

Commentaire 27.

La protéine p24 n'est pas suffisante pour diagnostiquer une infection par le "VIH" car elle n'est pas spécifique. De toutes les protéines du "VIH" (y compris la p41 alias p45/43) c'est la p24 qui réagit le plus souvent avec le sérum d'individus sains. C'est également l'anticorps monoclonal de la p24 qui réagit le plus souvent avec les protéines des cultures non "infectées ou provenant de personnes ne

présentant aucun risque de SIDA. Selon Montagnier, étant donné que : (a) "ce sont des protéines cellulaires que l'on rencontre partout et il y a donc un bruit de fond non spécifique"; (b) l'actine est une protéine de poids moléculaire 45K/43K; (c) cette protéine réagit avec le sérum ne présentant aucun risque de SIDA, la protéine p45/43 est cellulaire et non virale. Cependant : (i) la myosine est aussi répandue que l'actine, (ii) la myosine a une chaîne légère de poids moléculaire 24 000, (iii) les protéines du cytosquelette (dont l'actine et la myosine sont les plus abondantes) ont été vues dans le "VIH pur" (91-94) et on dit d'elles qu'elles jouent un rôle crucial dans le bourgeonnement des particules "HIV" (91), (iv) Montagnier a montré que les patients atteints du SIDA ou à risque ont des anticorps anti-myosine. Alors pourquoi ne pas considérer que la bande p24 représente la myosine ?

Rappel 28.

DT : Aucune protéine n'est suffisante ?

LM : De toute façon, aucune protéine n'est suffisante. Mais à l'époque, le problème ne se présentait pas comme ça. Le problème était de savoir s'il s'agissait d'un HTLV ou non. Le seul rétrovirus humain connu était le HTLV. Nous avons clairement montré que ce n'était pas un HTLV et que les anticorps monoclonaux de Gallo contre la p24 du HTLV ne reconnaissait pas la p25 du VIH. (28)

Commentaire 28.

Nous sommes d'accord sur l'affirmation qu'aucune protéine ne suffit à diagnostiquer une infection par le "VIH". Dès lors, tout comme aujourd'hui, le problème n'était pas de savoir "si c'était un HTLV ou non", mais si c'était rétroviral ou non. Tout ce qui n'est pas HTLV n'est pas forcément rétroviral.

Rappel 29.

DT : À la densité des rétrovirus (1,16), il y a un grand nombre de particules mais seulement 20% d'entre elles appartiennent au VIH. Pourquoi 80% de protéines non virales alors que les autres le sont ? Comment peut-on les distinguer ?

LM : Il y a deux explications. D'une part, à cette densité, vous avez ce qu'on appelle des microvésicules d'origine cellulaire, qui ont à peu près la même taille que le virus, et le virus lui-même, en bourgeonnant, apporte des protéines cellulaires. Donc, effectivement, ces protéines ne sont pas virales, elles sont d'origine cellulaire. Alors, comment faire la différence ? Franchement, avec cette technique, on ne peut pas la faire avec précision. Ce que nous pouvons faire, c'est purifier au maximum le virus avec des gradients successifs et vous tombez toujours sur les mêmes protéines.

Commentaire 29.

1. À ce jour, il n'existe aucune preuve que les protéines que l'on trouve dans la bande de 1,16g/ml

soient des protéines d'un "VIH". La seule raison qui ait été avancée pour dire que 20% des protéines sédimentant dans cette bande appartiennent au "VIH" est que cette fraction de protéines réagit de temps à autre avec le sérum de différents patients atteints du SIDA.

2. Nous sommes d'accord : avec la technique utilisée par le groupe de Montagnier, on ne peut pas dire quelles protéines (ou acides nucléiques) sont de nature virale et quelles sont celles de nature cellulaire.

3. Nous sommes d'accord. La seule façon de prouver l'existence d'une protéine virale (ses acides nucléiques) consiste à "purifier au maximum le virus", c'est-à-dire à obtenir des gradients de densité ne contenant que des particules ayant les caractéristiques morphologiques des rétrovirus, et rien d'autre. Ceci n'a jamais été fait pour prouver l'existence des protéines et des acides nucléiques du "VIH".

4. Si on "tombe toujours sur les mêmes protéines" en gradients successifs, ceci n'est pas la preuve que ces protéines soient virales et que celles qui disparaissent soient cellulaires.

Rappel 30.

DT : Les autres disparaissent ?

LM : Disons que les autres diminuent un petit peu. Vous éliminez les microvésicules mais, à chaque fois, vous perdez beaucoup de virus et il en faut donc une grande quantité au départ pour en avoir un peu quand vous arrivez au bout. Et, là encore, c'est l'analyse moléculaire, c'est la séquence de ces protéines qui va vous permettre de dire si elles sont d'origine virale ou non. C'est par là que nous avons commencé avec la p25 mais ça a raté... et l'autre technique consiste à faire le clonage, comme cela vous avez l'ADN et à partir de l'ADN vous obtenez les protéines. Vous établissez la séquence des protéines et leur taille, et vous retombez sur ce que vous avez déjà observé avec l'immunoprécipitation et l'électrophorèse du gel. Et on sait par analogie avec la taille des protéines des autres rétrovirus, on peut déterminer avec une bonne précision ce que sont ces protéines. Ainsi vous avez la p25 qui était proche de la p24 du HTLV, vous avez la p18... et en fin de compte vous avez les autres. D'autre part, celle qui était très différente était la très grosse protéine p120.

Commentaire 30.

1. On peut répéter autant de fois que l'on voudra la procédure de sédimentation, s'il n'y a pas de particules ressemblant à des rétrovirus (retrovirus-like) au départ il n'y en aura pas non plus à l'arrivée. Il arrive que par des sédimentations successives on parvienne à éliminer les composants non rétroviraux et à obtenir une bande ne contenant que des particules ayant les caractéristiques morphologiques des rétrovirus. Mais pour y arriver, il faut disposer au départ et même après la première sédimentation d'une proportion relativement élevée de particules ressemblant à des rétrovirus.

2. Encore une fois, il n'est pas possible de déterminer l'origine d'une protéine par l'analyse moléculaire, c'est-à-dire en la séquençant.

3. Il est vrai que si les protéines d'un rétrovirus sont codées par son génome (ce qui est généralement admis), il est possible de caractériser les protéines rétrovirales par ce génome. Mais, pour cela, il faut d'abord faire la preuve que l'ARN (cADN) est un constituant d'une particule rétrovirale. Ceci n'a pas été fait en ce qui concerne le génome du "VIH". En fait, même à ce jour, il n'existe pas la moindre preuve que l'ARN du "VIH" soit un constituant d'une particule virale ou non virale.

4. À ce jour, on n'a jamais prouvé l'existence d'une relation entre les séquences ARN du "VIH" et les séquences des protéines "observées avec l'immunoprécipitation et l'électrophorèse du gel". En fait, il n'y a aucun rapport entre la taille des protéines codées par les gènes du "VIH" et la taille des protéines "observées avec l'immunoprécipitation et l'électrophorèse du gel". Par exemple, en 1987 Gallo et son équipe ont effectué une analyse assistée par ordinateur des "séquences d'acides aminés des complexes protéiniques de l'enveloppe dérivés des séquences d'acides nucléiques de sept isolats de virus du SIDA"; ils ont conclu que la masse calculée de la protéine p41 était de l'ordre de 52 à 54 Kdaltons".(96)

5. Voici l'un des aspects les plus ahurissants du "VIH" : (a) Les experts du "VIH" s'accordent à dire qu'il n'y a pas deux "VIH" ayant le même génome et les différences peuvent aller jusqu'à 40%;(67) (b) Ils admettent également que l'écrasante majorité (99%) des génomes du VIH sont défectifs, c'est-à-dire que des parties de gène ou même des gènes entiers sont manquants. Dans ces conditions, comment est-il possible (i) de mesurer le poids viral ("ADN de VIH") et la charge virale (ARN de VIH") en utilisant toujours les mêmes sondes et les mêmes promoteurs de PCR et (ii) de réaliser des tests d'anticorps contenant les mêmes antigènes pour tous les différents "VIH" ?

6. Certes, l'histoire des efforts des chercheurs du "VIH" en vue de prouver l'existence de la protéine p120 et de la manière dont ils sont finalement tombés d'accord sur cette existence est très intéressante et riche d'enseignements.(32) Et pourtant, étant donné que l'on dit que la p120 ne se trouve que dans les protubérances et qu'aucune particule "VIH" isolée et dotée de protubérances n'a jamais été vue, il s'ensuit que ni les particules se trouvant dans le surnageant de culture ni le virus "pur" n'auront de p120. Autrement dit, il est impossible pour les strips aussi bien du RIPA que du WB d'avoir une protéine de "VIH" de poids moléculaire 120 000.

Rappel 31.

DT : Aujourd'hui, les problèmes de production massive de virus, de purification, de photographies au microscope électronique du matériau à la densité 1,16 sont-ils résolus ?

LM : Oui, bien sûr.

Commentaire 31.

On n'en trouve aucune trace dans la littérature publiée.

Rappel 32.

DT : Existe-t-il des photographies au microscope électronique du VIH obtenu après purification ?

LM : Oui, bien sûr.

Commentaire 32.

1. Avant mars 1997, aucun groupe de chercheurs "VIH" n'avait publié la moindre photographie au microscope électronique de matériau sédimenté dans la bande de densité 1,16g/ml en gradient de densité de sucrose. Les premières photographies sont apparues dans deux publications, l'une franco-allemande et l'autre émanant de l'US National Cancer Institute (NCI).(89) Les photographies de la publication franco-allemande sont prises dans la bande de 1,16g/ml mais il est impossible de dire de quelle bande de densité proviennent les données du NCI. Les données fournies par les deux études montrent que la vaste majorité du matériau est "non virale", "pseudo-virale", formé de "microvésicules" cellulaires, ce qui signifie que ce matériau est virtuellement en totalité de nature cellulaire. Tout comme les particules rétrovirales, ces particules contiennent des acides nucléiques en plus des protéines mais ceux-ci sont moins condensés.

2. Les photographies au microscope électronique des deux études font aussi apparaître quelques particules dont la morphologie s'apparente plus à celle de particules rétrovirales que la morphologie des particules pseudo-virales. Les deux groupes déclarent que ces quelques particules sont des "VIH".

3. L'étude NCI ne donne aucune raison à cette prise de position. Les auteurs de l'étude franco-allemande disent que ces particules sont des "VIH" car elles ont : (a) "un diamètre d'environ 110nm"; (b) "un noyau dense de forme conique"; (c) "des formations latérales" et parce qu'aucune de ces particules n'est visible dans le matériau de contrôle non "infecté" sédimentant à la même densité. Cependant, selon des chercheurs bien connus en matière de rétrovirus tels que Bader et Frank, un type donné de "particule oncovirale" peut se changer en un autre type, de même qu'un noyau immature peut se transformer en noyau mature, simplement du fait d'un changement des conditions extracellulaires. (11-97) Cependant encore, les conditions de culture des cellules "infectées" n'étaient pas les mêmes que les conditions de culture des cellules non "infectées". Un diamètre de 100 à 120nm et des protubérances de surface sont deux caractéristiques morphologiques communes à tous les rétrovirus. Aucune des particules des photographies précitées ne présente de protubérances et aucune n'a un diamètre inférieur à 120nm. Si l'on fait la moyenne des diamètres des particules déclarées "VIH" et si l'on suppose que toutes ces particules sont sphériques, on constate que les particules de l'étude franco-allemande sont 1,14 fois plus grandes que les particules rétrovirales, et celles de l'étude du NCI 1,96 fois plus grandes. Converties en volumes, ces données montrent que ces particules sont respectivement 1,5 fois et 7,5 fois plus grosses que des particules rétrovirales. Puisque la densité est le ratio de la masse sur le volume, ces particules doivent nécessairement avoir des masses plus élevées. Compte tenu du diamètre maximal des particules rétrovirales et du fait que ces particules contiennent une masse constante d'ARN et de protéines, il paraît impossible de soutenir que les particules que les deux groupes prétendent être des

"VIH" soient les mêmes particules ou soient des particules rétrovirales. La seule autre explication possible de ces données est que les photographies présentées ne portent pas sur la bande 1,16g/ml ou bien que la centrifugation n'a pas été poursuivie jusqu'à l'équilibre, auquel cas il faut redéfinir la densité de flottabilité des rétrovirus.

Les auteurs des deux études disent que les particules qu'ils ont baptisées "VIH" ont un noyau conique avec des formations latérales denses de chaque côté du noyau. Ceci n'est absolument pas visible sur les photographies publiées aussi bien dans une étude que dans l'autre. Par définition, on ne peut donc même pas dire qu'il s'agisse de particules ressemblant à des rétrovirus (retrovirus-like).

Si l'on considère que, dans les deux études, les cultures "non infectées" de contrôle étaient des cultures de cellules H9 et que, depuis 1983, Gallo prétend que ces cellules sont infectées par le HTLV-I, l'absence de particules ressemblant à des virus (virus-like) dans le matériau retrouvé dans la bande 1,16g/ml de ces cultures reste une énigme.

Rappel 33.

DT : Ont-elles été publiées ?

LM : Je ne pourrais pas vous le dire... On en a quelque part... mais ça n'a pas d'intérêt, pas le moindre intérêt.

Commentaire 33.

Les photographies de la bande 1,16g/ml sont extrêmement intéressantes. Comment pourrait-on autrement savoir s'il y a des particules ressemblant à des rétrovirus (retrovirus-like), d'autant plus que même Montagnier reconnaît que d'autres choses peuvent se retrouver dans cette bande. Pour tout scientifique voulant faire la preuve de l'isolement, de la purification d'un rétrovirus en utilisant la méthode du gradient de densité de sucrose, il est vital et absolument nécessaire d'obtenir des photographies au microscope électronique de la bande de 1,16g/ml montrant uniquement des particules ressemblant à des rétrovirus (retrovirus-like).

Rappel 34.

DT : Aujourd'hui, avec la production massive du virus, est-il possible de voir au microscope électronique un grand nombre de virus purifiés ?

LM : Oui, oui. Absolument. On peut les voir, on voit même des bandes très nettes.

Commentaire 34.

Si c'est le cas, pourquoi ces données ne sont-elles pas publiées dans la littérature scientifique ?

Rappel 35.

DT : Donc, pour vous, le VIH existe ?

LM : Oh, c'est clair ! Je l'ai vu et je l'ai rencontré.

Commentaire 35.

Dans l'un de leurs articles de 1984, Montagnier et ses collègues ont écrit : "Plusieurs caractéristiques indiquent que le LAV ou les virus s'y rapportant appartiennent à la famille des rétrovirus. Des particules bourgeonnant au niveau de la membrane plasmique ont été observées en microscopie électronique. La densité du virus en gradient de sucrose est de 1,16 et on a trouvé une activité de transcriptase inverse Mg^{2+} dépendante associée aux virions contenant l'ARN". Pourtant, (a) dans son interview, Montagnier déclare : "Nous avons publié des photos de bourgeonnements caractéristiques des rétrovirus. Ceci dit, en se fondant sur la seule morphologie, il n'était pas possible de dire qu'il s'agissait vraiment d'un rétrovirus... Sur les premières photographies de bourgeonnement, ça pourrait être un virus de type C. On ne peut pas faire la distinction... Non... Ou plutôt, après tout, si... Ça pourrait être un autre virus en cours de bourgeonnement."; (b) à la densité de sucrose de 1,16g/ml, non seulement Montagnier et ses collègues n'ont pas vu de particules rétrovirales mais ils ne cessent de répéter qu'ils n'ont pas vu de particules qui y ressemblent; (c) bien qu'à la densité 1,16 ils aient détecté une rétrotranscription du promoteur An.dT (12-18) en présence de Mg^{2+} , ils n'avaient aucune particule et par conséquent aucune preuve à l'appui de leur affirmation qu'ils avaient "trouvé une activité de transcriptase inverse associée à des virions contenant de l'ARN".

Qui plus est, dans l'étude référencée en (22), il était montré que les polymérase d'ADN beta et gamma de cellules non infectées réalisent la transcription inverse de l'An.dT (12-18) en présence de Mg^{2+} . Ainsi, les données fournies par Montagnier lui-même n'apportent pas la preuve de son affirmation que ce qu'il a "vu" et "rencontré" est un rétrovirus. Si le "VIH" existe et s'il est "clair" pour Montagnier qu'il l'a "vu" et "rencontré", pourquoi n'en donne-t-il pas la preuve ?

*Eleni Papadopulos-Eleopulos (1) Valendar F.Turner (2) John M. Papadimitriou (3)
Barry Page (1) & David Causer (1)*

(1) Department of Medical Physics, (2) Department of Emergency Medicine, Royal Perth Hospital, Perth, Western Australia; (3) Department of Pathology, University of Western Australia.

Traduction de Yves de St Vaubr

References:

1. Rous P. A Sarcoma of the Fowl transmissible by an agent separable from the Tumor Cells. J. Exp. Med. 1911;13:397-411.

2. Boycott AE. The transition from life to death; the nature of filterable viruses. *Proc. Royal Soc. Med.* 1928;22:55-69.
3. Darlington C. The plasmagene theory of the origin of cancer. *Br. J. Cancer* 1948;2:118-126.
4. Papadopoulos-Eleopoulos E. A Mitotic Theory. *J. Theor. Biol.* 1982;96:741-758.
5. Papadopoulos-Eleopoulos E. Reappraisal of AIDS: Is the oxidation caused by the risk factors the primary cause? *Med. Hypotheses* 1988;25:151-162.
6. Papadopoulos-Eleopoulos E, Turner VF, Papadimitriou JM. Oxidative Stress, HIV and AIDS. *Res. Immunol.* 1992;143:145-148.
7. Papadopoulos-Eleopoulos E, Turner VF, Papadimitriou JM. Is a Positive Western Blot Proof of HIV Infection? *Bio/Technology* 1993;11:696-707.
8. Beard JW, Sharp DG. Virus of avian erythromyeloblastic leukemia. *Biochimica et Biophysica Acta* 1954;14:12-17.
9. Gelderblom HR, Özel M, Hausmann EHS, Winkel T, et al. Fine Structure of Human Immunodeficiency Virus (HIV), Immunolocalization of Structural Proteins and Virus-Cell Relation. *Micron Microscopica* 1988;19:41-60.
10. Beard JW. Physical methods for the analysis of cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1957;69:530-544.
11. Bader JP. Reproduction of RNA Tumor Viruses. In: Fraenkel-Conrat H, Wagne RR, ed. *Comprehensive Virology*. New York: Plenum Press, 1975: 253-331. vol 4).
12. Toplin I. Tumor Virus Purification using Zonal Rotors. *Spectra* 1973: 225-235.
13. Temin HM, Baltimore D. RNA-Directed DNA Synthesis and RNA Tumor Viruses. *Adv. Virol. Res.* 1972;17:129-186.
14. Sinoussi F, Mendiola L, Chermann JC. Purification and partial differentiation of the particles of murine sarcoma virus (M. MSV) according to their sedimentation rates in sucrose density gradients. *Spectra* 1973;4:237-243.
15. Toyoshima K, Vogt PK. Enhancement and Inhibition of Avian Sarcoma Viruses by Polycations and Polyanions. *Virol.* 1969;38:414-426.
16. Aaronson SA, Todaro GJ, Scholnick EM. Induction of murine C-type viruses from clonal lines of virus-free BALB/3T3 cells. *Science* 1971;174:157-159.
17. Hirsch MS, Phillips SM, Solnik C. Activation of Leukemia Viruses by Graft-Versus-Host and Mixed Lymphocyte Reactions In Vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 1972;69:1069-1072.
18. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F. Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Science* 1983;220:868-871.
19. Lee MH, Sano K, Morales FE, Imagawa DT. Sensitive reverse transcriptase assay to detect and quantitate human immunodeficiency virus. *J. Clin. Microbiol.* 1987;25:1717-21.
20. Brun-Vezinet F, Rouzioux C, Barre-Sinoussi F, Klatzmann D, et al. Detection of IgG antibodies to lymphadenopathy-associated virus in patients with AIDS or lymphadenopathy syndrome. *Lancet* 1984;i:1253-6.
21. Vilmer E, Rouzioux C, Vezinet Brun F, Fischer A, et al. Isolation of new lymphotropic retrovirus from two siblings with Haemophilia B, one with AIDS. *Lancet* 1984;i:753-757.
22. Rey MA, Spire B, Dormont D, Barre-Sinoussi F, et al. Characterization of the RNA dependent DNA polymerase of a new human T-lymphotropic retrovirus (lymphadenopathy associated virus). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1984;121:126-33.
23. Gallo RC, Wong-Staal F, Reitz M, Gallagher RE, et al. Some evidence for infectious type-C virus in humans. In: Baltimore D, Huang AS, Fox CF, eds. *Animal Virology*. New York: Academic Press Inc., 1976: 385-405.
24. Varmus H. Reverse Transcription. *Sci. Am.* 1987;257:48-54.
25. Varmus H. Retroviruses. *Science* 1988;240:1427-1435.
26. Gallo RC, Sarin PS, Wu AM. On the nature of the Nucleic Acids and RNA Dependent DNA Polymerase from RNA Tumor Viruses and Human Cells. In: Silvestri LG, ed. *Possible Episomes in Eukaryotes*. Amsterdam: North-Holland Publishing Company, 1973: 13-34.
27. Tomley FM, Armstrong SJ, Mahy BWJ, Owen LN. Reverse transcriptase activity and particles of retroviral density in cultured canine lymphosarcoma supernatants. *Br. J. Cancer* 1983;47:277-284.
28. Temin HM. On the origin of RNA tumor viruses. *Harvey Lect.* 1974;69:173-197.
29. Gallagher RE, Gallo RC. Type C RNA Tumor Virus Isolated from Cultured Human Acute Myelogenous Leukemia Cells. *Science* 1975;187:350-353.
30. Papadopoulos-Eleopoulos E, Turner VF, Papadimitriou JM, Causer D. A critical analysis of the evidence for the isolation of HIV. At Website <http://www.virusmyth.com/aids/data/epappraisal.htm> 1997.
31. Papadopoulos-Eleopoulos E, Turner VF, Papadimitriou JM, Causer D. HIV antibodies: Further questions and a plea for clarification. *Curr. Med. Res. Opin.* 1997;13:627-634.
32. Papadopoulos-Eleopoulos E, Turner VF, Papadimitriou JM, Causer D. The Isolation of HIV: Has it really been

achieved? *Continuum* 1996;4:1s-24s.

33. Lower R, Lower J, Kurth R. The viruses in all of us: Characteristics and biological significance of human endogenous retrovirus sequences. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 1996;93:5177-5184.
34. Marx JL. Human T-cell virus linked to AIDS. *Science* 1983;220:806-809.
35. Gougeon ML, Laurent-Crawford AG, Hovanessian AG, Montagnier L. Direct and indirect mechanisms mediating apoptosis during HIV infection: contribution to in vivo CD4 T cell depletion. *Immunol.* 1993;5:187-194.
36. Cohen J. Exploiting the HIV-chemokine nexus. *Science* 1997;276(5315):1261-1264.
37. Layne SP, Merges MJ, Dembo M, Spouge JL, et al. Factors underlying spontaneous inactivation and susceptibility to neutralization of human immunodeficiency virus. *Virol.* 1992;189:695-714.
38. Klatzmann D, Barré-Sinoussi F, Nugeyre MT. Selective Tropism of Lymphadenopathy Associated Virus (LAV) for Helper-Inducer T Lymphocytes. *Science* 1984;225:59-63.
39. Klatzmann D, Montagnier L. Approaches to AIDS therapy. *Nature* 1986;319:10-11.
40. Acres RB, Conlon PJ, Mochizuki DY, Gallis B. Rapid Phosphorylation and Modulation of the T4 Antigen on Cloned Helper T Cells Induced by Phorbol Myristate Acetate or Antigen. *J. Biol. Chem.* 1986;261:16210-16214.
41. Zagury D, Bernard J, Leonard R, Cheynier R, et al. Long-Term Cultures of HTLV-III-Infected T Cells: A Model of Cytopathology of T-Cell Depletion in AIDS. *Science* 1986;231:850-853.
42. Scharff O, Foder B, Thastrup O, Hofmann B, et al. Effect of thapsigargin on cytoplasmic Ca²⁺ and proliferation of human lymphocytes in relation to AIDS. *Biochim. Biophysica. Acta.* 1988;972:257-264.
43. Birch RE, Rosenthal AK, Polmar SH. Pharmacological modification of immunoregulatory T lymphocytes. II. Modulation of T lymphocyte cell surface characteristics. *Clin. Exp. Immunol.* 1982;48:231-238.
44. Zagury D, Bernard J, Leonard R, Cheynier R, et al. Long-Term Cultures of HTLV-III-Infected T Cells: A Model of Cytopathology of T-Cell Depletion in AIDS. *Science* 1986;231(21st February):850-853.
45. Laurent-Crawford AG, Krust B, Muller S, Rivière Y, et al. The Cytopathic Effect of HIV is Associated with Apoptosis. *Virol.* 1991;185:829-839.
46. Dourmashkin RR, O'Toole CM, Bucher D, Oxford JS. The presence of budding virus-like particles in human lymphoid cells used for HIV cultivation. VIIth International Conference on AIDS. Florence: 1991:122.
47. O'Hara CJ, Groopmen JE, Federman M. The Ultrastructural and Immunohistochemical Demonstration of Viral Particles in Lymph Nodes from Human Immunodeficiency Virus-Related Lymphadenopathy Syndromes. *Human Pathology* 1988;19:545-549.
48. Gallo RC, Sarin PS, Kramarsky B, Salahuddin Z, et al. First isolation of HTLV-III. *Nature* 1986;321:119.
49. Duesberg PH. Peter Duesberg responds. *Continuum* 1996;4:8-9.
50. Nermut MV, Steven AC, ed. *Retroviridae. Animal Virus and Structure.* Oxford: Elsevier, 1987
51. Gallo RC, Fauci AS. The human retroviruses. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, ed. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 13 ed. New York: McGraw-Hill Inc., 1994: 808-814.
52. Todaro GJ, Benveniste RE, Sherr CJ. Interspecies Transfer of RNA Tumour Virus Genes: Implications for the search for "Human" Type C Viruses. In: Baltimore D, Huang AS, Fox CS, ed. *Animal Virology.* New York: Academic Press Inc., 1976: 369-384.
53. Papadopulos-Eleopulos E, Turner VF, Papadimitriou JM, Causer D, et al. A critical analysis of the HIV-T4-cell-AIDS hypothesis. *Genetica* 1995;95:5-24.
54. Montagnier L. Lymphadenopathy-Associated Virus: From Molecular Biology to Pathogenicity. *Ann. Int. Med.* 1985;103:689-693.
55. Duesberg PD. *Inventing the AIDS Virus.* Washington, USA: Regnery Publishing, Inc., 1996.
56. Padian NS, Shiboski SC, Jewell NP. Female-to-male transmission of human immunodeficiency virus. *JAMA* 1991;266:1664-7.
57. Brettler DB, Forsberg AD, Levine PH, Andrews CA, et al. Human immunodeficiency virus isolation studies and antibody testing. Household contacts and sexual partners of persons with hemophilia. *Arch. Int. Med.* 1988;148:1299-301.
58. van der Ende ME, Rothbarth P, Stibbe J. Heterosexual transmission of HIV by haemophiliacs. *Brit. Med. J.* 1988;297:1102-3.
59. Padian NS, Shiboski SC, Glass SO, Vittinghoff E. Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus (HIV) in northern California: results from a ten-year study. *Am. J. Epidemiol.* 1997;146:350-7.
60. Burger H, Weiser B, Robinson WS, Lifson J, et al. Transient antibody to lymphadenopathy-associated virus/human T-lymphotropic virus type III and T-lymphocyte abnormalities in the wife of a man who developed the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Int. Med.* 1985;103:545-7.
61. Hockley DJ, Wood RD, Jacobs JP. Electron Microscopy of Human Immunodeficiency Virus. *J. Gen. Virol.* 1988;69:2455-2469.

62. Lecatsas G, Taylor MB. Pleomorphism in HTLV-III, the AIDS virus. *S. Afr. Med. J.* 1986;69:793-794.
63. Palmer E, Sporborg C, Harrison A, Martin ML, et al. Morphology and immunoelectron microscopy of AIDS virus. *Arch. Virol.* 1985;85:189-196.
64. Papadopoulos-Eleopoulos E, Turner VF, Papadimitriou JM. *Virus Challenge*. Continuum 1996;4:24-27.
65. Vartian JP, Meyerhans A, Henry M, Wain-Hobson W. High-resolution structure of an HIV-1 quasispecies: Identification of novel coding sequences. *AIDS* 1992;6:1095-1098.
66. Wain-Hobson S. Virological mayhem. *Nature* 1995;373:102.
67. Kozal MJ, Shah N, Shen N, Yang R, et al. Extensive polymorphisms observed in HIV-1 clade B protease gene using high-density oligonucleotide arrays. *Nat. Med.* 1996;2:753-759.
68. Wain-Hobson S, Sonigo P, Danos O, Cole S, et al. Nucleotide sequence of the AIDS virus, LAV. *Cell* 1985;40:9-17.
69. Lazo PA, Tschlis PN. Biology and pathogenesis of retroviruses. *Semin. Oncol.* 1990;17:269-294.
70. Cunningham AL, Dwyer DE, Mills J, Montagnier L. Structure and function of HIV. *Med. J. Aust.* 1996;164:161-173.
71. Barré-Sinoussi F. HIV as the cause of AIDS. *Lancet* 1996;348:31-35.
72. Lauritsen JL. NIDA meeting calls for research into the poppers-Kaposi's sarcoma connection. In: Duesberg PH, ed. *AIDS: Virus- or Drug Induced*. London: Kluwer Academic Publishers, 1995: 325-330.
73. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995;373:123-126.
74. Holodniy M, Mole L, Winters M, Merigan TC. Diurnal and short-term stability of HIV virus load as measured by gene amplification. *J. Acquir. Immun. Defic. Syndr.* 1994;7: 363-8.
75. O'Brien W, Hartigan PM, Martin D, Esinhart J, et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. *NEJM* 1996;334: 426-31.
76. Schapiro JM, Winters MA, Stewart F, Efron B, et al. The effect of high-dose saquinavir on viral load and CD4+ T-cell counts in HIV-infected patients. *Ann. Int. Med.* 1996;124:1039-50.
77. Francis DP. The search for the cause. In: Cahill KM, ed. *The AIDS epidemic*. 1st ed. Melbourne: Hutchinson Publishing Group, 1983: 137-150.
78. Guilbert B, Fellous M, Avrameas S. HLA-DR-specific monoclonal antibodies cross-react with several self and nonself non-MHC molecules. *Immunogenetics* 1986;24:118-121.
79. Gonzalez-Quintal R, Bacalla R, Alzari PM, Nahmias C, et al. Poly(Glu60Ala30Tyr10) (GAT)-induced IgG monoclonal antibodies cross-react with various self and non-self antigens through the complementarity determining regions. Comparison with IgM monoclonal polyreactive natural antibodies. *Euro. J. Immunol.* 1990;20:2383-2387.
80. Berzofsky JA, Berkower IJ, Epstein SL. Antigen-Antibody Interactions and Monoclonal Antibodies. In: Paul WE, ed. *Fundamental Immunology*. 3rd ed. New York: Raven, 1993: 421-465.
81. Fauci AS, Lane HC. Human Immunodeficiency Virus (HIV) Disease: AIDS and Related Disorders. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, ed. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 13th ed. New York: McGraw-Hill Inc., 1994: 1566-1618.
82. Owen M, Steward M. Antigen recognition. In: Roitt I, Brostoff J, Male D, ed. *Immunology*. 4th ed. London: Mosby, 1996: 7.1-7.12.
83. Ternynck T, Avrameas S. Murine natural monoclonal antibodies: a study of their polyspecificities and their affinities. *Immunological Reviews* 1986;94:99-112.
84. Pontes de Carvalho LC. The faithfulness of the immunoglobulin molecule: can monoclonal antibodies ever be monospecific. *Immunol. Today* 1986;7:33.
85. Chassagne J, Verelle P, Fonck Y, Legros M, et al. Detection of lymphadenopathy-associated virus p18 in cells of patients with lymphoid diseases using a monoclonal antibody. *Ann. Institut. Past./Immunol.* 1986;137D:403-408.
86. Parravicini CL, Klatzmann D, Jaffray P, Costanzi G, et al. Monoclonal antibodies to the human immunodeficiency virus p18 protein cross-react with normal human tissues. *AIDS* 1988;2:171-177.
87. Guilbert B, Mahana W, Gilbert M, Mazie JC, et al. Presence of natural autoantibodies in hyperimmunized mice. *Immunol.* 1985;56:401-8.
88. Matsiota P, Chamaret S, Montagnier L. Detection of Natural Autoantibodies in the serum of Anti-HIV Positive-Individuals. *Ann. Institut. Past./Immunol.* 1987;138:223-233.
89. Bess JW, Gorelick RJ, Bosche WJ, Henderson LE, et al. Microvesicles are a source of contaminating cellular proteins found in purified HIV-1 preparations. *Virol.* 1997;230:134-144.
90. Arthur LO, Bess JW, Jr., Urban RG, Strominger JL, et al. Macaques immunized with HLA-DR are protected from challenge with simian immunodeficiency virus. *J. Virol.* 1995;69:3117-24.

91. Sasaki H, Nakamura M, Ohno T, Matsuda Y, et al. Myosin-actin interaction plays an important role in human immunodeficiency virus type 1 release from target cells. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 1995;92:2026-2030.
92. Pearce-Pratt R, Malamud D, Phillips DM. Role of cytoskeleton in cell-to-cell transmission of human immunodeficiency virus. J. Virol. 1994;68:2898-2905.
93. Choudhury S, El-Farrash MA, Kuroda MJ, Harada S. Retention of HIV-1 inside infected MOLT-4 cells in association with adhesion-induced cytoskeleton reorganisation. AIDS 1996;10:363-368.
94. Arthur LO, Bess JW, Sowder II RC, Beneviste RE, et al. Cellular proteins bound to immunodeficiency viruses: implications for pathogenesis and vaccines. Science 1992;258:1935-1938.
95. Chamaret S, Squinazi F, Courtois Y, Montagnier L. Presence of anti-HIV antibodies in used syringes left out in public places, beaches or collected through exchange programs. XIth International Conference on AIDS. Vancouver:1996.
96. Modrow S, Hahn B, Shaw GM, Gallo RC, et al. Computer-assisted analysis of envelope protein sequences of seven human immunodeficiency virus isolates: prediction of antigenic epitopes in conserved and variable regions. J. Virol. 1987;61:570-578.
97. Frank H. Oncovirinae: Type C Oncoviruses. In: Nermut MV, Steven AC, ed. Animal Virus and Structure. Oxford: Elsevier, 1987: 273-287.

[Retour à l'interview avec Prof Montagnier](#)

[BACK](#)

RETOUR À SCIENCE	RETOUR À L'INDEX	CONTACTS	NOS PUBLICATIONS	COMMANDES et DONATIONS
----------------------------------	----------------------------------	--------------------------	----------------------------------	--