

Une phase de latence clinique trompeuse

L'infection par le VIH est une infection virale, chronique et progressive en l'absence de toute intervention thérapeutique. Bien des erreurs dans le concept physiopathologique et dans le discours médical viennent de l'interprétation faite initialement de cette maladie. La description princeps a bien sûr été clinique, avec la mise en évidence et la reconnaissance de manifestations opportunistes dont on apprendra par la suite qu'elles sont très tardives dans la maladie.

Vinrent ensuite la mise en évidence du virus, la découverte de son cycle réplicatif et des conséquences immunologiques de l'infection virale - essentiellement la dépression des lymphocytes CD4⁺. Dans le même temps, les patients infectés, c'est-à-dire séropositifs, étaient définis par la présence ou l'absence de signes cliniques - événements opportunistes majeurs ou mineurs. Au sida et à l'ARC (AIDS related complex) était opposé le stade asymptomatique avec l'idée sous-jacente d'une latence virale, d'un virus " dormant " qui se réactiverait sous l'influence de divers facteurs. Cette conception a prévalu si longtemps que les marqueurs biologiques, y compris viraux, ont été longtemps qualifiés de " marqueurs de substitution ". L'avancée majeure dans la compréhension pathogénique de l'histoire naturelle de l'infection par le VIH est venue du développement des techniques virologiques avec, en particulier, la quantification virale. De récents développements techniques ont permis d'évaluer la cinétique de production virale in vivo et ont renforcé l'idée que la mesure de la charge virale dans le sang circulant peut être représentative du niveau global de réplication chez un sujet infecté.

Marqueurs virologiques de l'infection

Dans le sang circulant, le virus est présent dans le compartiment cellulaire sous forme de provirus intégré au génome de cellules CD4⁺ infectées et dans le compartiment plasmatique sous forme de particules virales libres. Dès que les cellules infectées sont activées, elles produisent et libèrent de nombreux virions dans le plasma. De fait, le système immunitaire inactive rapidement les particules virales libres, élimine les cellules infectées et régénère des cellules CD4. Le maintien de la virémie à un niveau relativement stable, ainsi que celui du taux de CD4, peut sembler paradoxal. Des résultats récents ont évalué la cinétique de production de virus et celles de la destruction et du renouvellement cellulaire effectués chaque jour (Wei et coll., 1995; Ho et coll., 1995)

- La moitié de la population virale plasmatique est renouvelée tous les deux jours, ce qui correspond à une production quotidienne d'environ 10^8 à 10^9 particules virales. Le nombre de lymphocytes CD4⁺ détruits et régénérés chaque jour est d'environ 2×10^9 cellules.

La destruction de cellules CD4⁺ ne représente donc qu'une petite fraction des lymphocytes totaux. Certains auteurs estiment que la charge virale sanguine représente 30 % de la charge virale totale de l'organisme. La présence du virus dans les ganglions n'est pas une donnée récemment acquise. Il faut rappeler que c'est à partir d'un prélèvement ganglionnaire que le premier isolement du VIH a été effectué. La charge virale ganglionnaire ne joue sans doute pas le même rôle durant l'évolution de la maladie, la phase asymptomatique de l'infection étant sans doute une période cruciale au cours de laquelle le virus se maintient en perpétuelle réplication et contribue à la formation d'un véritable réservoir dans les ganglions. Les études portant sur des patients ne progressant pas vers le sida depuis au moins 10 ans, voire 15 ans, montrent que ces sujets présentent une faible charge virale bien que la réplication virale persiste, ce qui suggère une forte réponse immunitaire à l'infection. D'ailleurs, l'architecture de leurs ganglions lymphatiques semble demeurer intègre. La charge virale est mesurée

- Soit à partir des lymphocytes infectés qui contiennent l'ADN proviral intégré dans leur ADN; le nombre de copies d'ADN proviral intégré étant faible, la technique d'amplification de l'ADN viral (*polymerase chain reaction*) est utilisée.
- Soit sur le plasma des patients, par dosage direct de l'ARN viral après son amplification par la technique de *polymerase chain reaction*.

Il existe une relation très étroite entre charge virale plasmatique (nombre de copies d'ARN/mm³ de plasma) et charge virale cellulaire. La quantification

de l'ARN viral plasmatique est devenue une technique de référence, sensible, reproductible et peu coûteuse. Elle constitue à ce jour une approche plausible et suffisante dans une stratégie de prise en charge et de suivi thérapeutique.

L'évaluation des outils de mesure de la charge virale plasmatique est suffisamment avancée pour penser que ces différentes techniques sont assez équivalentes, même si elles présentent des avantages et des inconvénients divers. Leur développement est une étape considérable pour les mesures de charge virale au sein des essais thérapeutiques; l'interprétation des résultats et l'analyse des variations individuelles reste le problème à régler pour une bonne utilisation de ces marqueurs au cours de la prise en charge régulière des sujets infectés.

Survenue plus tardive du sida ?

Dans l'unité de pathologie infectieuse de la Pitié-Salpêtrière, l'analyse de 1 609 cas de sida, enregistrés entre 1981 et 1994, montre que le nombre médian de lymphocytes CD4⁺/mm³ au moment du diagnostic de sida est passé de 96 avant 1990 à 30 après 1992.

La connaissance des facteurs de risque de survenue d'une infection - groupe à risque, environnement et surtout degré d'immunodépression - permet d'envisager un traitement préventif des infections opportunistes. Celui-ci constitue un pas fondamental dans la prise en charge thérapeutique des patients infectés par le VIH car il permet de réduire la morbidité et d'améliorer leur survie.

La stratégie de prophylaxie - dite primaire - représente évidemment la démarche optimale en pathologie infectieuse. Cependant, à l'heure où l'on serait tenté de croire que toutes les prophylaxies sont possibles, il est important de garder à l'esprit qu'une démarche prophylactique est bien différente de celle du traitement aigu d'une infection ou encore d'une démarche de prophylaxie secondaire visant à empêcher la survenue de récurrences.

Le nombre de patients potentiellement bénéficiaires d'une prophylaxie primaire est corrélé à la prévalence de l'infection considérée dans la population. Ainsi, plus la prévalence d'une infection opportuniste est élevée - comme c'est le cas par exemple de la pneumocystose (60 à 80 %) chez les patients ayant moins de 200 lymphocytes CD4⁺, plus les bénéficiaires potentiels de cette prophylaxie seront nombreux et plus faible sera le nombre de patients qui subiront " sans bénéfice " cette prophylaxie - de l'ordre de 20 à 30 % dans le cas de la pneumocystose.

Si, de surcroît, on agit par une même prophylaxie sur deux infections comme l'action du cotrimoxazole sur la pneumocystose et la toxoplasmose,

on augmente encore le nombre des patients qui sont potentiellement des bénéficiaires.

La nouvelle conception physiopathologique du sida incite à mettre en œuvre une thérapeutique simple traiter précocement pour inhiber la réplication dans les cellules ganglionnaires et détruire les virus relargués par les ganglions pour empêcher de nouvelles infections des cellules sanguines, ceci afin de préserver les réserves du système immunitaire. En l'absence de traitements ayant démontré une efficacité au long cours, cette approche reste cependant très théorique.

Les symptômes ou signes biologiques - charge virale et taux de lymphocytes CD4⁺ circulants - sont de plus en plus utilisés non plus comme des marqueurs de substitution, mais comme des marqueurs biologiques de la maladie. L'année 1995 a été riche en résultats concernant les études de charge virale plasmatique, non seulement au sein d'essais thérapeutiques mais aussi dans les études de " cohortes " ou suivi longitudinal de sujets séropositifs. La mesure de l'ARN viral plasmatique effectuée la première année de l'infection virale permet de démontrer la valeur prédictive d'une charge virale élevée pour une évolution rapide vers le sida (Mellors et coll., 1995). De plus, des résultats récemment rapportés, comparant l'évolution de l'ARN viral plasmatique chez des patients " progresseurs " (ayant une pente négative du nombre de lymphocytes CD4⁺) ont montré que le taux d'ARN viral plasmatique se maintenait élevé pendant plusieurs années tout en augmentant progressivement, alors qu'à l'opposé, chez les sujets " non progresseurs " (à niveau de lymphocytes CD4⁺ stable), ce taux restait à un niveau significativement plus faible et le plus souvent inférieur à 10 000 copies d'ARN/ml (Delamare et coll., 1995). Cette étude réalisée à partir d'échantillons collectés et conservés depuis plus de 5 ans confirme la très bonne fiabilité de ce marqueur et renforce l'idée de son intérêt pour une prise en charge individuelle des sujets séropositifs.

Dans le contexte de la transmission materno-foetale, des résultats de mesure de l'ARN plasmatique ont récemment été communiqués. Ils confirment le fait que la quantité de virus circulant est un des facteurs liés à la transmission virale de la mère à l'enfant, et que cette charge virale peut être réduite sous traitement antirétroviral, diminuant ainsi le risque de l'infection de l'enfant.

Par ailleurs, des résultats récents, obtenus au sein d'essais thérapeutiques associant notamment des bithérapies, ont montré une différence considérable de leur efficacité comparativement à celle des monothérapies. La diminution de l'ARN plasmatique peut être de 2 log, et il est facile d'imaginer pouvoir réduire encore plus le niveau de charge virale par la trithérapie.

La conjonction de ces deux événements récents que sont la mise à disposition de techniques de mesure de la charge virale associée à la mise en évidence d'associations antirétrovirales efficaces a considérablement

changé la vision prospective et modifié profondément les stratégies thérapeutiques de l'infection par le VIH.

La mesure quantitative de la charge virale constitue une étape importante dans la prise en charge de l'infection par le VIH. Elle devrait permettre d'évaluer facilement l'efficacité d'un produit ou celle d'une association, lors d'essais thérapeutiques courts, et autoriser une prescription fine de ces produits ou de leurs associations, en rendant possible la surveillance rapprochée de chaque patient. Déterminer le meilleur moment du début de traitement reste une des questions majeures, qui ne pourra sans doute se résoudre qu'après de longs et difficiles essais thérapeutiques.

En fonction du degré d'immunodépression sont débutées la ou les prophylaxies anti-infectieuses adéquates et sont recherchées les infections

- au-delà de $200 \text{ CD4}^+/\text{mm}^3$, le risque d'infection opportuniste est faible;
- la plupart des infections opportunistes ne surviennent qu'en deçà de $100 \text{ CD4}^+/\text{mm}^3$;
- certaines infections opportunistes (cytomegalovirus, mycobactéries atypiques) surviennent essentiellement lorsque les CD4^+ sont inférieurs à $50/\text{mm}^3$.

Ainsi apparaît-il fondamental dans une optique d'optimisation des stratégies de prophylaxie primaire de sélectionner au maximum les sujets à risque de développer cette infection.

BIBLIOGRAPHIE

BALTIMORE D. Lessons from people with non progressive HIV infection. *N Engl J Med* 1995, 332: 259-260

CAO Y, Ho DD, TODD J, KOKKA R, URDEA M, LIFSON JD, PIATAK M, CHEN S, HAHN BH, SAAG JD, SHAW GM. Clinical évaluation of branched DNA signal amplification for quantifying HIV type I in human plasma. *AIDS Research and Human Retroviruses* 1995, 11: 253-361

CAO Y, QIN L, ZHANG L, SAFRIT J, Ho DD. Virologie and immunologie characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1995,332: 201208

DELAMARE C, CHAL ML, DEVEAU C, BURGARD M, RAMIREZ D, CARRÉ N, Rouzloux C. Five Yeats évolution of plasma HIV-1 measured by 3 methodologies for patients with diffèrent progression. RICAI, 1995, Paris.

FURTADO MR, KINGSLEY LA, WOUNSKY SM. Changes in the viral mRNA expression pattern correlate with a rapid rate of CD4^+ T-cell number décline in human immuno" deficiency virus type I-infected individuals. *J Virol* 1995,69: 2092-2100

HO DD, NEUMANN AU, PERELSON AS, CHEN W, LEONARD JM, MARKOWITZ M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1-infection. *Nature* 1995, 373: 123-126

- LAFEUIULADE A, TAMALET C, PELUEGRINO P, DE MICCO P, VIGNOLI C, QUILICHINI R. Correlation between surrogate markers, viral load, and disease progression in HIV infection. *AIDS* 1994, 7: 1028-1033
- LINEBERGER DW, KESSLER JA, WATERBURY JA, BYRNES VW, MASSARI F, STASEWSKI S, EMINI E. Turnover of circulating virion RNA and of cell-associated viral DNA reflects active viral replication in human immunodeficiency virus type 1-infected individuals. *J Virol* 1995, 69: 2637-2639
- MCCUNE JM. Viral latency in HIV disease. *Cell* 1995, 82: 183-188
- MELLORS JW, KINGSLEY LA, RINALDO CR, TODD JA, HOO BS, KOKKA RP, GUPTA R. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 1995, 122: 573-579
- MUNOZ A, KIRBYAJ J, HE YD, MARGOLICK JB, VISSCHER BR, RINAUDO CR, KASLO RA, PHAIRJP. Long-term survivors with HIV-1 infection: incubation period and longitudinal patterns of CD4⁺ lymphocytes. *J Acquir Immun Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995, 8: 496-505
- NIGHTINGALE SD. CD4 counts as surrogate markers for progression to AIDS. *Ann Intern Med*, 1994, 120:87
- PANTALEO G, MENZO S, VACCAREZA M, GRAZIOSE C, COHEN OJ, DEMAREST JF, MONTEFIORI D, ORENSTEIN JM, FOX C, SCHRAGER LK, MARGOUCK JB, BUCHBINDER S, GIORGI JV, FAUCI AS. Studies in subjects with long-term non progressive human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995, 332: 209-216
- PANTALEO G, FAUCI AS. Tracking HIV during disease progression. *Cur Op Immunol* 1994, 6: 600-604
- PIATAK M, SAAG MS, YANG LC, CLARK SJ, KAPPES JC, LUK KC, HAHN BH, SHAW GM, LIFSON JD. High levels of HIV-1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. *Science* 1993, 259: 1749
- WEI X, GHOSH SK, TAYLOR ME, JOHNSON VA, EMINI EA, DEUTSCH P, LIFSON JD, BONHOEFFER S, NOWAK G, HAHN BH, et coll. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995, 373: 117-122