



médicine/sciences 1996 ; 12 : 1051-3

SIDA : INCERTITUDE OU DÉTERMINISME

Patrice André
Vincent Lotteau

Notre connaissance au fil des années de l'infection par le virus de l'immuno-déficience acquise (VIH) nous a menés à percevoir l'évolution de l'infection vers le SIDA d'abord comme rare, puis comme inéluctable mais avec des délais variables. Maintenant, le délai entre la primo-infection et le SIDA est statistiquement connu mais, pour une personne donnée, la durée de la latence apparaît encore bien imprécise. On peut, cependant, se demander s'il est possible de dégager les tendances évolutives de l'infection pour chaque individu. Répondre affirmativement reviendrait à dire qu'un nombre limité de conditions majeures intervient dans le devenir de l'infection selon une logique déterministe. Dans le cas contraire, le nombre des paramètres, leur chronologie et leurs influences mutuelles rendraient le pronostic incertain. L'entrée du virus dans l'organisme est rapidement suivie d'une période de réplication virale intense avec virémie élevée, parfois accompagnée des signes cliniques de primo-infection. C'est dans les lymphocytes T CD4⁺ des ganglions lymphatiques que la réplication virale est la plus intense. Elle s'accompagne d'une atteinte des cellules dendritiques folliculaires présentatrices des antigènes et d'une destruction progressive des follicules [1]. La virémie diminue ensuite

simultanément à l'apparition d'une réponse cytotoxique [2]. L'infection entre alors dans une deuxième phase, dite de « latence clinique », sans déficit immunitaire majeur entraînant de conséquences pathologiques et avec une relative stabilité du nombre de lymphocytes T CD4⁺. En fait, pendant cette période, la réplication virale reste active mais atteint un état d'équilibre dans lequel la virémie est stabilisée à un niveau généralement plus faible que pendant la primo-infection, en moyenne 10⁴ molécules d'ARN viral par ml de plasma. Le niveau de la virémie résulte d'un équilibre entre la clairance des virions, cV (où c est la constante de clairance et V la concentration plasmatique de virus) et le nombre de virus produits, NδT* (où N est le nombre de virus produits par cellule infectée, δ la constante de perte de cellules infectées et T* le nombre de cellules infectées produisant des virus). Les demi-vies plasmatiques des virus et des cellules infectées déduites de c et de δ ne varient pas de façon significative d'un malade à un autre et ne semblent donc pas responsables des différents niveaux de virémie observés. Le terme variable de cet équilibre reste le nombre de cellules productrices de virus. Celui-ci est limité par l'effet cytopathogène viral et par la réponse immune cytotoxique qui détruit en moyenne 2 × 10⁹ cellules par jour, compensée

ADRESSE

Inserm U. 391, avenue du Professeur-Léon-Bernard, 35043 Rennes Cedex, France.

TIRÉS À PART

V. Lotteau.

pendant la phase d'équilibre par une production équivalente de cellules T CD4⁺. En résumé, la mesure de la virémie apprécie la production virale et, par voie de conséquence, le nombre de cellules infectées (*m/s n° 6-7, vol. 12, p. 820*) [3-6].

Après une période de latence clinique plus ou moins longue, on observe une rupture de cet équilibre avec une augmentation de la virémie, une diminution du nombre des lymphocytes T CD4⁺ et l'apparition d'une immunodéficience clinique qui définissent l'entrée dans la maladie et la troisième phase de l'infection. La durée de la phase de latence clinique peut être estimée dès que la virémie se stabilise, soit quelques semaines après la primo-infection. En effet, pour une virémie basse, moins de 4 500 molécules d'ARN viral par ml de plasma, le risque de développer le SIDA dans les 5 ans est de 8 % ; pour une virémie supérieure à 36 000 molécules d'ARN par ml, le risque monte à plus de 62 % avec des risques intermédiaires pour des virémies moyennes (*m/s n° 8-9, vol. 12, p. 978*) [7]. Il existe donc une corrélation entre la vitesse d'évolution vers la maladie et le niveau de la virémie. Ainsi, dès le début de l'infection, la vitesse d'évolution vers la maladie paraît définie par des événements précoces qui déterminent le nombre global de cellules infectées et la virémie. La mesure de la virémie prend donc une bonne valeur prédictive précoce et, pour une personne donnée, il devient possible de prévoir son évolution. Les mécanismes de l'histoire naturelle de l'infection entrent donc vraisemblablement dans une logique déterministe. Le facteur initial qui apparaît crucial pour le devenir de l'infection peut être un état particulier de l'hôte, le rendant résistant à l'infection ou lui permettant de développer rapidement une réponse cytotoxique efficace. Alternativement, ou de façon complémentaire, des propriétés spécifiques de la quasi-espèce infectante sont susceptibles de modifier les premières étapes de l'infection.

Il a été suggéré, par des modèles mathématiques, que le taux de répllication du virus et, par conséquent, sa variabilité antigénique, favorisent

l'échappement du virus à la réponse immunitaire cytotoxique [8]. Au contraire, l'analyse des quasi-espèces du VIH-1 (ayant des tropismes cellulaires et des phénotypes de virulence similaires) des malades montre que la variabilité antigénique du virus peut être maximale chez les patients non évolutifs. La réponse cytotoxique anti-VIH-1 est quantitativement plus importante chez ces mêmes patients que chez les malades évoluant rapidement [9]. Cela indique que la virulence du VIH-1 ne réside pas essentiellement dans ses capacités de répllication et de mutation. En revanche, la réponse immunitaire cytotoxique anti-VIH-1 apparaît comme le mécanisme de contrôle de la virémie. La variabilité antigénique observée chez les sujets non évolutifs serait secondaire à l'évolution darwinienne des virus sélectionnant des variations dans les motifs peptidiques reconnus par les cellules cytotoxiques.

Les souches virales VIH-1 ont toutes la propriété de se multiplier dans les lymphocytes T CD4⁺ primaires mais se différencient par leur capacité de se multiplier dans les monocytes/macrophages ou dans les lignées T CD4⁺ immortalisées. La plupart des souches de laboratoire se multiplie dans les lignées T CD4⁺ en réalisant des syncytiums et sont définies comme ayant un tropisme T. A l'inverse, d'autres isolats poussent dans les macrophages, mais pas dans les lignées immortalisées T CD4⁺, et sont définies comme ayant un tropisme M. Enfin, certaines souches ont un tropisme double, M et T. La majorité des isolats cliniques obtenus au début de l'infection présente un tropisme M. Au cours de l'infection, chez beaucoup de malades, le phénotype viral change et passe d'un tropisme M à un tropisme double M et T ou à un tropisme T. Le changement de phénotype entraînerait la diminution du nombre de lymphocytes T CD4⁺ et l'entrée dans la maladie [10].

C'est la protéine gp120, et plus particulièrement sa boucle V3, qui définit le tropisme viral en s'associant à différents co-récepteurs présents conjointement avec le récepteur principal CD4 sur certains types cellulaires (*m/s n° 8-9, vol. 12, p. 975*).

Ces co-récepteurs font partie de la superfamille des récepteurs à sept passages transmembranaires et couplés aux protéines G. Les souches virales avec un tropisme M réagissent principalement avec le récepteur CC-CKR-5 des chimiokines RANTES, MIP-1 α et MIP-1 β , et de façon moindre avec le récepteur CC-CKR-3. Les souches avec un tropisme T reconnaissent un autre récepteur (fusine) de cette famille dont les ligands naturels sont inconnus. Les isolats à double tropisme peuvent reconnaître les deux récepteurs (*m/s n° 8-9, vol. 12, p. 975*) [11-15]. L'interaction entre gp 120 et les co-récepteurs est une étape indispensable à la pénétration du virion dans la cellule et un défaut d'interaction entre gp120 et CC-CKR-5 semble entraîner une protection contre l'infection. C'est ce que suggère le cas de deux personnes d'un groupe de 25 qui est resté indemne d'infection malgré de nombreux contacts à risque avec des sujets infectés par le VIH-1. *In vitro*, les lymphocytes T CD4⁺ de ces deux personnes ne sont infectables que par des doses très importantes de virus à tropisme M alors qu'ils restent infectables avec des doses standards de virus à tropisme T. Ces deux sujets sont homozygotes pour un allèle de CC-CKR-5 dont le produit n'est pas présent à la surface des cellules [16]. Cette observation est particulièrement intéressante car elle suggère que l'indisponibilité du co-récepteur CC-CKR-5 est un facteur de résistance à l'infection. Des taux élevés de chimiokines RANTES et MIP-1 α ou β pourraient ainsi assurer une relative résistance à l'infection en limitant la disponibilité du co-récepteur pour le virus (*m/s n° 8-9, vol. 12, p. 975*).

L'état actuel des connaissances de l'histoire naturelle de l'infection par le VIH incite donc à penser que l'évolution vers la maladie peut être prédite très rapidement et qu'elle s'inscrit dans une logique déterministe. L'immunité naturelle liée au défaut génétique du co-récepteur est rarement observée mais procure une explication simple du déterminisme de l'infection (*m/s n° 8-9, vol. 12, p. 975*) [17]. En revanche, pour la majorité des personnes infectées, il

existe une autre logique déterministe dont le mécanisme est encore hypothétique. Le tropisme des virus infectants peut jouer le rôle déterminant en influant sur le nombre ou la proportion des cellules de type macrophagique infectées. En effet, pour être productive, l'infection par le VIH-1 doit être réalisée par une souche à tropisme M ou à tropisme double. Il est vraisemblable que c'est en s'exprimant dans les macrophages, les cellules de Langerhans ou les cellules dendritiques que les facteurs viraux de virulence peuvent maintenir une virémie élevée en freinant le développement de la réponse cytotoxique antivirale. Parmi les facteurs viraux de virulence, Nef, protéine non structurale du virus, est celle qui est connue pour avoir un effet négatif sur le développement de la réponse immunitaire *in vivo* chez le macaque infecté par le SIV [18]. Aussi bien chez l'homme que chez le singe, l'expression du gène *nef* est nécessaire à la progression de l'infection vers la maladie [19]. C'est dans les cellules professionnelles de la présentation des antigènes que Nef est susceptible de modifier le déclenchement de la réponse immunitaire en interférant avec la présentation des antigènes ou le recrutement des lymphocytes.

En conclusion, et sans tomber dans un travers simpliste, on peut penser que le déterminisme de l'infection dépend d'un nombre limité de facteurs initiaux dont l'identification est un objectif d'autant plus raisonnable que le nombre en est réduit. Chacun de ces facteurs essentiels à l'infection offrira sans doute une cible thérapeutique. C'est d'ailleurs bien ce à quoi nous assistons après la découverte des co-récepteurs du VIH et de leur rôle dans le tropisme viral ■

RÉFÉRENCES

- Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF, Butni L, Montroni M, Fox CH, Orenstein JM, Kotler DP, Fauci AS. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 1993 ; 362 : 355-8.
- Walker BD, Flexner C, Birch LK, Fisher L, Paradis TJ, Aldovini A, Young R, Moss B, Schooley RT. Long term culture and fine specificity of human cytotoxic T-lymphocyte clones reactive with human immunodeficiency virus type 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 9514-8.
- 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 : 123-6.
- Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, Deutsch P, Lifson JD, Bonhoeffer S, Nowak MA, Hahn BH. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995 ; 373 : 117-22.
- Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics *in vivo*: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* 1996 ; 271 : 1582-6.
- Ho DD. Viral counts count in HIV infection. *Science* 1996 ; 274 : 1124-5.
- Mellors JW, Rinaldo CR, Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 1996 ; 272 : 1167-70.
- Nowak MA. Antigenic diversity thresholds and the development of AIDS. *Science* 1991 ; 254 : 963-9.
- Wolinsky SM, Korber BTM, Neumann AU, Daniels M, Kunstman KJ, Whetsell AJ, Furtado MR, Cao Y, Ho DD, Safrin JT, Koup RA. Adaptive evolution of human immunodeficiency virus-type 1 during the natural course of infection. *Science* 1996 ; 272 : 537-42.
- Miedema F, Meyaard L, Koot M, Klein MR, Toos MTL, Groenink M, Fouchier RAM, Van't Wout AB, Tersmette M, Schellekens PTA, Schuitemaker H. Changing virus-host interactions in the course of HIV-1 infection. *Immunol Rev* 1994 ; 140 : 35-72.
- Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry co-factor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science* 1996 ; 872-7.
- Dragic T, Litvin V, Allaway GP, Martin SR, Huang Y, Nagashima KA, Cayanan C, Maddon PJ, Koup RA, Moore JP, Paxton WA. HIV-1 entry into CD4⁺ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* 1996 ; 381 : 667-73.
- Deng H, Liu R, Ellmer W, Choe S, Unutmaz D, Burkhart M, Di Marzio P, Marmon S, Sutton RE, Hill CM, Davis CB, Peiper SC, Schall TJ, Littman DR, Landau NR. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature* 1996 ; 381 : 661-6.
- Choe H, Farzan M, Sun Y, Sullivan N, Rolins B, Ponath PD, Wu L, Mackay CR, LaRosa G, Newman W, Gerard N, Sodroski J. The β -chemokine receptors CCR3 and CCR5 facilitate infection by primary HIV-1 isolates. *Cell* 1996 ; 85 : 1135-48.
- Doranz BJ, Rucker J, Yi Y, Smyth RJ, Parmentier M, Collman RG, Doms RW. A dual-tropic HIV-1 isolate that uses fusin and the β -chemokine receptors CKR5, CKR3 and CKR2b as fusion receptors. *Cell* 1996 ; 85 : 1149-58.
- Liu R, Paxton WA, Choe S, Ceradini D, Martin SR, Horuk R, Mac Donald ME, Stuhlmann H, Koup RA, Landau NR. Homozygous defect in HIV-1 co-receptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996 ; 86 : 367-77.
- Samson M, Libert F, Doranz BJ, Rucker J, Liesnard C, Farber CM, Saragosti S, Lapoumeroulie C, Cogniaux J, Forceille C, Muyl-dermans G, Verhofstede C, Burtonboy G, Georges M, Imai T, Rana S, Yi Y, Smyth RJ, Collman RG, Doms RW, Vassart G, Parmentier M. Resistance to HIV-1 infection of Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR5 chemokine receptor gene. *Nature* 1996 ; 382 : 722-5.
- Kestler HW III, Ringler DJ, Mori K, Panicali DL, Sehgal PK, Daniel MD, Desrosiers RC. Importance of the *nef* gene for maintenance of high virus loads and for development of AIDS. *Cell* 1991 ; 65 : 651-62.
- Kirchhoff F, Greenough TC, Brettler DB, Sullivan JL, Desrosiers RC. Brief report: absence of intact *nef* sequences in a long-term survivor with nonprogressive HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 228-32.

Conférences de l'enseignement de sexologie de l'hôpital Paris Necker École Française de Sexologie

- Mardi 5 novembre 1996 à 20 h 30 : *Conduites sexuelles et culture*
- Mardi 26 novembre 1996 à 20 h 30 : *La sexualité de l'enfant*
- Mardi 17 décembre 1996 à 20 h 30 : *La sexualité de l'adolescent*

Ces conférences se tiendront au Petit Amphithéâtre d'Urologie - 2^e sous-sol, Hôpital Necker, 161, rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

Pour tous renseignements et inscriptions, s'adresser à :
Madame Claire Gellman-Barroux, École Française de Sexologie, 3, rue Copernic, 75116 Paris, France.
Tél. : (1) 47.27.96.67 - Fax : (1) 47.04.40.54