



médecine/sciences 1995 ; 12 : 978-9

La mesure de la charge virale en VIH-1 permet d'affiner le pronostic de la maladie

L'apparition de nouveaux médicaments anti-VIH a donné une impulsion considérable à l'étude de l'histoire naturelle de l'infection par le VIH et permet d'espérer une meilleure maîtrise du cours de la progression vers le SIDA. *médecine/sciences* rapportait récemment l'étude par l'équipe de Ho (New York, NY, USA) de la dynamique *in vivo* du VIH (*m/s* n° 6/7, vol. 12, p. 820) [1] : un point important ressortait : la vitesse de clairance plasmatique du VIH et la durée de vie des cellules T infectées sont très voisines chez les différents malades, indépendamment de la charge virale. On conçoit donc que la mesure de la charge virale soit très informative sur la quantité de cellules infectées produisant le virus et sur la quantité moyenne de virus que produit chacune d'entre elles ; la seule mesure de la charge virale permet d'avoir une vue cinétique de la production de virus qui, à son tour, permet de déduire la vitesse de destruction des lymphocytes T CD4 et de prédire grossièrement le déroulement de la maladie.

Importance du niveau de la charge virale lors de la stabilisation après séroconversion

Les malades aux stades avancés du SIDA ont des charges virales élevées dans le sang mais, avant que le système immunitaire ne soit submergé, existe un état stable dans lequel la charge virale reste constante, du fait

de l'équilibre entre la production du virus et la destruction des cellules infectées. Cet équilibre est réalisé pour des niveaux de concentration virale différents selon les malades. Le temps moyen entre contamination et développement d'un SIDA est voisin de 10 ans dans nos pays ; mais on sait qu'environ 20 % des sujets contaminés progressent vers le SIDA en moins de 5 ans, alors que 10 % à 12 % demeurent asymptomatiques pendant plus de 20 ans [2]. Une équipe de Pittsburgh, qui a suivi tous les sujets infectés par le VIH enrôlés à Pittsburgh dans une étude multicentrique par cohortes depuis 1984 (209 malades), a établi une corrélation entre charge virale après séroconversion et pronostic [3]. Comme il est montré sur la *figure 1*, parmi les des sujets infectés qui ont développé un SIDA 5 ans après infection, 8 % avaient une charge virale inférieure à 4 350 copies par ml de plasma alors que, chez 62 % de ces malades ayant progressé vite dans la maladie, la charge virale était supérieure à 36 270. En d'autres termes, 92 % des sujets ayant, après séroconversion, une faible charge virale étaient indemnes de SIDA après 5 ans, alors que seuls 38 % l'étaient parmi ceux qui avaient une forte charge virale.

Valeur prédictive du compte de lymphocytes CD4⁺

Contrairement à l'idée largement répandue jusqu'à présent, le nombre

absolu des lymphocytes CD4⁺ est de faible valeur pronostique, même si elle est corrélée de manière significative à la charge virale. La *figure 2*

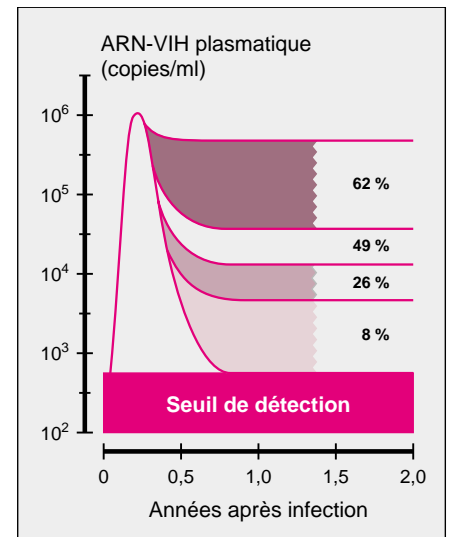


Figure 1. **Déroulement de l'infection par VIH-1.** Les pourcentages indiqués sont ceux des sujets ayant développé le SIDA, cinq ans après la primo-infection : 8 % de ceux dont la charge virale, stabilisée après séroconversion, est inférieure à 4 350 copies par ml, 26 % de ceux dont la charge virale est comprise entre 4 350 et 13 000, 49 % pour une charge virale comprise entre 13 000 et 36 000 et 62 % au-delà. L'étude est tirée de l'analyse d'une cohorte de 209 sujets séropositifs suivis pendant 10 ans. (D'après [3].)

représente les courbes de survie de malades ayant un compte de CD4⁺ identique mais des charges virales différentes : les sujets ayant le compte de CD4 le plus élevé (figure 1A) restent indemnes plus longtemps

que ceux dont le compte de CD4⁺ est bas (figure 1B) mais, à l'intérieur de ces groupes, on voit que les courbes de survie s'écartent rapidement selon la valeur de la charge virale ; à compte de lymphocytes CD4⁺ égal, les sujets ayant une plus forte charge virale décèdent beaucoup plus tôt que ceux dont la charge virale est faible.

re à 4 000 copies par ml sont encore en vie.

Ces résultats font s'interroger sur l'avenir des malades traités actuellement par des médicaments efficaces qui diminuent la virémie de façon considérable, en particulier lorsque sont associés une antiprotéase à deux antiviraux du type AZT. Quatre-vingt-cinq pour cent des sujets traités ont une virémie indétectable après 24 semaines de traitement [4]. Une telle diminution de la virémie fait attendre un bénéfice clinique mais on n'a pas actuellement de recul suffisant pour définir le seuil de charge virale à partir duquel on puisse espérer que la maladie ne progresse pas.

David Ho [4] rapporte une analogie faite par un rétrovirologiste de renom : « Le développement du SIDA ressemble à une catastrophe ferroviaire annoncée : la charge virale représente la vitesse du train, le nombre de cellules CD4⁺ marque la distance du lieu de la catastrophe ; on sait aujourd'hui ralentir le train mais il nous reste à découvrir le moyen de l'arrêter et de lui faire faire marche arrière » ■

Courbe pronostique de survie

Le suivi périodique de la cohorte de malades de Pittsburgh a permis de définir précisément la charge virale stable après séroconversion. Il arrive que cette stabilisation ne survienne qu'après 12 à 24 mois, ce qui confère tout son intérêt à un suivi périodique dans les premières années après la primo-infection. La figure 3 décrit les courbes de survie de Kaplan-Meier pour quatre valeurs de charge virale. La durée moyenne de survie des sujets ayant une charge virale supérieure à 28 700 copies par ml n'est que de 2,5 ans, alors qu'après 10 ans (durée du suivi de la cohorte) plus de 60 % des séropositifs ayant une charge virale inférieure

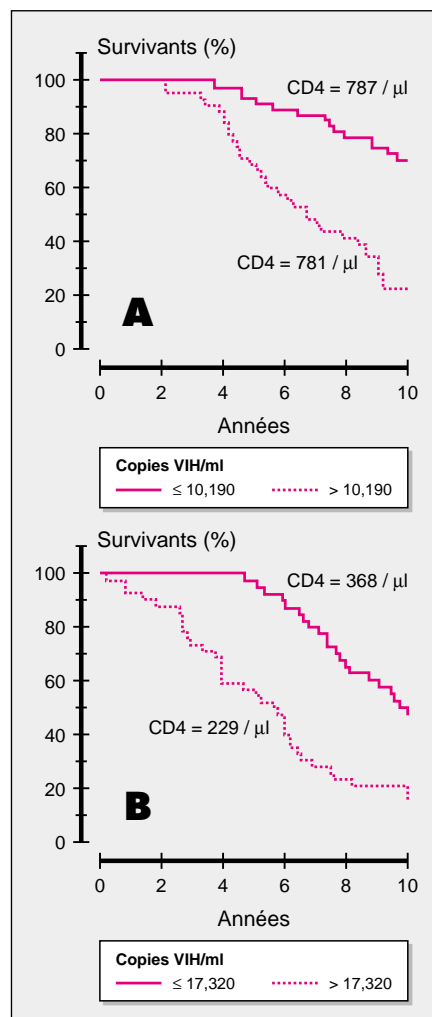


Figure 2. **Indépendance du pronostic vis-à-vis du compte de cellules CD4⁺ lorsque la charge virale est différente.** A. À même quantité élevée de CD4⁺, la survie des sujets dont la charge virale est faible (< 10 000) est supérieure à 70 % au bout de 10 ans alors qu'elle n'est que de 25 % pour les sujets à forte charge virale. B. Une différence de survie avec la charge virale est observée de manière comparable lorsque la quantité de CD4⁺ est faible. On peut noter que la survie est meilleure chez les sujets dont le nombre de cellules CD4 est plus élevé.

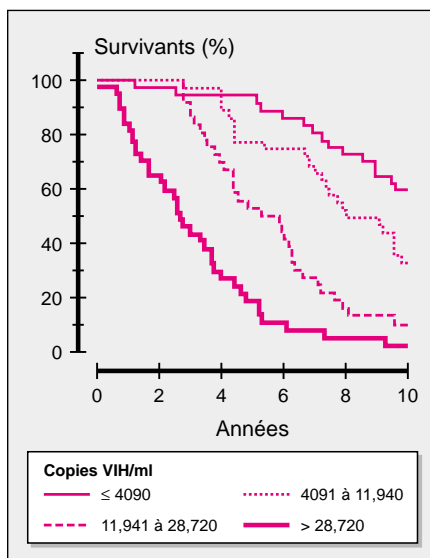


Figure 3. **Courbe de survie ne prenant en compte que la valeur de la charge virale stabilisée après séroconversion.** Pour les charges virales les plus élevées, la survie moyenne n'excède pas 2,5 ans, alors que pour la charge virale la plus faible, 65 % des sujets sont encore vivants au bout de 10 ans.

RÉFÉRENCES

1. 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.
2. Munoz A, Kirby AJ, He YD, Margolick JB, Visscher BR, Rinaldo CR, Kaslow RA, Phair JP. Long-term survivors with HIV-1 infection : incubation period and longitudinal patterns of CD4⁺ lymphocytes. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviro* 1995 ; 8 : 496-505.
3. Mellors JW, Rinaldo Jr 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.
4. Ho DD. Viral counts in HIV infection. *Science* 1996 ; 272 : 1124-5.