

Sujets asymptomatiques à long terme et non progressseurs

Brigitte Autran

laboratoire central d'immunologie cellulaire et tissulaire Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière (Paris)

Fabienne Hadida

URA CNRS 625, hôpital de la Pitié-Salpêtrière

La conférence a largement illustré l'intérêt que porte la communauté scientifique à l'étude des sujets asymptomatiques ou non progressseurs à long terme (ALT ou NP-LT) de l'infection par le VIH, puisque environ soixante communications y étaient consacrées. Leur multiplicité et le nombre de cohortes ou séries de malades étudiées illustraient également la très grande hétérogénéité du concept de NP-LT, dont il n'existe pas encore de définition stricte et universellement utilisée par la communauté scientifique.

En effet, si certains travaux étaient réellement consacrés aux sujets cliniquement asymptomatiques, sans traitement et à taux de CD4 normal pendant plus de huit à dix ans (notion d'ALT proprement dite), la majorité de ces études portaient sur des groupes de patients stables mais différents, traités ou non, symptomatiques ou pas, et à taux de CD4 variant entre 500 et 200/mm³ (non-progressseurs), voire < 100/mm³ (long term AIDS-survivors). Les conclusions quant aux paramètres liés à la non-progression ainsi que la fréquence de survenue de ces états stables diffèrent bien évidemment selon les définitions retenues. Il faut noter que la cohorte française

ALT (152 participants) présentée dans trois communications s'insère dans une définition stricte : infection depuis plus de huit ans, absence de traitement, $CD4 > 600/mm^3$ de façon continue au cours des cinq dernières années.

Une quinzaine d'études épidémiologiques étaient présentées, rapportant les données actualisées de cohortes telles que la City Clinic Cohort de San Francisco (SFCC) (1), montrant une fréquence de 5 % de NP plus de dix ans après la séroconversion. Sur les 597 participants de cette cohorte séro-incidente, 50 % avaient développé un sida, 7 % avaient un taux de $CD4 < 200/mm^3$, 14 % entre 200 et $500/mm^3$, et 2 % sont décédés du sida dix ans après l'infection. Les NP-LT sont ainsi définis dans cette cohorte sur les critères suivants : infection asymptomatique depuis plus de dix ans, avec un taux de $CD4 > 500/mm^3$ de façon continue. Les probabilités cumulées de rester NP-LT sont alors de 76 % à 12 ans, de 49 % à 14 ans et de 29 % à 16 ans.

La cohorte de Nairobi (2) regroupe 30 NP-LT sur 198 femmes (survie > 7 ans, taux de $CD4 > 500/mm^3$) qui diffèrent des 118 long term survivors (LTS) (survie > 7 ans, taux de $CD4 < 500/mm^3$) de cette même cohorte par l'âge, plus jeune, et l'exposition plus importante à des pratiques sexuelles à haut risque, ainsi que par certains critères immunologiques.

La cohorte tricontinentale "SeroConverters", suivie plus de sept ans et regroupant 285 sujets, rassemblée par Coutinho, montre des fréquences de NP allant de 1 %, selon les critères les plus stricts ($CD4 > 500/mm^3$, perte des $CD4$ inférieure à 5 $CD4/ans$, sans traitement antirétroviral), à 17 % sur la seule notion de la dernière numération $CD4 > 500/mm^3$ plus de dix ans après la contamination.

La cohorte écossaise (3) compte une fréquence > 5 % de NP-LT, avec $CD4 > 500/mm^3$ à dix ans sur les 950 suivis.

Entre 1 et 5 % de non-progressseurs

Dans l'ensemble, ces cohortes (comme la cohorte Française ALT) concluent à l'hétérogénéité importante des NP-LT, même à l'intérieur des définitions précisées ci-dessus. Les définitions les plus fiables des NP-LT sont celles qui reposent sur la pente des $CD4$, ce qui implique des fréquences de 1 %

à 5 % de NP-LT. Avec le recul du temps, la fréquence de NP diminue selon toutes les définitions, avec une stabilité plus grande pour les définitions incluant la pente des CD4.

Les paramètres virologiques de ces NP-LT ont été rapportés dans une vingtaine de communications. Selon la SFCC (4), les NP-LT ont rarement des cultures virales positives, et leur charge virale est fréquemment inférieure à 10 000 copies/ml. Selon la cohorte multicentrique des hémophiles centralisée au NIH et regroupant 190 sujets, cinq sujets sur neuf ayant une charge virale très basse (< 200 copies/ml) ont un statut NP-LT, contre dix parmi les 179 ayant une charge virale > 200 copies/ml. Cette très faible charge virale, en dessous des seuils actuels de détection, définit ainsi un paramètre de forte probabilité de non-progression. Dans cette même cohorte, le virus n'était jamais de type SI et la fréquence de PBMC infectés des NP-LT était très inférieure à celle observée chez les progressseurs. Ces derniers points semblent constants dans toutes les cohortes, qu'il s'agisse de la cohorte italienne (5) ou ALT française (6) ; cependant, les charges virales plasmatiques y sont généralement basses mais plus dispersées.

La recherche de virus défectifs

La variabilité des souches virales des NP-LT semble peu différente de celle observée chez les progressseurs, comme le montre la cohorte française (7), mais il existerait une relation entre la diversité des séquences de l'enveloppe du virus et le déclin ultérieur des CD4 (8). Les virus défectifs ont également été recherchés : la moindre virulence des souches isolées chez les NP-LT pourrait être liée à des défauts des sucres (9) présents dans l'enveloppe ou, dans le cas de la cohorte des patients NP-LT contaminés par un unique donneur à Sydney, à des délétions de longueur variable dans la séquence du gène Nef et des mutations du LTR, viral qui pourraient être à l'origine de la moindre pathogénicité de cette souche virale (10). De la même façon, des délétions multiples du génome ont été retrouvées dans un groupe de dix non-progressseurs étudiés à Marseille (11).

Enfin, certaines caractéristiques immunologiques des NP-LT ont été rapportées : les fonctions des cellules CD4 sont normales dans la cohorte de Sydney (12), tandis que les lymphocytes CD4 sont significativement moins activés que

ceux des progressseurs (13). Ces données sont confirmées dans la cohorte française, où les fonctions CD4 spécifiques du VIH sont conservées chez les NP-LT, contrastant avec la perte de réactivité spécifique des lymphocytes auxiliaires CD4 aux antigènes du VIH chez les progressseurs (14). A l'inverse, les réponses des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) anti-VIH sont moins fréquemment détectées chez les individus à virémie cellulaire très basse, confirmant les données de l'UCLA, alors que les études de la SFCC montrent que certains NP-LT ont une activité CTL importante associée à une charge virale faible (15). Les résultats de la cohorte d'Amsterdam (16) ne rapportent pas d'effet protecteur des CTL contre la progression vers le sida. Ainsi, l'activité CTL ne semble pas capable à elle seule de protéger contre la progression. La capacité des cellules CD8 à produire des chémokines a également été étudiée : MIP-1a semble produite en quantité plus importante chez les NP-LT étudiés à Rome (17), mais des effets contradictoires ont été rapportés par G. Poli, rappelant la capacité d'une autre chémokine, MCP-1, à amplifier la réplication du VIH (18). Enfin, les caractéristiques génétiques de l'hôte ont été abondamment analysées par le groupe de Kaslow (19) sur la MACS, où un "score" HLA peut être déterminé sur l'association de certains allèles "protecteurs" et la stabilité des CD4. Une cohorte anglaise (20) a recruté 168 NP-LT et montré que les allèles B27 et Cw*0627 sont associés à un retard dans la progression ; l'allèle B*4901 étant associé à une progression rapide. De même, la cohorte française ALT (21) et la cohorte de Sydney (22) retrouvent l'association entre HLA-B27, -A3, -DR1 et absence de progression, confirmant l'existence d'un statut génétique particulier chez les non-progressseurs à long terme. Il faut noter qu'aucune donnée génétique n'était encore disponible à cette conférence sur la génétique des corécepteurs du VIH.

Importante hétérogénéité

A l'inverse de ces facteurs génétiques, qu'ils proviennent de l'hôte ou du virus, diverses équipes ont étudié les caractéristiques socio-psychologiques des non-progressseurs, les résultats préliminaires suggérant le faible impact de ces facteurs (23). De même, aucun facteur de risque (homosexualité, usage de drogue, transfusion, hémophilie) ne semble prédisposer à l'absence de progression (24). Cette absence de progression est également retrouvée chez 37 %

des enfants qui survivent à quinze ans sans sida (25), ou chez 25 % des enfants de plus de huit ans (26), seuls 5 % restant totalement asymptomatiques avec CD4 normaux dans la cohorte de Puerto Rico (27).

Ainsi, quelques points remarquables émergent de cette conférence et concernent l'importante hétérogénéité de ce groupe de non-progressseurs, comme l'illustre bien la cohorte française, où un tiers des ALT recrutés en 1994-95 avaient progressé entre l'inclusion et le prélèvement, définissant un groupe de LT-P (progressseurs à long terme) (28). Cette hétérogénéité sous-tend les difficultés de la définition épidémiologique, immunologique ou clinique de ce groupe. Les données de la cohorte française ALT permettent néanmoins de caractériser ce statut NP-LT par un faible taux de réplication virale, une moindre activation du système immunitaire, une conservation des fonctions auxiliaires CD4 spécifiques du VIH, sans que le rôle protecteur des fonctions CTL n'apparaisse clairement. Néanmoins, alors qu'aucun de ces éléments ne suggère l'existence d'une solution de continuité entre progressseurs et non-progressseurs, il semble bien que des caractéristiques génétiques, tant du virus que de l'hôte, se détachent et pourraient constituer un ensemble de facteurs prédisposant à l'absence de progression de l'infection chez un nombre très restreint d'individus, bien inférieur sans doute à 5 % de la population infectée.

Références :

1. S. Buchbinder et al., « Long-term non-progression in the San Francisco city clinic cohort », TuC 553.
2. J. Kimani et al., « Correlates of long-term survival and immunologic non progression among HIV-1 infected sex workers in Nairobi », MoB 1260.
3. P. Rochette et al., « Evaluation of problems presented by young gay men who go clubbing encountered during a prevention project: identité positive », WeC 3479.
4. S. Buchbinder et al., op. cit.
5. F. Dianzani et al., « Virological parameters in a HIV infected long term non progressors cohort », WeC 3467.

6. D. Candotti et al., « Virological studies on the french cohort of HIV-1 infected long term non progressors », WeC 3464.
7. G. Sanchez et al., « Populations of defective HIV-1 genomes in PBMC cells infected in vivo », TuA 513.
8. R. Markham et al., « HIV-1 sequence variation as a predictor of CD4 T cell decline », TuB 315.
9. K. Grovit-Ferbas et al., « HIV-1 envelope as a correlate of delayed progression to AIDS », TuA 2014.
10. A. Solomon et al., « Genomic defects in attenuated HIV-1 from the Sidney bloodbank long-term non-progressors », MoA 1033.
11. G. Sanchez et al., op. cit.
12. W. Dyer et al., « Lymphoproliferative immune function in long-term survivors of transfusion acquired HIV infection », WeA 3051.
13. D. Zella et al., « Different responsiveness to in vitro IL-2 stimulation of CD4+ Tcells from asymptomatic HIV-1 seropositive progressor and non progressor subjects », TuA 2046.
14. F. Hadida et al., « Immunological studies on the french cohort of 70 HIV-1 infected long-term non-progressors (LTNP) », MoA 393.
15. S. Buchbinder et al., op. cit.
16. M. R. Klein et al., « Kinetics of HIV-1 specific CTL during the clinical course of HIV-1 infection: further evidence for a general collapse of cellular immunity », TuA 281.
17. E. Scala et al., « Raised production of C-C chemokines by CD8+ T cells of long term non-progressor HIV-infected subjects », TuA 393.
18. G. Poli et al., « Chemokines regulate endogenous HIV

replication: enhancement by MCP-I and suppression by Rantes », TuA 392.

19. R. Kaslow et al., « The influence of different MHC profiles on progression of HIV-1 infection in the multicenter AIDS cohort study (MACS) », WeC 3457.

20. P. J. Easterbrook et al., « HLA class I genes and long-term non-progression in HIV infection », TuC 550.

21. I. Theodorou et al., « Major histocompatibility gene frequencies in long term asymptomatic (LTA) HIV patients in France », TuB 195.

22. L. Ashton et al., « Long-term asymptomatic HIV infection in Australia », TuC 551.

23. P. J. Easterbrook et al., « The effect of modifiable lifestyle factors on disease progression in long-term HIV-1 infection », WeC 3471. M. Troop et al., « Long term HIV-infected non-progressors: no evidence for unique psychological characteristics », ThD 5158.

24. M. Prins et al., « Comparison of progression and non progression among injection drug users and homosexual men with documented dates of HIV-1 seroconversion », TuC 2520.

25. V. Pliner et al., « Estimation of long term survival to AIDS in perinatally infected children », WeC 3473.

26. T. A. Rakusan et al., « Clinical and virological characteristics of long-term survivors (LTS) of perinatally acquired HIV infection », WeB 3327.

27. I. Mendez et al., « Older children with human immunodeficiency virus infection at San Juan city hospital, pediatric AIDS program », TuB 2309.

28. F. Hadida et al., op. cit.