

RESTAURATION IMMUNITAIRE

Lymphadénite mycobactérienne après initiation d'un traitement anti-VIH comportant un inhibiteur de protéase

Jacques Gilquin

Unité fonctionnelle de maladies infectieuses, Fondation-Hôpital Saint-Joseph
(Paris)

**Focal
mycobacterial
lymphadenitis
following
initiation of
protease-
inhibitor
therapy in
patients with
advanced
HIV-1 disease**
Race E.M.,
Adelson-Mitty
J., Kriegel
G.R., Barlam
T.F., Reimann
K.A., Letvin
N.L., Japour
A.J.
The Lancet,
1998, 351, 252-
255

**Une nouvelle publication du Lancet apporte un argument de
plus en faveur d'un possible rôle délétère de l'impressionnante**

restauration du système immunitaire induite par les multithérapies. Même si les cas de lymphadénite mycobactérienne restent par ailleurs anecdotiques.

Elizabeth Race et coll. (Département de médecine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston) rapportent dans cet article 5 observations d'infection latente à *Mycobacterium avium complex* (MAC), révélées dans les 1 à 3 semaines suivant l'introduction de l'indinavir.

Tous les patients avaient moins de 50 CD4/mm³ et plus de 5 log/ml de charge virale avant l'initiation de l'inhibiteur de protéase.

L'infection s'est traduite par une fièvre supérieure à 39°C survenant 6 à 20 jours après le début de l'indinavir, associée à des adénopathies très inflammatoires et des douleurs abdominales.

La topographie des adénopathies n'est pas clairement précisée dans l'article, sauf pour trois observations qui sont détaillées. Les localisations étaient mésentériques (2 cas), rétropéritonéales (2 cas), médiastinales, cervicales et sus-claviculaires (au moins dans 1 cas pour ces 3 dernières localisations).

L'infection était apparemment limitée aux ganglions lymphatiques, sauf chez une patiente où l'isolement de la MAC a été fait par la culture du sang sur un isolator.

Les biopsies ganglionnaires montraient des granulomes avec des histiocytes et de nombreux bacilles acido-résistants intracellulaires (coloration de Kinyoun); leur culture a confirmé la présence de MAC. Les autres colorations et les cultures à la recherche d'autres germes étaient négatives.

Les signes cliniques étaient associés à une hyperleucocytose et une élévation importante du nombre absolu des CD4 (x2 à 19) chez les 3 patients, chez qui des déterminations ont été faites de façon répétée, au moment des symptômes.

L'immunophénotypage lymphocytaire, réalisé dans 2 cas, a montré que plus de 90% des CD4 étaient des cellules mémoire (CD45A et CD62L négatives).

Une des observations est très intéressante par sa présentation: la symptomatologie a régressé sans traitement en 1 semaine après l'arrêt de l'indinavir et est réapparue 1 mois plus tard après sa réintroduction.

Une évolution favorable, sous traitement antimycobactérien, est précisée à court terme pour seulement 3 patients. Le devenir ultérieur et la stratégie vis-à-vis du traitement antiviral ne sont pas précisés.

L'hypothèse des auteurs est la révélation d'une infection MAC silencieuse, liée à l'immunorestauration, sur un mode très inflammatoire avec des réactions granulomateuses; l'augmentation des CD4 mémoire ayant une réponse spécifique vis-à-vis des antigènes mycobactériens serait à l'origine de la réaction inflammatoire.

Ces observations d'une infection opportuniste, se révélant à l'instauration d'un traitement par les inhibiteurs de protéase, sont très intéressantes par la présentation clinique et l'observation d'une réaction granulomateuse, clairement reliées à l'instauration de l'indinavir, car régressant à l'arrêt de cet antiviral et se reproduisant après sa réintroduction; la discussion portant sur les mécanismes de la réponse inflammatoire aurait mérité plus de développements.

L'évolution du nombre des CD8 n'est pas précisée, alors que l'on sait qu'il peut augmenter fortement au début du traitement par les inhibiteurs de protéase; le rôle des CD8 cytotoxiques n'est pas discuté. La description histologique mentionne simplement des granulomes avec des macrophages tissulaires (histiocytes). Il aurait été intéressant de savoir si la réaction s'accompagnait de cellules géantes ou épithélioïdes. En effet, les événements cellulaires qui président à la formation de lésions granulomateuses impliquent les lymphocytes T *helper* (surtout TH1 sécrétant entre autre de l'IFN- γ , de l'IL-2) et les macrophages. Les macrophages sont transformés en cellules géantes et épithélioïdes sous l'effet de l'IL-4 et de l'IFN- γ . L'existence d'une réponse granulomateuse est tout à fait inhabituelle dans la présentation des infections MAC au cours du sida.

Signifie-t-elle que le potentiel d'expression de type TH1 est

préservé ou qu'une réversion rapide du switch TH1/TH2, évoqué au cours de l'évolution du déficit immunitaire lié à l'infection VIH, est possible sous inhibiteur de protéase? L'hypothèse d'une réponse T CD4 spécifique vis-à-vis des antigènes mycobactériens signifie qu'il n'y aurait pas chez ces patients une délétion du répertoire T vis-à-vis de MAC, alors que des délétions clonales importantes de ce répertoire ont été mises en évidence chez les patients à un stade évolué du déficit immunitaire, au cours de l'infection VIH. Plusieurs travaux ont montré que l'expansion et la redistribution des CD4 dans les premiers mois de la trithérapie ne concernent que les cellules restantes (essentiellement de type mémoire), qu'il existait une diminution de l'activation des cellules T et une réactivation des cellules T CD4 vis-à-vis des antigènes de rappel (1,2), que l'augmentation des cellules T CD4 naïves survenait plus tardivement ainsi que la réponse *in vitro* aux antigènes du CMV et de *M.tuberculosis* (3,4,5).

La présentation aiguë de l'infection MAC rappelle les observations d'infections aiguës à CMV, caractérisées par leur survenue dans les mêmes circonstances 4 semaines après le début d'un traitement combiné comportant un inhibiteur de protéase.

Pour les auteurs, le fait que dans les 3 premiers essais concernant l'indinavir de tels effets n'aient pas été constatés serait expliqué par l'absence d'infections opportunistes latentes non détectées dans ces groupes de patients. Cette hypothèse est peu vraisemblable, d'autant que l'on voit mal comment détecter par définition une infection latente, sans faire des investigations approfondies à la recherche notamment d'adénopathies profondes, ce qui n'a sûrement pas été fait dans ces études, et quand bien même des examens auraient été faits, les isolators avaient toutes les chances d'être stériles (l'infection MAC étant apparemment localisée dans les ganglions) et il n'est pas certain qu'une imagerie ait pu détecter des adénopathies avant la survenue d'une réaction inflammatoire; d'autre part, la moyenne des CD4 dans ces études était de 150-250/mm³.

Ces observations paraissent en réalité peu fréquentes, en regard du nombre important de patients traités par multithérapie et de l'importante diminution des infections opportunistes avec ces traitements. Il est possible qu'aucune

de ces 3 études ne les aient mises en évidence, pour cette raison.

Ces observations doivent cependant inciter à une grande vigilance lors de l'introduction d'une trithérapie chez un patient ayant un déficit immunitaire évolué. Malgré un faible nombre de lymphocytes CD4 et un système immunitaire encore très déficitaire, les patients peuvent développer précocement des réactions granulomateuses très inflammatoires.

1 - Connors M, Kovacs JA, Krevat S et al.

" HIV infection induces changes in CD4+T-cell phenotype and depletions within the CD4+ T-cell repertoire that are not immediately restored by antiviral or immune-based therapies "
Nature Medicine, 1997, 3, 533-40

2 - Autran B, Garcelain G, Li TS et al.

" Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease "
Science, 1997, 277, 112-116

3 - Gilquin J, Piketty C, Thomas V et al.

" Acute cytomegalovirus infection in AIDS patients with CD4 cell counts above 100×10^6 cells/l following combination antiretroviral therapy including protease inhibitors "
AIDS, 1997, 11, 13, 1659-60

4 - Jacobson MA, Zegans M, Pavan PR et al.

" Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy "
Lancet, 1997, 349, 9063, 1443-1445

5 - Michelet C, Arvieux C, Aubert V et al.

" Viral ocular involvement after initiation of antiprotease inhibitor. Fourth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections "
Washington, January 1997. [abstract 315]