

Un nouveau concept pour l'infection virale

Pendant longtemps, et bien que plusieurs théories aient été avancées, la physiopathologie de l'infection par le VIE demeurée une énigme.

La conception qui prévaut aujourd'hui en matière d'infection par le VIH tend à se rapprocher du modèle adopté pour l'hépatite virale chronique active, liée au virus de l'hépatite B. Dans ce modèle, l'infection persistante des hépatocytes entraîne une destruction progressive des structures cellulaires et fonctionnelles du foie. Cette destruction n'est pas le fait de la réplication virale elle-même, mais celui de la réponse immune anti-virale, accompagnée de son cortège d'inflammation et de fibrose. Sur le plan de l'histoire clinique de l'infection, les fonctions hépatiques sont maintenues pendant une première phase, même si des perturbations biologiques peuvent être détectées. Dans une seconde phase, l'insuffisance hépatique “ décompense ” et devient cliniquement patente. Du fait des fonctions hépatiques “ à distance ”, on observe aussi des troubles secondaires (neurologiques, osmotiques, hématologiques) là où il n'y a jamais eu d'infection virale significative.

Par analogie avec le modèle de l'hépatite B. le déficit immunitaire du sida n'est-il pas simplement la conséquence d'une adénite rétrovirale chronique active ? Cette adénite serait secondaire à la réponse immune dirigée contre le virus qui se réplique dans des cellules du ganglion. Au terme d'une période d'évolution détruisant progressivement les cellules et la structure fonctionnelle des organes lymphoïdes, l'insuffisance ganglionnaire “ Récompense ” et entraîne des troubles immunologiques et des manifestations secondaires dans les systèmes qui interagissent avec les ganglions.

Une telle conception du sida nécessite donc que soient approfondis différents points

- les mécanismes qui permettent la persistance de l'infection;
- la nature exacte des cellules cibles de la réplication virale;

- les mécanismes de la destruction des cellules et de leur organisation tissulaire;
- les conséquences fonctionnelles d'une destruction des organes lymphatiques périphériques.

L'appellation “ virus des lymphadénopathies ” (LAV) pour le VIH était donc bien mieux appropriée si l'on se réfère à la physiopathologie de l'infection.

Stratégies virales: persistance et latence

Selon la théorie de la sélection naturelle appliquée aux virus, ce que l'on appelle (abusivement) stratégie virale ne vise que la production d'un nombre maximal de descendants viraux. Il faut alors distinguer la production de virus dans l'organisme (invasion) et la transmission du virus aux autres organismes (contagion). Le point qui nous concerne, la pathogénèse, n'est pas pris en compte par la stratégie virale, à moins qu'elle n'interfère avec l'invasion ou la contagion. Par contre, un des principaux “ prédateurs ” du virus qui devra être pris en compte par la stratégie virale est la réponse immune.

Les trois éléments “ invasion ”, “ contagion ” et “ réponse immune ” sont liés. En effet, les caractéristiques de l'invasion - abondance virale, nature des cellules cibles - déterminent la probabilité de contagion mais aussi les possibilités d'échappement immunitaire. Ainsi, on peut schématiquement définir deux stratégies d'infection virale, aiguë ou chronique

- Infection aiguë (invasion/contagion)

Les caractéristiques de l'invasion permettent la contagion vers un second organisme immunologiquement naïf avant l'élimination immunitaire dans le premier organisme. C'est la capacité répliquative qui est sélectionnée dans ce cadre. Elle est souvent responsable des effets pathogènes, en particulier par effet lytique direct (effet cytopathogène). Par ailleurs, comme le virus ne peut vivre que dans les délais de mise en route de la réponse immune, la vaccination qui raccourcit ces délais est une excellente solution préventive. Aucun de ces éléments n'est applicable au VIH.

- Infection chronique (persistance)

Les caractéristiques de l'invasion ne permettent pas à la contagion de s'effectuer avant l'apparition de la réponse immune. C'est la capacité de persistance qui est alors sélectionnée. La contrainte d'échappement immunitaire interdit la production massive de virus, et les effets pathogènes liés à la réplication virale elle-même restent mineurs. Les délais de mise en œuvre de la réponse immune ne sont plus essentiels à la stratégie virale et le raccourcissement de ces délais par vaccination ne sera par conséquent pas efficace. C'est dans ce cadre qu'il faut envisager l'infection par le VIH.

On notera que l'échappement immunitaire est partiel, c'est-à-dire qu'il ne concerne qu'une partie de la population virale infectante. Le caractère partiel de l'échappement est un mauvais compromis hôte-virus mauvais pour le virus dont la charge est diminuée, et mauvais pour l'hôte qui attaque de manière chronique ses propres cellules infectées.

Relativiser la baisse des Lymphocytes CD4⁺ circulants

La diminution du nombre de lymphocytes CD4⁺ circulants, observée dès la description des premiers cas de sida, reste encore aujourd'hui un des phénomènes les plus “ visibles ” au cours de l'infection par le VIH. C'est aussi le paramètre le plus utilisé pour quantifier l'évolution clinique. Cependant, les mécanismes de cette diminution ont toujours été l'objet de nombreuses discussions. Cette controverse chronique se nourrit des restes des postulats initiaux de Klatzmann et coll. (1984), qui sont les suivants

- le lymphocyte CD4⁺ est la principale cellule cible de l'infection, puisque, en culture cellulaire, on observe que la molécule CD4 est le récepteur viral;
- l'immunodéficience résulte de la disparition des lymphocytes CD4⁺, puisqu'une diminution progressive des lymphocytes CD4⁺ circulants est observée.

À partir de ces deux affirmations, un modèle physiopathologique fut proposé où l'immunodéficience résulterait de la disparition des lymphocytes CD4⁺, qui elle-même serait une conséquence directe de leur infection. Selon ce postulat, le sida découlait du déficit immunologique en cellules CD4⁺. Ce schéma s'est montré difficile à accepter étant donné le taux très faible d'infection des lymphocytes CD4⁺ et leur capacité élevée à se renouveler.

Seul a été remis en cause le fait que la chute du taux de cellules CD4⁺ résulterait de leur infection par le VIH, sans vraiment remettre en cause l'hypothèse que l'immunodéficience serait une conséquence de l'effondrement du taux de lymphocytes CD4⁺. Ainsi, certains auteurs ont proposé des mécanismes indirects (apoptose, effet *bystander*...) expliquant la disparition physique ou fonctionnelle des cellules CD4⁺ non infectées. En l'absence d'infection des lymphocytes CD4⁺, la disparition “ à distance ” de ces derniers nécessiterait l'action d'un messenger chimique non infectieux l'enveloppe libre, une protéine virale diffusible, des virus défectifs, la particule virale effectuant un mystérieux *hit-and-go* ou certaines cytokines pourraient remplir ce rôle.

En suivant cette logique, on arrive à un modèle qui dissocie virologie et physiopathologie les cellules dites “ cibles ” sont rarement la cible de l'infection virale. Par contre, elles seraient surtout la cible de substances pathogènes et non infectieuses, qui ont le même tropisme que le virus. On peut bien sûr se demander où seraient produites ces substances, surtout

s'il s'agit de protéines virales. Le piège est évident. Certains auteurs sont allés jusqu'à totalement innocenter l'infection virale. C'est l'hypothèse du sida sans infection par le VIH (paradoxe de Duesberg). On a aussi proposé l'intervention de "collecteurs". Face à un facteur-virus dont la présence est clairement indispensable, les cofacteurs proposés, aussi répandus chez les groupes malades que non malades, n'ont pas emporté l'adhésion. Le mycoplasme, notamment, est à la fois ubiquitaire, polymorphe et difficile à détecter. Autrement dit, si le cofacteur est partout, c'est le facteur seul qui fait la différence et qui importe réellement. Le rôle exact joué par le taux de lymphocytes CD4⁺ circulants dans l'installation de l'immunodéficience reste pour le moins obscur. Il semble que la baisse du nombre de cellules CD4⁺ pourrait n'être qu'une conséquence secondaire de l'infection d'autres cellules et/ou de la destruction de structures cellulaires (organes). Ces phénomènes constitueraient ainsi la cause primitive de l'immunodéficience. Ces "autres cellules ou structures cellulaires" devraient être recherchées en priorité là où l'on sait depuis fort longtemps que l'infection virale est cliniquement et histologiquement significative, c'est-à-dire dans les ganglions lymphatiques. Il faut noter ici que le ganglion lymphatique est une zone importante d'interactions, malheureusement mal élucidées, entre trois types cellulaires dont les liens avec le VIH ont été abondamment documentés : les lymphocytes CD4⁺, les macrophages et les cellules folliculaires dendritiques. Les lymphocytes CD4⁺ sont donc à considérer plutôt en tant que constituants ganglionnaires qu'en tant que cellules cibles initiatrices du déficit.

Persistance et latence

Les lentivirus sont une famille de rétrovirus capables de persister dans l'organisme de l'hôte, malgré le développement de la réponse immune. Chez les primates non humains dans leur milieu naturel, les lentivirus ne sont pas pathogènes. Le lentivirus VIH, responsable du sida chez l'Homme, apparaît donc comme une exception. Ainsi, l'immunodéficience, dont certaines manifestations biologiques peuvent être observées dans les phases précoces de l'infection, n'apparaît pas comme un élément nécessaire à la persistance lentivirale.

L'étude des mécanismes de la persistance des lentivirus est devenue un objectif prioritaire en virologie. Il est intéressant de noter que ce problème de la persistance est aussi abondamment étudié en microbiologie et en parasitologie, et que les stratégies employées par les micro-organismes pour contrer la réponse immune présentent de nombreux points communs (Mitchell, 1991). Quelques notions de base sur la persistance virale (Oldstone, 1991, pour revue) sont à retenir.

D'après des études déjà anciennes sur les lentivirus des Ongulés, notamment sur le virus Visna du mouton (Haase, 1986, pour revue), le virus

dispose de trois stratégies pour ne pas être détecté par la réponse immune la latence (pas d'antigène), la variabilité (nouvel antigène), et la faible visibilité immunologique (non-antigène)

- La latence (pas d'antigène) consiste en un arrêt de la synthèse des protéines virales. Le virus est présent uniquement sous la forme de matériel génétique. Cette tactique, qui implique le ralentissement ou l'arrêt de la multiplication virale, n'est utilisée que de façon partielle ou transitoire un arrêt complet et définitif de sa multiplication implique la mort du virus. Il s'agit ici d'une latence définie au niveau cellulaire (restriction d'expression des gènes viraux) et non au niveau clinique. En effet, l'état de latence cellulaire n'est pas nécessairement établi de façon synchrone dans toutes les cellules cibles et peut s'accompagner de symptômes. Réciproquement, la latence clinique peut être accompagnée de réplication virale c'est notamment le cas chez les personnes séropositives pour le VIH.
- La variabilité (nouvel antigène) est une stratégie classique des microorganismes persistants: du fait des délais de mise en route de la réponse immunitaire, l'organisme présente toujours un temps de retard sur les variante antigéniques effectivement présents dans l'organisme.
- La faible visibilité immunologique (non-antigène) consiste pour le virus à assurer son invisibilité par rapport au système immunitaire. Par rapport à la latence qui consiste à réduire la quantité d'antigène, la stratégie “ non-antigène ” consiste à réduire la qualité des antigènes. Pour la mettre en œuvre, le virus dispose de plusieurs options, comme celles de perturber les systèmes de reconnaissance des protéines étrangères ou de prendre l'aspect des protéines de l'organisme (mimétisme moléculaire).

Variabilité

Dans le cas du VIH, la variabilité a été abondamment étudiée (Myers et coll., 1992, pour revue). Les enzymes responsables de la réplication du génome - transcriptase inverse, ARN polymérase - introduisent environ 1 erreur pour 10 000 nucléotides. La longueur du génome viral étant d'environ 10 000 nucléotides par cycle réplicatif, on peut approximativement considérer que chaque génome viral est unique. L'intense réplication du virus, donc le nombre de cycles réplicatifs, entraîne une accumulation des erreurs. S'ajoutant à la continuelle contrainte qu'exerce sur lui une réponse immune très forte, ceci explique assez bien, parce que cela dure des années, la sélection de variante même très minoritaires à un moment donné. L'organisme est de ce fait infecté par une population de virus apparentés. Plusieurs études récentes ont révélé qu'au sein de ces populations virales, il pouvait exister d'un virus à l'autre d'importantes différences de propriétés biologiques, notamment en ce qui concerne le

tropisme cellulaire, l'effet cytopathogène et la vitesse de réplication. La variabilité ne retient donc pas seulement sur les caractéristiques des protéines de surface qui constituent la cible privilégiée de la réponse immune. Quelle que soit la difficulté rencontrée par cette population à grande capacité adaptative, il existe au moins un virus capable d'y survivre. C'est ce virus qui constituera l'ancêtre de la population virale future. On se trouve donc en présence d'un schéma très classique d'évolution par sélection naturelle, sur des échelles de temps très courtes. Bien entendu, c'est cette capacité adaptative qui justifie d'intensifier la recherche d'antiviraux et de tester des combinaisons de molécules.

Dynamique a évolutive ” des phénotypes viraux

Le virus peut associer plusieurs stratégies dans ses interactions avec l'organisme. Lors de la primo-infection, on détecte surtout des virus capables de se répliquer rapidement. En l'absence de pression immunologique, la sélection naturelle favorise en effet les génomes qui se multiplient le plus vite. La phase suivante correspond à l'activité maximale de la réponse immune les virus multiplicatifs sont détectés et détruits. Par contre, les virus qui se multiplient moins et présentent donc moins efficacement leurs protéines à l'organisme pourront survivre. C'est la période de séropositivité Symptomatique, caractérisée par une détection majoritaire de virus faiblement répliatifs et l'accumulation de variante antigéniques (Nowak et coll., 1991). Intervient aussi le fait que le premier antigène reconnu l'est ensuite mieux que ses variante. La stimulation par ceux-ci relance plutôt la réponse contre ce premier que contre eux-mêmes (“ péché originel antigénique ”). Il est donc fréquent que le sujet ne présente pas d'anticorps contre le virus qu'il porte au même moment mais conserve sa réponse initiale contre un variant éliminé.

Dans les phases terminales, la “ décompensation ” immunologique laisse le virus - et autres agents opportunistes - libres de se multiplier activement. Les virus rapides redeviennent majoritaires et entraînent une augmentation accélérée de la charge virale dans l'organisme. On remarquera que selon ce modèle, la réapparition des virus rapides est la conséquence et non la cause de l'immunodéficience, comme cela a pu être proposé. C'est le stade clinique du sida.

Adaptation et virulence: le mystère des singes d'Afrique

En théorie, l'évolution à long terme d'un lentivirus comme le VIH devrait tendre à sélectionner progressivement les variante les moins immunogènes, c'est-à-dire ceux dont la structure est la moins efficacement détectée. La poursuite permanente des variante antigéniques par le système immunitaire devrait donc pousser le virus dans une cachette immunologique absolue et définitive.

Pour obtenir une telle adaptation, il est nécessaire que le virus soit maintenu dans un environnement immunologique stable. En d'autres termes, il faut que le virus reste pendant de longues périodes à l'intérieur d'un petit groupe d'individus génétiquement proches les uns des autres. En effet, le passage du virus vers un groupe d'individus différents annulerait la " transparence " obtenue précédemment. Comme le virus du sida est transmis par voie sexuelle, c'est-à-dire parallèlement aux gènes, il est possible qu'il ait été maintenu dans un contexte génétique restreint avant l'explosion de l'épidémie actuelle. Des modifications initiales d'ordre épidémiologique auraient donc abouti à augmenter la fréquence mais aussi la pathogénicité de l'infection.

La stratégie " non-antigène " constitue un compromis intéressant pour l'hôte et le virus. En effet, ni le virus ni les cellules infectées ne sont détruits une relation d'équilibre entre un hôte et un virus s'est établie. Une telle atténuation adaptative de l'immunogénicité fait partie des hypothèses avancées pour expliquer, au moins en partie, l'absence de maladie au cours de l'infection naturelle, par le virus SIV, de certains singes d'Afrique tels que le singe vert, le mangabey enfumé ou le chimpanzé. Certaines équipes ont noté chez ces espèces simiennes la présence d'une charge virale élevée sans diminution des cellules T4, ainsi que l'absence de certains anticorps (anticorps anti-P25) qui sont présents en abondance au cours du sida humain. La possibilité de détruire cette adaptation entre l'hôte et le virus au cours d'une transmission interspèces soutient aussi cette hypothèse le passage d'un virus provenant d'un mangabey asymptomatique à un macaque asiatique, qui n'est pas l'hôte naturel du virus, fait apparaître la pathologie. La virulence s'accroît encore lors d'un retour du virus dans son espèce d'origine. En d'autres termes, le passage du virus par un hôte inhabituel, le singe rhésus, pourrait avoir détruit l'équilibre établi avec le système immunitaire du mangabey.

Un tel modèle d'accentuation de la virulence n'implique pas une origine simienne pour le virus du sida. La diversité immunologique est suffisante au sein de l'espèce humaine pour déstabiliser un équilibre hôte-virus qui aurait pu s'établir dans certaines populations isolées. Un tel modèle pourrait aussi expliquer la plus faible virulence du virus VIH2, dont la diffusion épidémique est encore essentiellement limitée à l'Afrique Occidentale.

BIBLIOGRAPHIE

BALTIMORE D. The enigma of HIV infection. *Cell* 1995, 82: 175-176
CHAKRABARTI L, CUMONT MC, MONTAGNIER L, HURTREL B. Variable course of primary simian immunodeficiency virus infection in lymph nodes: relation to disease progression. *J Virol* 1994, 68: 6634-6643

CHAKRABARTI L, ISOLA P, CUMONT MC, CLAESSENS-MAIRE MA, HURTREL M, MONTAGNIER L, HURTREL B. Early stages of simian immunodeficiency virus infection in lymph nodes. Evidence for high viral load and successive population of target cells. *Am J Pathol* 1994, 144: 1226-1237

COFFIN JM. HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis and therapy. *Science* 1995, 267: 483-489

CONNOR RI, HO OD. Human immunodeficiency virus type 1 variants with increased replicate capacity develop during the asymptomatic stage before disease progression. *Virology* 1994, 68: 4400-4408

FAUCI AS. Immunopathogenesis of HIV infection. *Ann. N.Y. Acad Sci* 1993, 685: 408-419

GIBBS JS, LACKNER AA, LANG SM, SIMON MA, SEHGAL PK, DANIEL MD, DESROSIERS RC. Progression to AIDS in the absence of a gene for vpr or vpx. *J Virol* 1995, 69: 2378-2383

HAASE AT. Pathogeny of lentivirus infections. *Nature* 1986, 322: 130-136

HUANG YX, ZHANG LQ, HO DD. Characterization of nef sequences in long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 1995, 69: 93-100

KIRCHHOFF F, GREENOUGH TC, BRETTLER DB, SULLIVAN JL, DESROSIERS RC. Brief report: absence of intact nef sequences in a long-term survivor with non progressive HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1995, 332: 228-232

KLATZMANN D, CHAMPAGNE E, CHAMARET S, GRUEST J, GUETARD D, HERCEND T, GLUCKMAN JC, MONTAGNIER L. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. *Nature* 1984, 312: 767-768

MARLINK R, KANKI P, THIOR I, TRAVERS K, EISEN G, SIBY T, TRAORE I, HSIEH Cc, DIA MC, GUEYE EH, HELLINGER J, GUEYE-NDIAYE A, SANKALE JL, NDOYE I, MBOUP S, ESSEX M. Reduced rate of disease development after HIV-2 infection as compared to HIV-1. *Science* 1994, 265: 1587

MITCHELL GF. Co-evolution of parasites and adaptive immune response. *Immunoparasitology Today*. Ash and Gallagher eds (Cambridge: Elsevier Trends Journals): A2-A6.

MYERS G., MACINNES K., KORBER B. The emergence of simian/human immunodeficiency viruses. *AIDS, research and Human Retroviruses* 1992, 8: 373-386.

NOWAK MA, ANDERSON RM, MCLEAN AR, WOLFS TFW, GOUD-SMITH J, MAY RM. Antigenic diversity thresholds and the development of AIDS. *Science* 1991, 254: 963-969.

OLDSTONE MD. Molecular anatomy of viral persistence. *J Virol* 1991, 65: 6381-6386.

PANTALEO G, GRAZIOSI C, DEMARESI JF, BUTINI L, MONTRONI M, EOX 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

PANTALEO G, GRAZIOSI C, FAUCI AS. The role of lymphoid organs in the pathogenesis of HIV infection. *Immunology* 1993, 5: 157-163

PANTALEO G, GRAZIOSI C, FAUCI AS. The role of lymphoid organs in the immunopathogenesis of HIV infection. *AIDS* 1993, 7: 19-23

PATTERSON S, GROSS J, ENGLISH N, S TACKROOLE A, BEDFORD P, KNIGHT SC. CD4 expression on dendritic cells and their infection by human immunodeficiency virus. *J Gen Virol* 24/1995, 76: 1155-1163

SONIGO P. GIRARD M. DORMONT D. Design and Trials of AIDS Vaccines. *Immunol Today* 1990, 11: 465-471.

WAIN-HOBSON S. SONIGO P. DANOS O, COLE S. ALIZON M. Nucleotide sequence of the AIDS Virus, LAV. *Cell* 1985, 40: 9-17.

WAIN-HOBSON S. The fastest genome evolution ever described: HIV variation *in situ*. *Curr Opin Genet Dev* 1993, 3: 878-883

WAIN-HOBSON S. Viral burden in AIDS. *Nature* 1993, 366: 22