

# Le syndrome d'immunodéficience acquise: espoirs et limites thérapeutiques

par Ph. Henrivaux, J. Bury, J. Demonty et G. Fillet (Liège)

Le SIDA reste une affection mortelle survenant dans certains groupes humains à haut risque qui sont actuellement bien connus. L'agent responsable pourrait être un rétrovirus.

L'évolution se caractérise par des infections opportunistes graves (*P. Carinii*, *T. Gondii*, *C. Neoformans*) et/ou l'apparition d'un sarcome de Kaposi de haut degré de malignité.

Au-delà du traitement des infections et du sarcome de Kaposi, la restauration de l'immunité cellulaire reste l'objectif principal. Dans cette perspective, des essais sont actuellement en cours utilisant l'interféron, les hormones thymiques ou l'interleukine 2.

### 1. Introduction

Le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) a été décrit pour la première fois en 1979 aux Etats-Unis. Depuis lors, des groupes à haut risque ont été définis: les homosexuels ou bisexuels masculins (71%), les drogués (hommes ou femmes) utilisant la voie intraveineuse (17%), les hémophiles (1%) ainsi que les Haïtiens (6%) (8). Le reste (5%) est constitué par les partenaires sexuels de personnes souffrant de SIDA ou appartenant à des groupes à risque et des patients ayant reçu des dérivés sanguins. Plus de 90% des malades sont des hommes. Actuellement, plus de 2 000 cas ont été recensés par le Centre de contrôle des maladies d'Atlanta (8). Les pays européens ne sont pas épargnés. En effet, le dernier relevé (septembre 1983) fait état de 267 cas. Cependant, en Europe, on distingue un nouveau groupe de malades constitués d'Africains originaires principalement du Zaïre et du Tchad et n'ayant pas d'antécédent de toxicomanie ni d'homosexualité. D'autre part, la proportion de femmes y est plus importante (40% en Belgique).

### 2. Définition

Le SIDA se définit par la survenue, chez des patients âgés de moins de 60 ans, antérieurement bien portants et n'ayant aucune autre cause d'immunodéficience, soit d'un sarcome de Kaposi (25%), soit d'une succession d'infections opportunistes graves (65%), ou encore de la conjonction des deux phénomènes (10%). La période d'incubation semble longue (de quelques mois à 3 ans). La mortalité globale est de 40%. La présence de l'allèle HLA DR, serait un facteur prédisposant.

On distingue d'abord une phase prodromale caractérisée par de la température intermittente ou continue, des transpirations nocturnes, une perte de poids importante, une polyadénopathie, de l'asthénie et une diarrhée chronique. L'examen histologique des ganglions montre une hyperplasie des centres germinatifs.

A la phase d'état se succèdent les infections opportunistes rapportées dans le tableau 1. A ce stade, le pronostic est sombre et la mortalité proche de 100%.

Un ensemble de données épidémiologiques et d'observations ultra-structurales en microscopie électronique suggère l'hypothèse de l'étiologie virale du SIDA. L'agent en cause serait un virus de la classe des rétrovirus à lymphotropisme T (3, 12, 13, 31). La transmission se ferait par contacts sexuels

Tableau 1. Infections opportunistes dans le SIDA

1. Virus
  - Cytomégalovirus
  - Herpès simplex
  - Herpès zoster
  - Papovavirus
2. Mycoses
  - Candida Albicans
  - Cryptococcus Neoformans
  - Aspergillus
3. Protozoaires
  - Pneumocystis Carinii
  - Toxoplasma Gondii
  - Cryptosporidium
4. Mycobactéries
  - Mycobacterium Tuberculosis
  - Mycobacterium avium intracellulaire

répétés avec des partenaires différents ou par voie parentérale (transfusion de sang et de facteur VIII lyophilisé) (1, 27). Il semble établi que les femmes peuvent être contaminées par leurs partenaires malades (14) et les enfants par la voie transplacentaire (29) ou par promiscuité avec les parents (26).

### 3. Perturbations immunologiques

Le déficit immunologique mis en évidence dans le SIDA est caractérisé par une dépression de l'hypersensibilité cutanée tardive, une lymphopénie absolue, une diminution du nombre absolu des lymphocytes «T Helper», une inversion du rapport des lymphocytes «T Helper» (OKT<sub>4</sub>) sur les lymphocytes «T suppressor» (OKT<sub>8</sub>) (rapport OKT<sub>4</sub>/OKT<sub>8</sub> inférieur à 0,5), une diminution de l'activité «Natural Killer» et une réduction importante de la prolifération lymphocytaire déterminée par les mitogènes. Il existe fréquemment un excès d'immuns complexes circulants. Le taux sérique des immunoglobulines (IgA et IgG) est élevé. L'aspect électrophorétique de l'hypergamaglobulinémie témoigne d'une activation polyclonale de lymphocytes B.

Cependant, l'impossibilité d'induire une stimulation lymphocytaire B à un mitogène «T-independant» suggère également un déficit qualitatif de l'immunité humorale (21).

La sérologie virale montre la présence pratiquement constante d'anticorps contre le cytomégalovirus, le virus herpétique, le virus d'Epstein-Barr et les virus de l'hépatite (28).

### 4. Traitement

Aucune thérapeutique spécifique du SIDA ne peut être actuellement proposée. Plusieurs aspects doivent cependant être envisagés: le traitement des infections opportunistes, le traitement du sarcome de Kaposi, la correction du déficit de l'immunité cellulaire ainsi que des mesures préventives visant à limiter la transmission de la maladie.

### A) Les infections opportunistes

Le traitement de choix de la pneumopathie à *Pneumocystis Carinii* est le cotrimazole à fortes doses (80 à 100 mg/kg de sulfaméthoxazole + 16 à 20 mg/kg de triméthoprim); pour les cas résistants, la pentamidine (4 mg/kg) reste une bonne alternative.

Le *cryptosporidium*, protozoaire infestant les microvillosités intestinales, se diagnostique sur la base de l'examen microscopique d'une biopsie de la muqueuse intestinale ou rectale et par la recherche d'oocystes dans les selles (2). Il semble qu'aucune thérapeutique spécifique ne puisse être proposée bien qu'une évolution favorable ait été rapportée sous furozolidone (6).

Le traitement de la *cryptococcose* systémique et méningée, plus fréquemment observée parmi les cas de SIDA africains décrits en Europe, est l'association de l'amphotéricine B (0,3 à 0,5 mg/kg/jour) avec la 5-flucytosine (150 mg/kg/jour) pendant au minimum 6 semaines.

Le *Toxoplasma Gondii* peut donner chez ces malades un tableau de méningo-encéphalite ou d'abcès cérébral pour lequel l'association de pyriméthamine (25 mg/jour) et de sulfadiazine (75 mg/kg/jour) est recommandée.

Le traitement de la *tuberculose disséminée* reste celui classiquement proposé. Par contre, l'infection (systémique) à *Mycobacterium Avium intracellulaire* semble résister à toute antibiothérapie (35).

Parmi les infections virales mettant la vie du patient en danger, les seules pour lesquelles un succès thérapeutique peut être attendu, sont celles dues à l'herpès simplex ou à l'herpès zoster. Les deux drogues disponibles sont la vidarabine (15 mg/kg/jour) et l'acyclovir (15 à 30 mg/kg/jour).

### B) Sarcome de Kaposi

Le sarcome de Kaposi, observé dans le SIDA, se distingue de la forme classique par son apparition chez des sujets jeunes, des lésions généralisées à localisations atypiques, une atteinte viscérale pratiquement systématique et une évolution rapide.

La chimiothérapie utilisée habituellement comprend la vinblastine, la vincristine, l'actinomycine D, la bléomycine et la dacarbazine. Cependant, des résultats récents semblent montrer que la sensibilité chimiothérapeutique de la forme associée au SIDA est moindre. En effet, la réponse à la vinblastine n'est que de 37% dans le SIDA alors qu'elle est de 89% pour la forme classique (33, 34). Un essai thérapeutique en phase 2 comprenant l'étoposide (VP16) et, d'autre part, une association de doxorubicine, bléomycine et vinblastine donnerait 80% de réponses complètes ou partielles au prix de nombreuses infections opportunistes (22, 34).

En raison (a) de l'existence d'une immunodéficience profonde dans le sarcome de Kaposi du SIDA, (b) de la régression spontanée du sarcome de Kaposi chez des greffés rénaux lors de la restauration de l'immunocompétence à l'arrêt des immunosuppresseurs (15), et enfin (c) de la possibilité d'une infection virale responsable de l'immunodéficience et secondairement de la tumeur, il semblait logique d'investiguer l'efficacité de l'interféron. En effet, l'interféron augmente l'activité tumoricide des macrophages et des cellules T cytotoxiques, stimule l'activité des cellules «Natural Killer» et possède un effet antiviral et antitumoral propre (18). Krown et coll. rapportent 41% de rémissions complètes et partielles chez 34 patients traités par des doses quotidiennes élevées d'interféron alpha 2 recombiné (36 à 54 × 10<sup>6</sup>U/jour) (19). Ce résultat est comparable à ceux obtenus en général avec un seul agent cytotoxique dans le sarcome de Kaposi africain. La question reste posée d'associer à l'interféron un ou plusieurs

agent(s) cytotoxique(s) ou encore un autre immunomodulateur. Les effets secondaires rapportés dans cette étude sont identiques à ceux décrits dans d'autres indications: fièvre, frissons, asthénie, anorexie, céphalées, myalgies, douleurs articulaires, paresthésies et leucopénie. Ont été observées également une altération de la fonction hépatique, une dépression médullaire et des anomalies électro-encéphalographiques.

Sur le plan de l'immunocompétence, les résultats préliminaires montrent que le rapport OKT<sub>4</sub>/OKT<sub>8</sub> ne se corrige pas. L'activité «Natural Killer» est améliorée sans qu'il y ait de corrélation entre cette amélioration et le résultat clinique. Enfin, certains patients voient leur réponse lymphocytaire à la phytohématagglutinine se normaliser. Cette normalisation semble être associée à une réponse clinique (20).

Pour mémoire, signalons encore que deux patients souffrant de sarcome de Kaposi ont été traités sans succès par une greffe de moelle osseuse allogénique HLA compatible (16).

### C) Correction du déficit de l'immunité cellulaire

Dans l'état actuel des connaissances du syndrome et en l'absence d'agent étiologique formellement démontré, on en est réduit à tenter de moduler indirectement l'immunodéficience. Les traitements disponibles sont l'interféron, l'hormone thymique et l'interleukine 2.

#### a) Interféron

En raison, de ses propriétés déjà citées et des résultats obtenus dans le sarcome de Kaposi, l'interféron alpha 2 est actuellement expérimenté dans plusieurs centres européens. Aucune conclusion ne peut être formulée. Il faut toutefois signaler que des taux sériques élevés d'interféron alpha 2 ont été découverts dans le syndrome de Kaposi et dans le SIDA au cours d'infections opportunistes.

Chez trois malades hémophiles, des taux élevés d'interféron alpha ont été observés avant que le SIDA ne se déclare, ce qui justifie la proposition de faire du dosage de l'interféron un test de dépistage. Cependant, lorsque l'interféron sérique est augmenté, on trouve régulièrement une proportion importante d'une forme inhabituelle (alpha labile), dont l'effet biologique n'est pas connu (5, 10, 11). Ces observations incitent à proposer comme alternative thérapeutique l'interféron gamma d'origine lymphocytaire T.

#### b) Hormone thymique

Il faut parler plus exactement des hormones thymiques puisque plusieurs polypeptides d'origine thymique ont été isolés. Ces molécules interviennent dans toutes les étapes de la maturation et de la différenciation des lymphocytes T. Ainsi, par exemple, la thymosine alpha 1 induit la différenciation terminale en lymphocytes T Helper et stimule la production de lymphokines. Un taux sérique élevé de thymosine alpha 1 est rapporté chez les homosexuels sains et chez deux homosexuels présentant un sarcome de Kaposi (4, 17). Une autre hormone thymique, la thymuline, est par contre effondrée dans un groupe de 20 homosexuels atteints de SIDA (9). Aux Etats-Unis, des essais cliniques d'utilisation de la TP 5 (pentapeptide synthétique ressemblant à la thymopoïétine) sont en cours sans preuve actuelle d'amélioration de l'immunité (23). Une équipe européenne après traitement par TP 5 rapporte une récupération de la prolifération lymphocytaire à la phytohématagglutinine ainsi qu'un effet bénéfique sur la production *in vitro* d'interféron alpha induite par le virus de la maladie de Newcastle (25).

L'hormone thymique n'a donc pas encore fait ses preuves. On peut imaginer que deux conditions doivent être remplies: disposer d'un peptide thymique agissant à une étape précoce de différenciation lymphocytaire et pouvoir l'administrer tôt

dans l'évolution de la maladie à un moment où le nombre de thymocytes est encore suffisant.

### c) Interleukine 2

L'interleukine 2 est une lymphokine indispensable au contrôle de la fonction T cytotoxique.

Un travail récent montre que les lymphocytes d'un malade atteint du SIDA sont incapables de sécréter de l'interleukine 2 (32). Le plasma de certains patients inhibe la prolifération de lymphocytes normaux stimulés par des mitogènes ou par des lymphocytes allogéniques (7). Cet effet pourrait être dû à une inhibition de la production d'interleukine 2 comme on l'observe sous l'influence de la Cyclosporin A. Un composé «cyclosporin-like» vient d'ailleurs d'être décrit chez 4 patients (30). D'où l'idée de contourner l'insuffisance «T Helper» par l'apport de fortes doses d'interleukine 2 exogènes. Un essai en phase 1 est en cours au «National Institute of Health» (24).

### d) Mesures préventives

Le nombre croissant de cas de SIDA déclarés et la gravité de la maladie conduisent à prendre des mesures pour enrayer l'épidémie. Il semble important de repérer les patients en phase prodromale ou les éventuels porteurs sains, de conseiller aux homosexuels une diminution de la fréquence des rapports sexuels et du nombre de partenaires, de surveiller les groupes à haut risque et de les écarter comme donneurs de sang.

Aucun cas de SIDA n'a été, jusqu'à ce jour, rapporté dans le personnel soignant et de laboratoire (8). Leur protection doit se faire par des mesures similaires à celles habituellement prises pour l'hépatite B.

## 5. Conclusions

Le syndrome d'immunodéficience acquise est une affection mortelle dont l'agent étiologique pourrait être un rétrovirus. Il se caractérise par un déficit profond de l'immunité cellulaire. Dans l'attente d'un traitement spécifique ou d'une prévention par la vaccination, les armes thérapeutiques restent actuellement limitées. La compréhension progressive des mécanismes en jeu permet certains espoirs parmi lesquels l'utilisation de l'interleukine 2 nous semble constituer une alternative théoriquement attrayante.

## Bibliographie

1. Anman A. J., Wara D. W., Dritz S., Cowan M. J., Weintrub P., Goldman H. and Perkins H. A.: Acquired immunodeficiency in an infant; possible transmission by means of blood products. *Lancet* 1, 956-958, 1983.
2. Andreani T., Le Charpentier Y., Brouet J.-Cl., Lachance J. R., Modigliani R., Galian A., Liance M., Messing B. and Vernisse B.: Acquired immunodeficiency with intestinal cryptosporidiosis: possible transmission by Haitian whole blood. *Lancet* 1, 1187-1191, 1983.
3. Barre-Sinoussi F., Chermann J. C., Rey F., Nugeyre M. T., Chameret S., Gruest J., Dauguet C., Axler-Blin C., Vezinet-Brun F., Rouzioux C., Rozenbaum W. and Montagnier L.: Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome. *Science* 220, 868-870, 1983.
4. Biggar R. J., Taylor P. H., Goldstein A. L., Melbye M., Ebbesen P., Mann D. L. and Strong D. M.: Thymosin  $\alpha$ -1 levels and helper/suppressor ratios in homosexual men. *New Engl. J. Med.* 309, 49, 1983.
5. Buimovici-Klein E., Lange M., Klein R. J., Cooper L. Z. and Grieco M. H.: Is presence of interferon predictive for AIDS? *Lancet* 2, 344, 1983.
6. Centers for Disease control cryptosporidiosis: assessment of chemotherapy of males with acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Morbidity Mortal. Weekly Rep.* 31, 589-592, 1982.

7. Cunningham-Rundles S., Michelis M. A. and Masur H.: Serum suppression of lymphocyte activation *in vitro* in acquired immunodeficiency disease. *J. Clin. Immunol.* 3, 156-165, 1983.

8. Curran J. W.: AIDS - two years later. *New Engl. J. Med.* 309, 609-610, 1983.

9. Dardenne M., Bach J. F. and Safai B.: Low serum thymic hormone levels in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *New Engl. J. Med.* 309, 48-49, 1983.

10. Destefano E., Friedman R. M., Friedman-Kien A. E., Goedert J. J., Henriksen D., Preble O. T., Sonnabend J. A. and Vileek J.: Acid-labile leukocyte interferon in homosexual men with Kaposi's sarcoma and lymphadenopathy. *J. Infect. Dis.* 146, 451-455, 1982.

11. Eyster M. E., Goedert J. J., Poon M. C. and Preble O. T.: Acid-labile alpha interferon: a possible preclinical marker for the acquired immunodeficiency syndrome in hemophilia. *New Engl. J. Med.* 309, 583-586, 1983.

12. Feremans W., Menu R., Dustin P., Clumeck N., Marcelis L. and Hupin J.: Virus-like particles in lymphocytes of seven cases of AIDS in black Africans. *Lancet* 2, 52-53, 1983.

13. Gallo R. C., Sarin P. S., Gelmann E. P., Robert-Guroff M., Richardson E., Kalyanaramon V. S., Mann D., Sidhu G. D., Stahl R. E., Zolla-Pazner S., Leibowitch J. and Popovic M.: Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220, 865-867, 1983.

14. Harris C., Small C. B., Klein R. S., Friedland G. H., Moll B., Emeson E. E., Spigland I. and Steigbigel N. H.: Immunodeficiency in female sexual partners of men with the acquired immunodeficiency syndrome. *New Engl. J. Med.* 308, 1181-1184, 1983.

15. Harwood A. R., Osoba D., Hofstader S. L., Goldstein M. B., Cardella C. J., Holecsek M. J., Kunyetz R. and Giammarco R. A.: Kaposi's sarcoma in recipients of renal transplants. *Am. J. Med.* 67, 759-765, 1979.

16. Hassett J. M., Zaroulis C. G., Greenberg M. L. and Siegal F. P.: Bone-marrow transplantation in AIDS. *New Engl. J. Med.* 309, 665, 1983.

17. Hersh E. M., Reuben J. M., Rios A., Mansell P. W. A., Newell G. R., McClure J. E. and Goldstein A. L.: Elevated serum thymosin  $\alpha$ -1 levels associated with evidence of immune dysregulation in male homosexuals with a history of infectious diseases or Kaposi's sarcoma. *New Engl. J. Med.* 308, 45-46, 1983.

18. Krim M.: Towards tumor therapy with interferons, Part I - Interferons: production and properties. *Blood* 55, 711-721, 1980.

19. Krown S. E., Real F. X., Cunningham-Rundles S., Myskowski P. L., Koziner B., Mittelman A., Oettgen H. F. and Safai B.: Interferon in the treatment of Kaposi's sarcoma. *New Engl. J. Med.* 309, 923-924, 1983.

20. Krown S. E., Real F. X., Cunningham-Rundles S., Myskowski P. L., Koziner B., Fein S., Mittelman A., Oettgen H. F. and Safai B.: Preliminary observations on the effect of recombinant leucocyte A interferon in homosexual men with Kaposi's sarcoma. *New Engl. J. Med.* 308, 1071-1076, 1983.

21. Lane C. H., Masur H., Edgar L. C., Whalen G., Rook A. H. and Fauci A. S.: Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *New Engl. J. Med.* 309, 453-458, 1983.

22. Laubenstein L., Kriegel R. J., Hymes K. B. and Muggia F. M.: Treatment of epidemic Kaposi's sarcoma with VP 16-213 (etoposide) and a combination of doxorubicin, bleomycin and vinblastine (ABV). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* (abstract) 2, 228, 1983.

23. Macek C.: Acquired immunodeficiency syndrome cause(s) still elusive. *JAMA* 248, 1423-1431, 1982.

24. Marwick C.: Interleukin 2 trial will try to spark flagging immunity of AIDS patients. *JAMA* 250, 1125, 1983.

25. Mascart-Lemone F., Huygen K., Clumeck N., Brenez D., Bolla K. and Duchateau J.: Stimulation of cellular function by thymopentin (TP5) in three AIDS patients. *Lancet* 1, 735-736, 1983.

26. Oleske J., Minnefor A., Cooper R. Jr, Thomas K., de la Cruz A., Ahdieh H., Guerrero I., Joshi V. V. and Desposito F.: Immune deficiency in children. *JAMA* 249, 2345-2349, 1983.

27. Poon M. C., Landay A., Prasthofer E. F. and Stagno S.: Acquired immunodeficiency syndrome with pneumocystis carinii pneumonia and mycobacterium avium-intracellular infection in a previously healthy patient with classic hemophilia: clinical, immunologic and virologic findings. *Ann. Intern. Med.* 98, 287-290, 1983.

28. Rogers M. F., Morens D. M., Stewart J. A., Kaminski R. M., Spira T. J., Florino P. M., Larsen S. A., Francis D. P., Wilson M., Kaufman L. and the Task Force on Acquired Immune Deficiency Syndrome: National case-control study of Kaposi's sarcoma and pneumocystis carinii pneumonia in homosexual men (part 2, laboratory results). *Ann. Intern. Med.* 99, 151-158, 1983.
29. Rubinstein A., Sicklick M., Gupta A., Bernstein L., Klein N., Rubinstein E., Spigland I., Fruchter L., Litman N., Lee H. and Hollander M.: Acquired immunodeficiency with reversed T4/T8 ratios in infants born to promiscuous and drug-addicted mothers. *JAMA* 249, 2350-2356, 1983.
30. Sell K. W., Folks T., Kwon-Chung K. J., Coligan J. and Lee Maloy W.: Cyclosporin immunosuppression as the possible cause of AIDS. *New Engl. J. Med.* 309, 1065, 1983.
31. Sidhu G. S., Stahl R. E., El-Sadr W. and Zolla-Pazner S.: Ultrastructural markers of AIDS. *Lancet* 1, 890-891, 1983.
32. Tsuchiya S., Imaizumi M., Minegishi M., Konno T. and Tada K.: Lack of interleukin 2 production in a patient with OKT4 T-cell deficiency. *New Engl. J. Med.* 308, 1290, 1983.
33. Volberding P., Conant M. A., Stricker R. B. and Lewis B. J.: Chemotherapy in advanced Kaposi's sarcoma: implications for current cases in homosexual men. *Am. J. Med.* 74, 652-656, 1983.
34. Volberding P.: Single agent or combination chemotherapy of Kaposi's sarcoma in acquired immune deficiency syndrome. Communication presented at the American Society of Clinical Oncology, 19th annual meeting, San Diego, California, may 22-24, 1983.
35. Zakowski P., Fligel S., Berlin G. W. and Johnson B. L.: Disseminated mycobacterium avium-intracellulare infection in homosexual men dying of acquired immunodeficiency. *JAMA* 248, 2980-2982, 1982.

Adresse des auteurs: Dr Ph. Henrivaux, Institut de médecine, Hôpital universitaire de Bavière, boulevard de la Constitution 66, B-4020 Liège.