



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Mercredi 17 novembre 2004

12 h 30 - 13 h 00 (Grand Amphithéâtre)

CONFÉRENCE

Que reste-t-il de la pathologie liée au VIH ?

HOFMAN P

Laboratoire de Pathologie Clinique et Expérimentale et Équipe INSERM 0215, Hôpital Pasteur, 06002, Nice Cedex 1.

La première drogue anti-rétrovirale utilisée dans la lutte contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la zidovudine (AZT), fut mise sur le marché par les laboratoires Burroughs Wellcome et administrée en essais cliniques chez l'homme en février 1986. Puis les inhibiteurs protéasiques et les différents analogues nucléosidiques firent leur apparition conduisant à la mise en place d'un « cocktail » médicamenteux anti-rétroviral « hautement actif » ou HAART (highly active anti-retroviral therapy). Ce traitement est ainsi régulièrement proposé en France depuis 1996 aux patients VIH positifs. L'administration de ces nouvelles thérapeutiques a depuis profondément modifié le spectre des différentes maladies et complications associées à l'état d'immunodépression. Ainsi, alors que de nombreuses infections opportunistes, comme la toxoplasmose, la cryptococcose, la pneumocystose, les mycobactérioses, ou la leishmaniose, présentaient une incidence très élevée selon les territoires d'endémie [1-3], l'ensemble de ces maladies infectieuses a vu leur fréquence brutalement chuter dans les cohortes de patients traités par les anti-rétroviraux. Toutefois, l'augmentation de la survie de ces patients a eu comme premier effet de voir apparaître un plus grand nombre d'affection néoplasiques, en particulier de lymphomes malins, chez des patients ayant une fonction immunitaire alors insuffisamment rétablie [4, 5]. La plupart des traitements anti-rétroviraux permettant une augmentation satisfaisante du nombre de lymphocytes CD4 positifs, certains inhibiteurs de protéases exerçant en particulier une activité anti-apoptotique sur ces lymphocytes. Ainsi, les principales maladies actuellement observées chez les patients VIH positifs traités par les anti-rétroviraux sont en fait la conséquence directe de ces thérapeutiques présentant de nombreux effets secondaires [6]. Il peut s'agir de divers réactions dysimmunitaires [7], de réactions d'hypersensibilité, de myotoxicité et hépatotoxicité [8], de troubles graves du métabolisme glucidique et lipidique [9], d'affections osseuses [10], et probablement de nouvelles formes d'encéphalite liée au VIH [11]. Ces multiples complications iatrogènes, dont le pathologiste peut avoir à faire le diagnostic, seront essentiellement détaillées.

Pathologies associées aux traitements anti-rétroviraux

LE SYNDROME DE RESTAURATION IMMUNITAIRE

Certains patients développent dans les premiers mois qui suivent le début du traitement anti-rétroviral, des

réactions inflammatoires très intenses, locales et systémiques, coïncidant avec la soudaine augmentation du taux de lymphocytes CD4 positifs. Ce syndrome est probablement dû à une brutale hypersensibilité à différents antigènes présents dans les tissus. Ainsi ces réactions inflammatoires sont associées au niveau du système nerveux central, à des méningites à cryptocoques ou à des cryptococques cérébraux multiples, à une toxoplasmose, à une aggravation des lésions d'encéphalite multifocale progressive ou de leucoencéphalopathie démyélinisante sévère, à une inflammation intraoculaire associant rétinite à cytomégalovirus et uvéite [7]. Cette recrudescence d'infections opportunistes dans le cadre du syndrome de restauration immunitaire se traduit également au niveau des ganglions lymphatiques par des réactions granulomateuses de type sarcoïdique, parfois associées à la présence de mycobactéries, par des infections virales multiples (varicelle, maladie herpétique, hépatites virales B et C, infection à papillomavirus), ou par des infections cutanées (folliculite à demodex). D'autres lésions sont également observées au cours de ce syndrome : au niveau des ganglions lymphatiques, une hyperplasie folliculaire et de volumineux centres germinatifs, et au niveau du thymus, une augmentation considérable de volume.

LA TOXICITÉ DES ANTI-RÉTROVIRAUX

Certaines drogues anti-rétrovirales provoquent des réactions idiosyncrasiques, alors que d'autres sont toxiques de manière spécifique, ou bien en association, ceci en fonction de la durée du traitement et des doses cumulatives [6]. Les réactions d'hypersensibilité cutanée se traduisent par des éruptions parfois fatales, associées à une éosinophilie, une fièvre et un œdème. Un des syndromes les mieux connus lié aux nouvelles thérapeutiques anti-rétrovirales est certainement le syndrome lipodystrophique [9]. Cliniquement, il peut s'agir de lipotrophie ou de lipohypertrophie de siège périphérique (face, membres, fesse) ou central (taille, région thoracique dorsal, poitrine). Il peut ainsi exister une « bosse de bison » entre les épaules, identique à celle que l'on observe dans le syndrome de Cushing, une gynécomastie, des lipomes multiples, ou une augmentation considérable du tour de cou et de la taille [6, 9]. Au niveau du visage, la disparition des boules de Bichat est associée à des pommettes très saillantes et à un creusement des orbites. Selon les études, la prévalence de ce syndrome lipodystrophique lors du traitement

anti-rétrovirale est variable, allant jusqu'à 80 %. Les biopsies réalisées au niveau du tissu adipeux montre un amincissement du tissu adipeux sous cutané et périannexiel dermique, des lipogranulomes et une prolifération vasculaire. Des territoires de fibrose collagène sont associés à des adipocytes de taille variée. Des images d'apoptose peuvent être détectées par méthode TUNEL à la fois au niveau des adipocytes et dans les cellules endothéliales. En ultrastructure, le nombre des mitochondries semble augmenté, mais il est alors difficile d'être quantitatif, et ces mitochondries sont surtout de grande taille et bien visibles. Le principal mécanisme évoqué pour expliquer le rôle des analogues nucléosidiques au cours des lipodystrophies est une toxicité mitochondriale. Concernant l'effet des anti-protéases, certains auteurs émettent l'hypothèse d'une toxicité intra-adipocytaire, compte tenu de l'homologie de structure de ces inhibiteurs avec des protéines régulant la différenciation adipocytaire (CRABP-1) et le métabolisme lipidique (LRP). En fait l'association des analogues nucléosidiques avec les anti-protéases semble fortement potentialiser le risque d'apparition des lipodystrophies. Dès 1988, la myotoxicité périphérique et cardiaque due à l'AZT a été reconnue associant des myopathies nécrosantes ou non, et des cardiomyopathies [6]. Les biopsies musculaires révèlent alors en général des foyers de myonécrose avec les présence de fibres de type « ragged red » et des inclusions paracristallines. Les études expérimentales effectuées sur des souris transgéniques montrent que les nouveaux traitements anti-rétroviraux entraînent une cardiomyopathie mitochondriale associée à une augmentation des lactates plasmatiques. Il peut exister aussi une toxicité hépatique directe des thérapeutiques anti-rétrovirales parfois responsable d'une stéatose massive associée à une acidose lactique fatale [6, 8]. L'ostéonécrose et l'ostéopénie prédominant au niveau des épaules et des hanches, sont décrites chez les patients VIH positifs, de façon indépendante aux facteurs de risque classique (hypertrigycéridémie, corticothérapie, alcool) [10]. Il a été alors suggéré un lien direct entre l'administration d'inhibiteurs de protéases et l'ostéonécrose. Bien d'autres complications associées aux anti-rétroviraux sont décrites, tubulopathie des tubules rénaux proximaux, pancréatites, etc [6].

Autres pathologies

On estime actuellement aux États-Unis qu'un tiers des patients VIH positifs éligibles pour recevoir un traitement par anti-retroviraux ne sont pas soignés pour divers raisons : patients non compliants (en particulier les toxicomanes) ou de niveau socioéconomique bas (en particulier la population hispanique et les sujets de race noire). Dans certains continents, la progression de l'épidémie liée au VIH est constante (Amérique du Sud, Afrique), alors que l'émergence d'un nombre spectaculaire de patients infectés se fait également sur le continent asiatique (en particulier en Chine et en Inde), et dans les pays de l'Europe de l'est. Ainsi, l'ensemble des pathologies déjà décrit en association à ce

syndrome d'immunodépression continue à croître et à se développer dans le monde. Ce fait impose au pathologiste français, compte tenu des cas d'importation potentielle, de rester vigilant dans la connaissance de ces pathologies. Certaines pathologies très peu décrites émergent constamment chez les patients VIH positifs. Ainsi, des maladies infectieuses, autrefois méconnues ou rarissimes chez l'homme, sont de plus en plus souvent rapportées [12]. Les nouveaux traitements anti-rétroviraux sont capables de modifier complètement le devenir de certaines infections chez les patients VIH positifs : à titre d'exemple, les infections à *Acanthamoeba* (encephalite, kératite, sinusite), auparavant constamment fatales, peuvent disséminées et ne pas être systématiquement mortelles chez les patients traités par ces nouvelles thérapeutiques [13]. Enfin, les conséquences de l'infection par le VIH sur l'évolution des nouvelles maladies émergentes, comme par exemple l'infection par le coronavirus, ne peuvent pas être actuellement évaluées, faute d'un recul suffisant [14].

Références

- [1] Hofman P, Bernard E, Michiels JF, Thyss A, Le Fichoux Y, Loubière R. Extracerebral toxoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Pathol Res Pract* 1993 ; 189 : 894-901.
- [2] Hofman P, Saint-Paul MC, Battaglione V, Michiels JF, Loubière R. Autopsy findings in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). A report of 395 cases from the south of France. *Pathol Res Pract* 1999 ; 195 : 209-17.
- [3] Hofman V, Marty P, Perrin C, Saint-Paul MC, Le Fichoux Y, Glaichenhaus N *et al.* The histological spectrum of visceral leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* MON-1 in acquired immune deficiency syndrome. *Hum Pathol* 2000 ; 31 : 75-84.
- [4] Ruco LP, Di Napoli A, Pilozzi E, Talerico C, Uccella I, Giancola ML *et al.* Peripheral T cell lymphoma with cytotoxic phenotype : an emerging disease in HIV-infected patients ? *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004 ; 20 : 129-33.
- [5] Zhao X, Sun NC, Witt MD, Keller M, Niihara Y. Changing pattern of AIDS : a bone marrow study. *Am J Clin Pathol* 2004 ; 121 : 393-401.
- [6] Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000 ; 356 : 1423-30.
- [7] Cheng VC, Yuen KY, Chan WM, Wong SS, Ma ES, Chan RM. Immunorestitution disease involving the innate and adaptive response. *Clin Infect Dis* 2000 ; 30 : 882-92.
- [8] Bienvenu L, Burel F, Hofman V, Itchai C, Amaro J, Hofman P. Une étiologie rare de stéatose hépatique avec acidose lactique : la toxicité des analogues nucléosidiques anti-viraux. *Ann Pathol* 2001 ; 21 : 160-3.
- [9] Carr A. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults : a case-control study. *Lancet* 2003 ; 361 : 726-35.
- [10] Monier P, McKown K, Bronze MS. Osteonecrosis complicating highly active antiretroviral therapy in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000 ; 31 : 1488-92.
- [11] Vallat-Decouvelaere AV, Chretien F, Lorin de la Grandmaison G, Carlier R, Force G, Gray F. La pathologie du système nerveux central liée au VIH à l'ère des multi-thérapies. *Ann Pathol* 2004 ; 24 : 31-44.
- [12] Huerre M, Hofman P. Les nouvelles maladies infectieuses émergentes. *Ann Pathol* 2000 ; 4 : 351-60.
- [13] Carter WW, Gompf SG, Toney JF, Greene JN, Cutolo EP. Disseminated *Acanthamoeba* sinusitis in a patient with AIDS : a possible role for early antiretroviral therapy. *AIDS Read* 2004 ; 14 : 41-9.
- [14] Wong AT, Tasang OT, Wong MY, Lim WL, Zheng BJ, Lee SS *et al.* Coronavirus infection in an AIDS patient. *AIDS* 2004 ; 18 : 829-30.