

J.-P. BENZÉCRI

État du système immunitaire et histoire clinique chez les patients infectés par le virus VIH

Les cahiers de l'analyse des données, tome 15, n° 3 (1990),
p. 279-284

http://www.numdam.org/item?id=CAD_1990__15_3_279_0

© Les cahiers de l'analyse des données, Dunod, 1990, tous droits réservés.

L'accès aux archives de la revue « Les cahiers de l'analyse des données » implique l'accord avec les conditions générales d'utilisation (<http://www.numdam.org/conditions>). Toute utilisation commerciale ou impression systématique est constitutive d'une infraction pénale. Toute copie ou impression de ce fichier doit contenir la présente mention de copyright.

NUMDAM

Article numérisé dans le cadre du programme
Numérisation de documents anciens mathématiques

<http://www.numdam.org/>

ÉTAT DU SYSTÈME IMMUNITAIRE ET HISTOIRE CLINIQUE CHEZ LES PATIENTS INFECTÉS PAR LE VIRUS VIH

[IMM. CLIN. VIH]

J.-P. BENZÉCRI

1 Clinique et biologie

Avant de poser, sous le titre du présent article, de pressantes questions aux biologistes et aux médecins, le géomètre que je suis, élevé dans une famille de médecins, et appliqué, depuis un quart de siècle, à l'analyse statistique multidimensionnelle des données cliniques, veut esquisser un schéma de la médecine.

Au seuil de son *Manual de diagnóstico etiológico*, l'illustre G. Marañon décrit le diagnostic "comme un raisonnement qui, s'appuyant sur le plus grand nombre possible de données et l'exacte critique de celles-ci, va de ce qui se voit immédiatement, du symptôme d'appel ou du syndrome - c'est-à-dire de la réunion habituelle d'un groupe de symptômes - auxquels il ne s'arrête pas plus que nécessaire, jusqu'à l'étiologie".

Le raisonnement du médecin doit intégrer des signes et syndromes dont les lois ne sont pas moins constantes que celles de tout autre phénomène naturel, et une histoire de cas que Marañon caractérise avec humour en affirmant que: "L'expérience clinique se crée en grande partie avec des malades qui présentent précisément les symptômes que, selon le maître et le livre, ils ne devraient pas présenter".

Le même auteur oppose à la "vaste expérience acquise avec des moyens d'exploration... plus pénétrants que la vue, le toucher et l'ouïe... l'énorme marge d'erreur que l'individuel donne au prétendu diagnostic différentiel".

Il n'est pas légitime de marquer une préférence entre ce que nous appellerons, en bref, l'information biologique, qu'apportent les "moyens d'exploration les plus pénétrants" et les données cliniques qui, si souvent, défient "le maître et le livre". Mais l'analyse statistique doit tenir compte de cette dualité dans les données, et en rendre un reflet dans ses conclusions.

2 Les données de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

De la base de données relationnelles "CONSULT", F. Tekaiia, guidé par Ph. Sansonetti et J.-M. Claverie a extrait un tableau de données dont l'analyse nous a longtemps arrêté. Il s'agit de patients infectés par le VIH; et, en bref, l'individu statistique de l'analyse (la 'ligne' du tableau) est la 'consultation'; chaque sujet étant examiné, en moyenne, deux fois par an.

L'ensemble des variables relevées à chaque consultation montre bien la dualité entre biologie et clinique. Un bloc cohérent, sinon exhaustif, de variables décrit l'état du système immunitaire au niveau cellulaire et humoral. Sont dénombrés: les lymphocytes (de toute catégorie), les lymphocytes T4 et T8 (comptés séparément), les plaquettes; sont dosées les IgG, IgM et IgA ainsi que la $\beta 2$ -microglobuline.

Tel quel, et bien mieux encore après analyse statistique, ce bloc peut être pris comme une lecture sur un instrument de mesure, un 'thermomètre' du système immunitaire. Le médecin interprétera en terme de signes ou de syndromes, d'après des seuils (e.g. $T4/\mu l < 500$); le statisticien préfère voir une donnée universelle qui peut être suivie sur tout sujet sain ou malade, atteint d'une pathologie bénigne ou maligne.

D'autres variables diverses, bien que relevées par des moyens "plus pénétrants que les sens", nous paraissent particulièrement soumises à l'histoire contingente du cas et recueillies pour cerner une maladie particulière. Ce sont: réactions cutanées à la Candidine et à la Tuberculine, AgHBs, Anti-CMV, antigénémie-p25. Avec les variables 'Mycose' et 'Symptômes' (Neurologiques, Fonctionnels, etc...) on entre dans le domaine propre de la clinique.

Enfin, le stade, numéroté de 1 à 14 selon la classification de l'Hôpital Pasteur, donne une estimation globale, qui, pour le statisticien, est comme la "pierre de Rosette" d'après laquelle il entreprend de déchiffrer les signes biologiques qui sont d'abord pour lui comme autant d'hiéroglyphes.

3 Le tableau de l'état du système immunitaire

L'analyse multidimensionnelle est le plus fructueuse quand, appliquée à la description ordonnée d'un aspect de la réalité, elle en révèle la simplicité foncière, réduisant le grand nombre des variables de base à un petit nombre de dimensions ou 'facteurs'. Aussi, de la présente étude, le statisticien retiendra-t-il seulement, avec la note de stade, ce qu'on a appelé "le bloc du système immunitaire".

Homogènes quant à l'objet, les variables de ce bloc n'en sont pas moins hétérogènes quant au format: d'une part des dénombrements, de l'autre des concentrations; et avec, pour les variables de même nature, des ordres de grandeur différents. Aussi a-t-on appliqué un codage, d'ailleurs classique, attribuant à chaque variable v trois modalités: $\{v-, v\approx, v+\}$, respectivement

faible, moyenne et forte; chaque individu i étant noté suivant ces trois modalités, avec, e.g., les notes $\{2/3, 1/3, 0\}$ si v est nettement faible, sans l'être jusqu'à l'extrême.

Ainsi, avec 1000 consultations et 8 variables, chacune découpée en 3 modalités, on a un tableau à 1000 lignes et 24 colonnes. À ce tableau, on peut adjoindre autant de lignes qu'il y a de stades (ou, plus précisément, de stades attestés par un nombre assez élevé de consultations). La ligne afférente à un stade est simplement calculée en faisant la somme (on dit: le cumul) des lignes des consultations comprises dans ce stade.

La signification d'un tel cumul apparaît si l'on sait que la méthode d'analyse des correspondances place les individus (lignes; et, aussi, colonnes) en fonction de leur profil, c'est-à-dire des rapports qu'ont entre eux les nombres, et non en fonction des nombres eux-mêmes (ainsi procède le lecteur qui, sans disposer d'un outil de calcul puissant, convertit les valeurs brutes en pourcentages).

Sans reprendre en détail ce qui est exposé ailleurs, nous dirons que l'analyse représente sur des plans munis d'axes l'ensemble des lignes et l'ensemble des colonnes du tableau principal traité: celui-ci pouvant être soit le tableau des consultations soit celui des stades; l'autre tableau (*stades* si les *consultations* sont en principal; et *consultations* dans le cas contraire) étant lui aussi figuré, comme l'on dit, en *supplémentaire*.

4 Les facteurs de l'état immunitaire

L'interprétation des résultats se fait d'abord sur l'ensemble des modalités des variables et sur l'ensemble des stades (que celui-ci soit en supplémentaire ou en principal); les consultations individuelles ne sont considérées qu'ensuite; et seulement par le biais des stades, chaque individu n'étant représenté que par le numéro de son stade; et les sous-nuages de points afférents à chaque stade étant, pour plus de clarté, figurés séparément.

En bref, on trouve, à une extrémité de l'axe 1, les modalités faibles des dénombrements cellulaires associées aux modalités fortes des concentrations en globulines; à l'autre extrémité sont les modalités opposées: fortes pour les dénombrements, faibles pour les concentrations. L'examen de la séquence assez régulièrement ordonnée des stades montre que cette dernière extrémité, correspond à un état normal ou peu perturbé [à une réserve importante près: la prolifération des T8, sur laquelle on reviendra dans la suite]; le pôle opposé, où se situent, *en moyenne*, les états les plus graves, pouvant donc être caractérisé par l'association de deux symptômes: pancytopénie et hyperglobulinémie.

Dans l'analyse où les consultations individuelles sont en principal, s'opposent, sur l'axe 2, d'une part, toutes les modalités fortes et, de l'autre, toutes les modalités faibles. Puisque, à la différence de ce qui est sur l'axe 1, dénombrements cellulaires et concentrations en globulines sont solidaires, nous

avons d'abord suggéré, compte tenu de l'expérience acquise sur des données soumises à nous par le Pr. BOUREL et ses collaborateurs de Rennes, puis par le Pr. SANDOR, de l'Institut Pasteur, que le facteur 2 était créé par l'hémodilution, phénomène commun lié aux variations normales de la volémie au cours du nyctémère. Mais cette interprétation n'est pas confirmée par une analyse complémentaire prenant en compte l'hématocrite en plus des dénombrements et concentrations. Sur l'axe 2, les modalités {HC-, HC=, HC+} de la variable "hématocrite" sont proches de l'origine; mais HC- et HC+ vont avec les modalités de signe contraire des autres variables.

[L'interprétation de l'axe 2 restait donc en suspens; quand, comme on l'explique ailleurs (cf. [ANA. CLIN.], in CAD, Vol XV, 3), des publications de Fr. VUILLIER et M. ZOUALI (postérieures à la première rédaction de la présente note), ont appelé notre attention sur le fait que la modalité supérieure T8+ du taux de lymphocyte T8 (modalité associée, sur le demi axe $F1 > 0$), aux caractères propres aux sujets asymptomatiques) est très anormalement élevée; ce qui signale que, dès le stade initial de l'infection, se produit une prolifération anormale des T8, corrélative d'une diminution du rapport T4/T8 qui ira en s'aggravant dans la suite de la maladie. Les seuls états véritablement proches de la normale sont donc confinés dans le quart de plan $(F1 > 0; F2 > 0)$; en descendant vers $F2 < 0$, à partir de la normale, on se dirige vers la modalité 'T8+'; ce qui pourrait correspondre à la phase initiale de l'infection par le VIH; phase dite asymptomatique, mais dont l'importance tend à être affirmée.]

5 Stades de l'infection HIV et état immunitaire

L'étagement des stades a fourni l'interprétation du facteur 1; (que nous considérerons seul dans la suite à l'exclusion du facteur 2). Mais il s'en faut de beaucoup que l'état immunitaire (tel que le révèlent nos données) détermine univoquement le stade: d'ailleurs la définition du stade résulte d'une synthèse, ou plutôt d'un compromis, entre ce qu'au §1 on a appelé biologie et clinique.

Les sous-nuages des consultations afférentes à un stade peut être fort étalé le long de l'axe 1: ceci est particulièrement vrai pour les stades 4 et 7, dont les cliniciens savent bien qu'ils rassemblent des états assez hétérogènes; au stade 14, lui-même, du SIDA *stricto sensu*, on trouve plusieurs patients dont l'état immunitaire apparaît proche de la normale (du moins si l'on se borne à considérer nos variables): il s'agit de sujets précocement atteints par un sarcome de Kaposi.

De plus, certains stades ne sont attestés que par un très petit nombre de consultations. Même si le premier facteur fournit une estimation approchée du stade, cette estimation ne peut être indéfiniment améliorée. Les cliniciens le savent mieux que tout statisticien: l'état d'un malade ne se mesure pas par un nombre unique; et, plus clairement encore, l'évolution n'en est pas linéaire.

Parvenu à ce point de la recherche statistique, nous proposons de poursuivre, parallèlement plutôt que conjointement, la collecte et l'analyse de données relatives, d'une part, à l'état immunitaire et, de l'autre, au devenir clinique des patients infectés par le HIV.

6 L'équilibre du réseau immunitaire

Depuis le début des années 1970, N. K. Jerne, et d'autres après lui, ont conçu le système immunitaire comme un réseau dont les divers termes sont en équilibre du fait de messages humoraux qu'ils émettent et auxquels ils répondent. Même si la prolifération des infections opportunistes atteste que le système immunitaire est soumis à des sollicitations extérieures bien plus nombreuses qu'on a pu le croire, il est très vraisemblable que ce système maintient l'équilibre en son sein par les mêmes instruments qui jouent occasionnellement (ou plutôt constamment) pour prévenir l'individu de succomber aux agressions.

Ces instruments ne sont peut-être pas autres que ceux qui maintiennent, plus généralement, la forme même de l'individu vivant. De travaux en cours à Paris et à Shanghai, il résulte que l'acide tout-trans-rétinoïque est un message approprié pour faire parcourir à la cellule leucémique bloquée dans sa maturation les étapes de la différenciation cellulaire.

Dans le cas du SIDA on s'étonne de voir que le taux des lymphocytes T4 s'abaisse très fortement, alors que seule une fraction de ceux-ci est infectée par le VIH. Il s'agit, apparemment, d'un trouble de l'homéostasie: ou bien le VIH émet un message qui réprime la maturation de la lignée aboutissant aux T4; ou bien, ce qui a un effet équivalent, le VIH met en circulation un leurre qui simule pour les autres constituants du système un message de prolifération des T4.

L'accumulation des diverses gammaglobulines s'expliquerait par un dérèglement de la synergie normale entre lymphocytes T et lymphocytes B.

Certes, il appartient à la biologie moléculaire plutôt qu'à la statistique d'intercepter et de décrypter les messages que nous incriminons! (ou de substituer, aux messages naturels absents, des messages artificiels tels que celui dont l'heureux effet a pu transformer la cellule leucémique). Mais l'analyse des données peut décrire globalement l'équilibre du système immunitaire. Il suffit que soient recueillies des suites d'observations (de même format que celui des consultations considérées ci-dessus) effectuées dans diverses circonstances et à différentes échelles de temps.

On considérera, notamment, les questions suivantes: évolution nyctémérale de l'état du système, non seulement de par l'effet de l'hémodilution, mais en variations de profils (ou de proportions mutuelles des constituants); réponse d'un sujet sain à une infection bénigne (grippe, infection intestinale...); perturbations résultant de troubles infectieux ou parasitaires majeurs.

Il importe de noter que ces questions relevant de la physiologie générale sont comme le cadre qu'il importe d'avoir tracé pour y inscrire les variations propres aux sujets infectés par le VIH, observées, elles aussi, dans les diverses circonstances et à toute échelle de temps. Ainsi, sera, notamment, précisée la perte d'équilibre observée par le clinicien chez maint sujet séro-positif ébranlé par une atteinte qu'un sujet normal eût bien tolérée.

7 Enchaînement des stades et typologie des parcours cliniques

Considérés comme des suites d'épisodes aigus et de périodes d'équilibre ou de lente dérive, les parcours cliniques de sujets infectés par le VIH sont, pour le statisticien, des objets multidimensionnels qui offrent prise à l'analyse. La notion de stade, ou point de repère, devra être comprise relativement à des parcours-type. Même si, comme le dit Marañon, "l'essence du pathologique est le paradoxe et l'imprévu", ces paradoxes, comme les sophismes, ont leurs lois et l'imprévu n'est que l'actualisation d'une menace. Généralement incapable de prédire l'instant précis de la rupture, ou le tracé de la déchirure, la mécanique calcule des limites d'élasticité et assigne des probabilités aux accidents.

On exploitera donc de ce point de vue les données de la base "CONSULT".

Bibliographie

- J. Charlemagne: *Le système immunitaire*, Hermann, Paris, 1989.
- L. Degos: Décancérisation réussie, réponses à Martine Lenoble, in *JIM*, 158, 13-14, (1990).
- Fr. Vuillier: Étude de sous-populations lymphocytaires: un intérêt pour la clinique, in *ADIP*, Lettre de l'Association pour l'Institut Pasteur; n° 31, pp. 106-110, Juin 1990.
- N. K. Jerne: The somatic generation of immune recognition, in *J. Immunol.* 128, 2779-2785 (1970); Towards a network theory of the immune system, in *Ann. Immunol.* (Institut Pasteur), 125C, 373-389 (1974); Idiotypic networks and other preconceived ideas, in *Immunol Rev.*, 79, 5-24 (1984). travaux cités d'après J. Charlemagne, *op. laud.*
- G. Marañon: *Manual de diagnóstico etiológico*; Espasa-Calpe, Madrid, 1a ed. 1943, 5a ed 1950, ...
- G. Sandor, P. Lenoir, M. Kerbaol: Une étude en ordinateur des corrélations entre les modifications des protéines sériques en pathologie humaine, note présentée par J. Tréfouël, in *CRAS*, 272, 331-334, Paris (1971); reproduit dans: J.-P. Benzécri et coll., *L'Analyse des Données*, Vol I., Dunod, Paris.
- M. Zouali: Diversité et modulation idiotypique de la réponse immunitaire contre le VIH, in *ADIP*, Lettre de l'Association pour l'Institut Pasteur; n° 31, pp. 68-72, Juin 1990.