

ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROME (AIDS)

Antibodies to a Retrovirus Etiologically Associated with AIDS in Populations with Increased Incidence of the Syndrome

UNITED STATES OF AMERICA. — Evidence implicates a retrovirus as the etiologic agent of acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Two prototype isolates have been described. One was isolated from the lymph node cells of a homosexual man with unexplained generalized lymphadenopathy, a syndrome associated with AIDS, and was termed lymphadenopathy-associated virus (LAV). A morphologically similar T-lymphotropic retrovirus (HTLV-III) was isolated from lymphocytes of 26 (36%) of 72 patients with AIDS and from 18 (86%) of 21 patients with conditions thought to be related to AIDS. The isolation of retroviruses antigenically identical to LAV from a blood donor-recipient pair, each of whom developed AIDS, provides further evidence that this virus is the etiologic agent of AIDS and may be transmitted through blood transfusion.¹

Although direct comparative results have not been published, HTLV-III and LAV are likely to be the same virus because: they have the same appearance by electron microscopy; they are both lymphotropic and cytopathic for OKT-4 cells; isolates from American AIDS patients, when compared, were immunologically indistinguishable from LAV; serological tests of a large number of specimens from patients with AIDS or related conditions show similar results when either of the prototype viruses is used as antigen; and preliminary results suggest that LAV and HTLV-III are at least highly related based on competitive radioimmunoassay of their core proteins.

Three basic serological procedures are currently described for the detection of antibody to HTLV-III/LAV: an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to whole disrupted virus; a radioimmunoprecipitation assay (RIPA) to the presumed major core protein (called p25) of LAV; and assay of antibody to major viral antigens by the Western blot technique. Sera from several

¹ See No 17, 1984, pp 128-129

SYNDROME D'IMMUNODÉFICIT ACQUIS (SIDA)

Anticorps dirigés contre un rétrovirus étiologiquement associé au SIDA dans les populations où ce syndrome présente une incidence accrue

ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE. — Les faits expérimentaux indiquent que l'agent étiologique du syndrome d'immunodéficit acquis (SIDA) est un rétrovirus. Deux isolements prototypes ont été décrits. L'un d'eux provient des cellules ganglionnaires d'un homosexuel atteint de polyadénopathie inexpliquée, syndrome associé au SIDA, et a été dénommé LAV (*lymphadenopathy-associated virus*). Un rétrovirus morphologiquement semblable, le HTLV-III, (*human T-lymphotropic virus*) a été isolé des lymphocytes de porteurs de SIDA (26 sur 72, soit 36%) et chez des patients atteints d'affections que l'on pense associées au SIDA (18 sur 21, soit 86%). L'isolement de rétrovirus antigéniquement identiques au LAV dans le sang d'un couple donneur-receveur, dont chacun des membres a contracté le SIDA, apporte une indication supplémentaire que ce virus est l'agent étiologique du SIDA et peut se transmettre par transfusion sanguine.¹

Même si aucune comparaison directe n'a été publiée, il est probable que le HTLV-III et le LAV constituent un seul et même virus. En effet ils se présentent sous le même aspect en microscopie électronique; tous deux sont lymphotropes et cytopathogènes vis-à-vis des cellules OKT-4; du point de vue immunologique les isolements effectués sur les patients américains atteints de SIDA ne se distinguent pas des isolements de LAV; les épreuves sérologiques effectuées sur un grand nombre d'échantillons recueillis chez des porteurs de SIDA ou d'affections apparentées donnent des résultats semblables quand on emploie l'un ou l'autre des virus prototypes comme antigène; et enfin, les résultats préliminaires laissent entendre que le LAV et le HTLV-III sont pour le moins étroitement apparentés ainsi qu'il ressort du comportement de leurs protéines nucléoïdales dans l'épreuve de titrage radioimmunologique compétitif.

Ordinairement on décrit 3 méthodes sérologiques de base pour la détection des anticorps anti-HTLV-III/LAV: un titrage immunoenzymatique (ELISA) sur la totalité du virus éclaté, un dosage par radioimmunoprecipitation (RIPA) de la protéine nucléoïdale présumée la plus importante (appelée p25) du LAV, et un titrage des anticorps dirigés contre les principaux antigènes viraux au moyen de la technique dite

¹ Voir N° 17, 1984, pp. 128-129.

high-risk populations are being tested by these techniques by the National Cancer Institute, the Pasteur Institute, and the Centers for Disease Control (CDC), with the support of numerous collaborators. The objectives of these investigations are to determine the frequency of exposure to HTLV-III/LAV, and to correlate seropositivity with current infection, clinical signs and symptoms, and prognosis.

Preliminary data suggest that serological evidence of exposure to HTLV-III/LAV may be common in certain populations at increased risk for AIDS. Antibody to HTLV-III was detected by ELISA in sera from 6 (35%) of 17 American homosexual men without symptoms of AIDS. Sera from 8 (18%) of 44 homosexual men without lymphadenopathy attending a venereal disease clinic in Paris had antibody to LAV detected by ELISA. Antibody prevalence to LAV (RIPA) has increased from 1% (1 out of 100) in 1978 to 25% (12 out of 48) in 1980 and 65% (140 out of 215) in 1984 among samples of sera from homosexual men attending a sexually transmitted diseases clinic in San Francisco. Antibody prevalence among the above men tested in 1984 who had no symptoms or clinical signs of AIDS or related conditions was 55% (69 out of 126). In New York City, where the AIDS cases among intravenous drug users are concentrated, 87% (75 out of 86) of recent heavy intravenous drug users without AIDS had antibody to LAV detected by ELISA, while over 58% (50 out of 86) of the same group had antibody to LAV detected by RIPA. In contrast, fewer than 10% of 35 methadone patients from New York City had antibody to LAV detected by RIPA. All of these latter patients had been in treatment for at least 3 years with greatly reduced intravenous drug usage. Seventy-two per cent (18 out of 25) of asymptomatic persons with haemophilia A in a home-care treatment programme demonstrated antibody to LAV antigens utilizing the Western blot technique. All had used factor VIII concentrates from 1980 to 1982.

EDITORIAL NOTE: The high prevalence of antibody to HTLV-III/LAV among these groups together with the increasing prevalence among homosexual men in San Francisco add further support to HTLV-III/LAV being the etiologic agent of AIDS. They further demonstrate that exposure to the virus is much more common than AIDS itself among populations with increased incidence of the disease. If AIDS follows the pattern of many other infectious diseases, host response to infection would be expected to range from subclinical to severe. Milder disease states for AIDS have been suspected, since the reported frequency of lymphadenopathy and immunological abnormalities—conditions associated with AIDS—has also been high in these groups. These data, based on limited samples of high-risk groups, suggest that the spectrum of response to infection with HTLV-III/LAV may be wide.

These serological tests are sufficiently sensitive and specific to be of value in estimating the frequency of infection with HTLV-III/LAV in certain populations, and for providing important information about the natural history of the disease in such groups. The implications of a positive test result for an individual are, however, less clear. For some, the result may be a false positive caused by infection with an antigenically related virus or nonspecific test factors. The determination of the frequency and cause of falsely positive tests is essential for proper interpretation of test results, but remains to be established, particularly in populations such as blood donors who belong to no known AIDS risk groups, where the prevalence of true infection with HTLV-III/LAV is expected to be very low.

A positive test for most individuals in populations at greater risk of acquiring AIDS will probably mean that the individual has been infected at some time with HTLV-III/LAV. Whether the person is currently infected or immune is not known, based on the serological test alone—HTLV-III/LAV has been isolated in both the presence and absence of antibody—but the frequency of virus in antibody-positive persons is yet to be determined. For seropositive individuals with mild or no signs of disease, including those in whom the virus can be demonstrated, the prognosis remains uncertain. The incubation period for the life-threatening manifestations of AIDS may range from 1 year to more than 4 years.

Carefully planned and executed studies will be required to resolve these issues, and to clarify remaining questions about the natural history of AIDS and risk factors for transmission of the virus.

Until the usefulness of positive and negative serological tests is fully established, all individuals in populations with increased incidence of AIDS, as well as those outside such groups with

«d'immunoblotting». Le *National Cancer Institute*, l'Institut Pasteur et les *Centers for Disease Control* (CDC), aidés de nombreux collaborateurs, ont entrepris d'analyser au moyen de ces techniques le sérum prélevé dans plusieurs populations à haut risque. Le but de ces recherches est de déterminer la fréquence de l'exposition au HTLV-III/LAV et d'établir une sélection entre la séropositivité observée, l'infection, les signes et les symptômes cliniques, ainsi que le pronostic.

D'après les premières données, on peut penser que les signes sérologiques d'exposition au HTLV-III/LAV seraient fréquents dans certaines populations à haut risque. On a décelé un anticorps anti-HTLV-III au moyen de l'ELISA dans le sérum de 6 patients issus d'un groupe de 17 Américains homosexuels asymptomatiques (soit 35%). Dans un groupe de 44 homosexuels masculins indemnes d'adénopathie ayant consulté un dispensaire antivénérien de Paris, 8 (18%) étaient porteurs d'un anticorps anti-LAV mis en évidence par l'ELISA. La fréquence de l'anticorps anti-LAV (titré par RIPA) est passée de 1% (1 sur 100) en 1978 à 25% (12 sur 48) en 1980 et à 65% (140 sur 215) en 1984 dans les échantillons de sérum prélevés chez des homosexuels masculins ayant consulté dans un dispensaire antivénérien de San Francisco. La fréquence de l'anticorps parmi les hommes ci-dessus examinés en 1984, exempts de symptômes et de signes cliniques de SIDA ou d'affection associée, était de 55% (69 sur 126). Dans la ville de New York où sont concentrés les cas de SIDA chez les drogués, 87% (75 sur 86) des nouveaux grands consommateurs de drogue par voie intraveineuse indemnes de SIDA étaient porteurs d'un anticorps anti-LAV mis en évidence par l'ELISA, tandis qu'au moyen du RIPA on décelait ce même anticorps chez plus de 58% des individus du même groupe (50 sur 86). Par contre, moins de 10% parmi 35 New-Yorkais traités par la méthadone étaient porteurs d'un anticorps anti-LAV décelé par le RIPA. Ces derniers patients étaient tous en désintoxication depuis au moins 3 ans, avec des injections de drogue considérablement réduites. La présence d'anticorps dirigés contre les antigènes du LAV a été mise en évidence lors d'un programme de traitement domiciliaire chez 72% des hémophiles A asymptomatiques (18 sur 25) par la technique d'immunoblotting. Tous avaient employé des concentrés de facteur VIII de 1980 à 1982.

NOTE DE LA RÉDACTION: La fréquence élevée des anticorps anti-HTLV-III/LAV dans ces groupes et sa progression parmi les homosexuels masculins de San Francisco vient renforcer l'hypothèse que le HTLV-III/LAV est l'agent étiologique du SIDA. Il apparaît également que l'exposition au virus est beaucoup plus courante que le SIDA lui-même dans les populations où cette affection présente une incidence accrue. Si le SIDA suit le tableau de nombreuses autres maladies infectieuses, il serait normal que la réponse de l'hôte à l'infection varie d'infraclinique à sévère. On a déjà soupçonné l'existence de formes bénignes de la maladie dans le SIDA, vu que la fréquence notifiée des adénopathies et des anomalies immunitaires, affections associées au SIDA, se montre également élevée dans ces groupes. Les données ci-dessus, établies avec des échantillons restreints pris dans les groupes à risque laissent entrevoir la possibilité d'un large éventail de réponses à l'infection par le HTLV-III/LAV.

Les épreuves sérologiques ci-dessus sont suffisamment sensibles et spécifiques pour être d'un intérêt réel lorsqu'il s'agit d'estimer la fréquence de l'infection par HTLV-III/LAV dans certaines populations et de recueillir des renseignements essentiels sur l'histoire naturelle de la maladie dans ces mêmes groupes. Par contre, un résultat positif, pour un individu donné, une signification moins nette. Dans certains cas, le faux positif obtenu peut être dû à l'infection par un virus apparenté du point de vue antigénique ou à des facteurs non spécifiques tenant à l'épreuve. Pour pouvoir interpréter correctement les résultats des épreuves, il est indispensable de déterminer la fréquence et l'origine des faux positifs, ce qui reste à faire. On examinera en particulier les populations comme celles des donneurs de sang appartenant à des groupes à risque non connus chez lesquels on s'attend à trouver une prévalence très faible de l'infection effective à HTLV-III/LAV.

Pour la plupart des individus appartenant aux populations à haut risque, une épreuve positive signifiera très probablement que l'individu a un jour été contaminé par le HTLV-III/LAV. Les épreuves sérologiques ne peuvent pas, à elles seules, permettre de savoir si le patient est à ce moment-là porteur ou immunisé — le HTLV-III/LAV a été isolé à la fois en présence et en l'absence d'anticorps — mais la fréquence du virus chez les porteurs d'anticorps reste à déterminer. En ce qui concerne les individus séropositifs asymptomatiques ou présentant des signes bénins de maladie, notamment ceux chez lesquels le virus peut être mis en évidence, le pronostic demeure aléatoire. La durée de l'incubation précédant l'apparition des manifestations mortelles du SIDA peut s'étendre de 1 à plus de 4 ans.

Résoudre ces questions et répondre aux interrogations qui se posent encore au sujet de l'histoire naturelle du SIDA et des facteurs de risque intervenant dans la transmission du virus, demandera des études soigneusement planifiées et exécutées.

En attendant que l'intérêt des épreuves sérologiques positives et négatives soit tout à fait démontré, il serait bon que tous les individus appartenant à des populations à incidence accrue de SIDA, de même que ceux

positive tests, should comply with the March 1983 Public Health Service recommendations for the prevention of AIDS in order to minimize transmission of the syndrome.¹ Abstinence from intravenous drug usage and reduction of needle-sharing and the use of contaminated needles by intravenous drug users should also be effective in preventing transmission of the virus and of AIDS. There remains no evidence of transmission of AIDS through casual contact. Prevention measures should stress that transmission has been only through intimate sexual contact, sharing of contaminated needles, or, less frequently, through transfusion of blood or blood products.

¹ See *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1983, Vol 32, No 8

situés en dehors de ces groupes et qui se révèlent positifs aux épreuves sérologiques, observent les recommandations pour la prévention du SIDA formulées par le *Public Health Service* en mars 1983. Leur but est de minimaliser la transmission de ce syndrome.¹ D'autres mesures devraient également permettre de prévenir la transmission du virus et du SIDA. En particulier, il faudrait que les toxicomanes s'abstiennent de se piquer, et restreignent l'emploi d'aiguilles contaminées, et plus spécialement évitent d'employer la même aiguille pour plusieurs personnes. Rien ne permet plus de penser désormais que le SIDA se transmet par simple contact. Les mesures prophylactiques devront s'appuyer sur le fait que la transmission n'a lieu que par contact sexuel intime, par la réutilisation d'aiguilles contaminées ou, moins fréquemment, par transfusion de sang ou de produits sanguins.

¹ Voir *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1983, Vol 32, N° 8.

(Based on/D'après *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1984, Vol. 33, No. 27; *US Centers for Disease Control*.)