

VHC - VIH

Pourquoi l'hépatite C est-elle plus grave chez les personnes VIH+ ? Un début de réponse immunologique

David Rey

CISIH, Hôpitaux Universitaires (Strasbourg)

**Antigen-specific
cytokine
response to
hepatitis C
virus core
epitopes in
HIV/hepatitis C
virus-coinfected
patients**

Woitas R.P.,
Rockstroh J.K.,
Beier I., Jung G.,
Kochan B., Matz
B., Brackmann
H.H.,
Sauerbruch T.,
Spengler U.
AIDS, 1999, 13,
1313-1322

Les cellules mononucléées du sang périphérique des patients coinfecteds par le VIH et le VHC produisent des quantités accrues de cytokines pro-inflammatoires, ce qui pourrait contribuer à l'évolution plus rapide de l'atteinte hépatique liée au VHC. De tels travaux in vitro restent difficiles à interpréter, mais le pronostic plus péjoratif des hépatites C chez les patients coinfecteds par le VIH semble bel et bien dû à des phénomènes immunitaires.

Il est maintenant bien établi que l'histoire naturelle de l'hépatite C est modifiée chez les patients coinfecteds par le VIH, avec une évolution plus rapide et sévère de l'hépatite et donc une progression accélérée vers la cirrhose et le cancer du foie (1). L'étiopathogénie de cette interaction reste mal connue. En effet,

s'il a bien été démontré un niveau de virémie VHC plus élevé dans le contexte du déficit immunitaire induit par le VIH, on sait également qu'il n'y a pas de corrélation entre taux d'ARN du VHC et sévérité de l'atteinte hépatique. Ceci suggère que la réponse immunitaire, plus que des facteurs viraux, intervient dans la genèse des lésions du foie. Enfin, une augmentation de l'expression du récepteur CD30 a été suggérée dans l'infection VIH, ainsi qu'une transition de la production de cytokines de type 1 vers celles de type 2.

C'est dans ce contexte que R.P. Woitas a étudié l'induction de ce récepteur CD30, ainsi que la production intracytoplasmique de cytokines par les cellules mononucléées, chez des patients infectés par le VIH et/ou le VHC.

Quarante patients ont été répartis en 3 groupes: 15 étaient coinfecteds par le VIH (asymptomatiques) et le VHC (groupe A), 15 avaient une hépatite C chronique (groupe B), et 10 une infection VIH asymptomatique sans hépatite C (groupe C). Tous les patients des groupes A et B étaient viremiques pour le VHC. La médiane des lymphocytes CD4 était de 279/mm³ et de 586/mm³ dans les groupes A et C respectivement. Le VHC était en majorité du génotype 1. Dans chaque groupe, les réponses cellulaires T dirigées contre 5 peptides (25 acides aminés) dérivés de la capsid du VHC (correspondant aux épitopes immunogéniques: CT1 à CT4) ont été analysées par cytométrie de flux sur les cellules mononucléées du sang périphérique. Ainsi l'expression du marqueur CD30 a été mesurée (immunofluorescence directe), et la production intracytoplasmique d'interleukine 2 (IL2), d'interleukine 4 (IL4), d'interleukine 10 (IL10), et d'interféron gamma (IFN) a été déterminée (immunofluorescence indirecte).

L'induction de l'expression du marqueur CD30 (réponse à au moins 1 peptide du VHC) était plus élevée dans les groupes A et B par rapport au groupe C ($p = 0,0002$). La production d'IL2 et d'IFN (augmentation d'au moins un facteur 3 des cellules positives) par l'ensemble de la population cellulaire T, induite par les antigènes du VHC, était plus importante dans le groupe A par rapport aux groupes B et C. Il n'y avait pas de différence pour l'IL4 et l'IL10 entre les groupes A et B, et leur production était faible dans le groupe C. La principale source de cytokines était représentée par les lymphocytes CD4/CD45RO.

Par contre, la production d'IL2 et IFN par les cellules T CD30 était similaire chez les patients des groupes A et B, alors que les réponses en production d'IL4 et IL10 par ce sous-groupe de cellules CD30 étaient plus importantes chez les patients coinfecteds par le VIH et le VHC par rapport aux 2 autres groupes.

Ce travail suggère donc que les cellules mononucléées du sang périphérique des patients coinfectés par le VIH et le VHC produisent des quantités accrues de cytokines pro-inflammatoires de type 1 (IL2, IFN γ) après stimulation par des antigènes de capsid du VHC, ce qui pourrait contribuer à l'évolution plus rapide de l'atteinte hépatique liée au VHC. Les auteurs concluent également que l'induction du marqueur CD30 sur les cellules T paraît reliée à la stimulation antigénique exercée par le VHC, et le profil de cytokines de type 2 (IL4 et IL10) dans ce sous-groupe de cellules CD30 est modifié par l'infection VIH associée, et pourrait ainsi moduler l'activité antivirale des cytokines de type 1.

Cette étude est la première à montrer une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires en réponse à des peptides spécifiques, tout particulièrement dans ce contexte de coinfection VIH-VHC. Il s'agit de plus d'une analyse sur des cellules mononucléées du sang périphérique et non de simples dosages sériques. Néanmoins, de tels travaux *in vitro* restent difficiles à interpréter –notamment dans un contexte de coinfections virales–, ont souvent été contradictoires dans le passé, et nécessitent donc d'être confirmés.

Quoi qu'il en soit, le pronostic plus péjoratif des hépatites C chez les patients coinfectés par le VIH semble bien dû à des phénomènes immunitaires, et non à une simple virémie plus importante, et c'est là le principal intérêt de cette étude. Le rôle de la réponse immunitaire dans le contrôle d'une infection à VHC chez le sujet immunocompétent a déjà été démontré (2, 3): dans les hépatites C non virémiques, la réponse cellulaire T est prépondérante, ou des cytokines de type 1 (IL2, IFN) préférentiellement induites, et moins d'IL10 synthétisée; alors que dans les formes chroniques virémiques, une réponse cellulaire B est plus fréquente, et on observe plus souvent une expression du CD30 et davantage d'IL10.

Le rôle éventuel des traitements antirétroviraux n'est que rapidement discuté. Parmi les patients coinfectés par le VIH et le VHC, 11/15 sont sous traitement, dont 4 incluant un inhibiteur de protéase (IP). Il n'y aurait pas de différence de production de cytokines entre patients sous IP et ceux non traités (résultats non présentés), sur des effectifs faibles. Des hépatites aiguës ont été décrites chez des patients coinfectés par le VIH et le VHC, sous traitement hautement efficace incluant un IP (4). Elles seraient dues à une restauration de l'immunité anti-VHC (réponses cellulaires T CD4 et CD8). Même si ce phénomène semble rare, il doit être pris en considération, et méritait d'être un peu plus développé dans cette étude.

Les données de ce travail ne permettent certes pas de conclure,

mais montrent que l'infection VIH modifie la réponse immunitaire (synthèse de cytokines) en réponse aux antigènes du VHC, qui a alors un rôle essentiel dans l'évolution ultérieure de l'hépatite C. Ces travaux doivent être poursuivis afin de mieux comprendre la pathogénie de l'évolution plus sévère des hépatites chroniques C dans l'infection VIH. - David Rey

1 - Darby SC, Ewart DW, Giangrande PLF et al.

" Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C "
Lancet, 1997, 350, 1425-31

2 - Woitas RP, Lechmann M, Jung G et al.

" CD30 induction and cytokine profiles in hepatitis C virus core-specific peripheral blood T lymphocytes "
J Immunol, 1997, 159, 1012-8

3 - Lechman n M, Ihlenfeldt HG, Braunschweiger I et al.

" T- and B-cell responses to different hepatitis C virus antigens in patients with chronic hepatitis C infection and in healthy anti-hepatitis C virus-positive blood donors without viremia "
Hepatology, 1996, 24, 790-5

4 - John M, Flexman J, French MAH

" Hepatitis C virus-associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with HIV protease inhibitors: an immune restoration disease? "
AIDS, 1998, 12, 2289-93