

Délétion sur le gène codant pour le récepteur du CCR5 et risque de toxoplasmose

Dominique Blanc

CIRBS, Hôpital Saint-Joseph (Paris)

Caroline Quillent

Centre Intégré de Recherches Biocliniques sur le Sida, Hôpital Saint-Joseph, (Paris)

**delta32 deletion
and reduced risk
of toxoplasmosis
in persons
infected with
human
immunodeficiency
virus type 1**
Meyer L.,
Magierowska M.,
Hubert J.-B.,
Mayaux M.-J.,
Misrahi M., Le
Chenadec J., Debré
P., Rouzioux C.,
Delfraissy J.-F.,
Theodorou I.
The Journal of
Infectious
Diseases, 1999,
180, 920-4

Menée dans les cohortes françaises Seroco, Hemoco et Serogest, une étude a comparé la fréquence d'apparition de la toxoplasmose ou d'un autre événement classant sida entre les patients présentant un type sauvage pour le CCR5, corécepteur majeur du VIH, et ceux avec une délétion hétérozygote dite delta-32

Cet article s'intéresse au risque de toxoplasmose chez des patients issus de 3 cohortes françaises de patients VIH+ :

SEROCO (cohorte d'adultes volontaires VIH+ avec une date connue de séroconversion à un an près), HEMOCO (cohorte d'hémophiliques âgés de plus de 3 ans) et SEROGEST (cohorte de femmes enceintes séropositives). Il compare la fréquence d'apparition de la toxoplasmose, ou d'un autre évènement classant sida entre les patients présentant un type sauvage (ou *wild type* [wt]) pour le corécepteur majeur du VIH : la molécule CCR5, avec ceux qui exhibent une délétion hétérozygote dite $\Delta 32$ pour ce corécepteur.

A la surface d'une cellule humaine, l'expression de la molécule CD4 en association avec un des corécepteurs (essentiellement CCR5 ou CXCR4), est nécessaire à l'entrée virale et détermine le tropisme des virus entrants. Les ligands naturels de CCR5 sont MIP-1 α , MIP-1 β et RANTES qui font partie de la famille des chimiokines β .

CCR5 est exprimé à la surface des macrophages, des cellules dendritiques et des cellules T, pour ces dernières dans certaines conditions de différenciation (type Th1, cellules mémoires) et d'activation (stimulation mitogénique, IL2...). La présence d'un allèle muté pour CCR5 confère une relative résistance à la progression vers le sida chez les sujets VIH+, qui est corrélée à un taux plus bas de charge virale (ce qui est un marqueur prédictif fort de l'évolution de l'infection à VIH), une pente décroissante des cellules T4 plus douce, et une relative résistance des cellules à l'infection. Cette mutation, sous sa forme hétérozygote, confère une progression vers la phase sida retardée d'environ 2 ans en moyenne par rapport aux patients exprimant la forme sauvage. La protection conférée par cette hétérozygotie est faible, et nécessite donc de connaître assez précisément la date de séroconversion. Une fois le sida avéré, la progression est la même, probablement parce que la phase sida coïncide généralement avec une modification du tropisme du virus, qui utilise alors préférentiellement CXCR4. Il est à noter que les sujets homozygotes pour la délétion sont extrêmement résistants à l'infection, ce qui n'est pas le cas des individus hétérozygotes. La relative protection d'évolution de ceux-ci semble être due à une diminution de l'expression du CCR5, mais peut-être aussi à une sensibilité accrue de ces cellules à l'action des chimiokines, et une augmentation de la production de celles-ci. Il faut noter que les chimiokines β peuvent avoir une activité inhibitrice de l'entrée virale, et que ce mécanisme a notamment été évoqué pour des personnes séronégatives exposées qui démontraient un taux élevé de chimiokines β en réponse au VIH, y compris chez les hétérozygotes $\Delta 32$ (1). A ce jour, une telle analyse n'a pas été publiée chez des non progresseurs à long terme et chez les autres patients à VIH, et on ne sait si la charge virale plus basse chez les patients $\Delta 32$ /wt est

liée à une seule diminution de l'expression de CCR5, ou si celle-là est aussi associée à une augmentation des chimiokines β .

La génétique des corécepteurs a montré que de nombreuses mutations peuvent être à l'origine d'une progression plus ou moins rapide vers la phase sida (mutation dans CCR2B : 64I, qui est lié sur le chromosome 3 à CCR5, mutations dans le promoteur de CCR5, et la mutation SDF-1 3'A, un des ligands de CXCR4). Enfin, l'expression de différents allèles HLA, gènes de réponse immune impliqués dans la qualité et la force de la réponse du système immunitaire contre le VIH, conditionne également l'évolution de l'infection – N.L. Michael en a fait la revue (2).

Les infections opportunistes les plus fréquentes en France, avant l'introduction des polythérapies antirétrovirales, étaient essentiellement des infections persistantes dont l'immunité protectrice fait appel à une immunité cellulaire : cellules T4 de type Th1, c'est-à-dire sécrétrices de cytokines pro-inflammatoires (IL2, IL12, Interféron γ) et macrophages activés ou cellules T8, recrutés par cette réponse T4-Th1. Les récepteurs des chimiokines représentent des marqueurs de la différenciation T, dans le sens où CCR5 est préférentiellement exprimé sur les lymphocytes de type Th1, ce qui corrèle avec la propriété de ces lymphocytes à être attirés par les ligands de ce récepteur, donc par MIP-1 α , MIP-1 β et RANTES.

La toxoplasmose, qui est une infection de très forte prévalence en France, se développe communément chez des personnes immunodéficientes dont le taux de T4 est inférieur à 200. En dessous de ce seuil, la maladie est susceptible de se développer, et celui-ci est une indication de la prophylaxie antitoxoplasme, sans que l'on puisse déterminer exactement quand la maladie se développera (en termes de nombre de T4), ni si elle sera le premier événement classant sida, puisque d'autres maladies opportunistes peuvent jouer ce rôle, notamment pneumocystose à *Pneumocystis carinii* (PCP), tuberculose et autres maladies à mycobactéries, candidoses œsophagiennes et maladie à cytomégalovirus ainsi que le complexe syndrome de Kaposi.

L'hypothèse de départ de l'article, étayée par une étude préliminaire, est que les patients hétérozygotes $\Delta 32$ sont plus protégés vis-à-vis de la toxoplasmose que leur contrepartie wt (et aussi vis-à-vis de PCP et tuberculose). Dans cette étude, 1657 patients ont été inclus, dont 253 wt/ $\Delta 32$ contre 1404 wt (fréquence des hétérozygotes, environ 15% dans les 3 cohortes). L'analyse a porté sur des cas antérieurs à l'introduction des trithérapies, c'est-à-dire avant juin 96. Le risque de progression vers chaque premier événement classant sida était étudié (à condition qu'il touche plus de 20 patients), et le risque relatif

établi pour l'évolution vis-à-vis des différentes maladies opportunistes (MO) retenues. Le nombre médian de T4 au moment du sida ne différait pas entre les 2 groupes. Après ajustement pour un nombre de T4 < 200/mm³ de sang et pour l'âge, ainsi que pour les prophylaxies anti-MO, l'analyse a révélé qu'il existait un risque significativement plus faible de développer une toxoplasmose pour les patients hétérozygotes Δ32. Une petite tendance protectrice a été repérée vis-à-vis de la tuberculose, de la PCP et de la maladie à CMV, mais celle-ci n'était pas significative. Aucune protection n'a été observée contre des MO de type lymphomes B non-hodgkiniens, Kaposi, leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

Ainsi, une protection semble exister vis-à-vis de certaines maladies infectieuses (significativement établie pour la toxoplasmose), mais pas vis-à-vis des autres maladies classantes pour le sida, à partir du moment où les T4 sont inférieurs à 200/mm³. Il est à noter que puisque la date de séroconversion est mal connue pour la plupart des sujets, ce nombre de T4 est seul à considérer pour l'évolution.

Cependant, même à partir de ce stade, nous pouvons difficilement spéculer sur la cause. En effet, nous ignorons la pente de décroissance des T4 entre les 2 groupes, la valeur de 200 n'étant qu'un seuil en-deçà duquel le risque existe de développer certaines MO.

De plus, pour aucun de ces patients nous ne connaissons la charge virale, qui est un facteur pronostic très important, puisque au-delà du nombre de T4, la qualité de la réponse immune est aggravée par l'hyperactivation du système immunitaire corrélée à une forte charge virale. On sait par d'autres études que celle-ci est significativement plus faible chez les hétérozygotes.

Par ailleurs dans d'autres analyses, la seule différence protectrice entre hétérozygotes et wt portait sur la diminution des lymphomes non-hodgkiniens et pas du tout sur les infections opportunistes (3). Le recrutement des patients peut donc modifier l'issue, et l'extrapolation devenir difficile. La prévalence élevée de la toxoplasmose en France a peut-être permis de mettre en évidence une différence puisqu'on s'adresse à un plus grand nombre de cas.

Par ailleurs, il est difficile de comparer toxoplasmose et CMV par exemple, puisque le seuil de risque de la maladie à CMV est à 50 T4. Les patients ont donc plus de risques de développer d'abord une toxoplasmose ou une PCP (ce que l'on constate d'ailleurs dans une des tables de l'article), ce qui les exclut de l'étude pour le CMV. D'ailleurs, si on avait pu étudier le même nombre d'événements à CMV que de toxoplasmoses, le risque

relatif aurait pu être significatif.

Les auteurs expriment l'hypothèse que la quantité réduite de CCR5 à la surface des cellules d'hétérozygotes pourrait déréguler l'expression des chimiokines β , et donc favoriser la réponse de type Th1. Ceci est séduisant, ce d'autant plus que l'étude de Paxton démontre qu'il en est ainsi chez les séronégatifs exposés. Cependant, ceux-ci résistent à l'infection à VIH, peut-être grâce à cette surproduction de chimiokines et à une sensibilité accrue de leurs lymphocytes à celles-ci, donc à un recrutement de T4 de type Th1, mais on n'a aucunement démontré qu'il en était de même chez les patients à VIH hétérozygotes. Une telle étude serait très intéressante et permettrait de savoir si la réponse Th1 est effectivement amplifiée chez les hétérozygotes et peut participer d'une meilleure résistance vis-à-vis des infections opportunistes. Ceci n'expliquerait pas, toutefois, une différence entre différentes infections qui requièrent toutes une réponse de type Th1 comme protection, notamment la différence de protection entre toxoplasmose et PCP, maladies qui surviennent à peu près pour le même taux de T4.

En conclusion, le risque d'évolution chez les hétérozygotes $\Delta 32$ est lié à de multiples facteurs : une décroissance plus lente des T4, une plus faible charge virale, une plus faible infectivité de leur cellules, une balance immunitaire probablement différente des wt, plus d'autres facteurs génétiques indépendants de CCR5, comme le locus HLA par exemple. Bien que l'on constate une évolution retardée vers le sida chez ces patients, et peut-être une moins forte propension à développer certaines MO, la cause ou les causes exactes de cet avantage, en dehors de la plus faible charge virale reste(nt) à déterminer. - Dominique Blanc, Caroline Quillent

1 - Paxton WA, Kang S, Liu R et al.

" HIV-1 infectability of CD4+ lymphocytes with relation to beta-chemokines and the CCR5 coreceptor "

Immunol Lett, 1999, 66, 71-5

2 - Michael NL

" Host genetic influences on HIV-1 pathogenesis "

Curr Opin Immunol 1999, 11, 466-74

3 - Dean M, Jacobson LP, McFarlane G et al.

" Reduced risk of AIDS lymphoma in individuals heterozygous for the CCR5-delta32 mutation "

Cancer Res, 1999, 59, 3561-4