

ROLE DE LA REPOSE IMMUNITAIRE AU COURS DE L'INFECTION VIRALE C

Philippe Podevin, Service d'Hépatogastroentérologie, hôpital Cochin, Paris

L'hépatite chronique C est un problème majeur de santé publique, à l'échelle de la planète 170 à 200 millions d'individus sont porteurs chroniques. Aucun vaccin n'est actuellement disponible, et 20 % à 60 % des patients ayant une hépatite chronique C sont en situation d'échec thérapeutique avec la bithérapie pégylée. En dépit d'une recherche active, les mécanismes de l'infection virale, de la persistance ou de la clairance virale sont encore mal connus, principalement en raison de l'absence de modèle animal (en dehors du primate) et de système cellulaire d'infection virale. Néanmoins, le nombre important de porteurs chroniques suggère fortement la mise en échec du système de défense antivirale de l'organisme. L'objectif de cet exposé est d'analyser les données de la littérature concernant le rôle de la réponse immunitaire au cours des différentes phases de l'infection virale C ainsi que lors du traitement antiviral.

Hépatite aiguë virale C

Le système immunitaire est composé de l'immunité innée ou non spécifique et de l'immunité acquise ou spécifique. La production d'interféron alpha par les cellules infectées, l'activation des processus de cytotoxicité cellulaire par les cellules NK, et la production de TNF α par les polynucléaires et macrophages sont les premières lignes de défense antivirale de l'organisme. Chez le chimpanzé, la transcription hépatique des gènes de l'immunité innée (molécules adhésion, gènes de réponse à l'interféron alpha) augmente au cours de la phase aiguë de l'infection virale C, mais son efficacité est limitée. Contrairement à l'IFN α , l'activation de la transcription des gènes de réponse à l'IFN alpha ne prévient pas le passage à la chronicité². Cette résistance du virus C à l'effet biologique de l'interféron alpha a été confirmée chez l'homme³. In vitro les protéines non structurales NS3 et NS5A⁴, inhibent l'effet biologique de l'interféron alpha.

L'immunité spécifique joue un rôle déterminant au cours de la phase aiguë de l'infection virale C. L'éradication virale nécessite la présence d'une réponse lymphocytaire T CD4 forte et multi-spécifique chez le primate⁵ et chez l'homme⁶. La réponse T CD4 est dirigée contre des épitopes viraux (immunodominants) localisés principalement au sein des protéines NS3 et capsid au sein de régions conservées entre les différents génotypes. Ces épitopes pouvant être présentés par différents haplotypes HLA de classe II⁷. Ex vivo, les lignées T CD4 spécifiques obtenues à partir de porteurs chroniques du virus C, expriment l'interféron γ seul (phénotype Th1) ou associé à l'IL4 (phénotype Th0)⁷. Une forte réponse T CD4 va permettre d'obtenir une réponse T effectrice CD8 cytotoxique dirigée contre les hépatocytes infectés exprimant via les molécules de classe I, des épitopes viraux situés dans les régions structurales et non structurales. Chez le chimpanzé, la réponse spécifique T CD4 et CD8 hépatique précoce est fortement corrélée à l'éradication virale⁸. La technique des tétramères (technique capable de mettre en évidence de rares cellules spécifiques des épitopes viraux), permet de confirmer cette relation chez l'homme, dans le sang périphérique⁵. Chez le primate, la déplétion en cellules CD4 conduit à la persistance de l'infection virale, malgré une faible réponse effectrice T CD8⁹. A distance de la guérison, la réponse humorale dirigée contre les protéines d'enveloppe peut disparaître, en revanche, la réponse cellulaire T CD4 et CD8 dirigée contre les protéines non structurales demeure détectable chez l'homme 9 fois sur 10¹⁰. Cette réponse anamnésique est fonctionnelle, permettant de prévenir la ré-infection expérimentale chez le primate¹¹.

Hépatite chronique C

La chronicité de l'infection virale C dépend de facteurs viraux (importance de la charge virale, hétérogénéité de la population virale, apparition de mutants d'échappement à la réponse humorale et cellulaire, réservoirs extra-hépatiques du virus C), et de facteurs liés à l'hôte en particulier, un déficit qualitatif et quantitatif de la réponse immunitaire. En outre, il existe une convergence d'arguments en faveur du rôle direct de la réplication virale C sur ces anomalies fonctionnelles des cellules immunocompétentes .

Anomalies de la réponse lymphocytaire T CD4

L'étude de Gerlach et al montre que 66% des individus qui vont développer une infection chronique n'ont aucune réponse lymphocytaire T et qu'une réponse insuffisante conduit à la rechute¹². Chez les porteurs chroniques, la réponse T CD4 de 10 fois inférieure à

celle des individus guéris¹³. Cette réponse est faible en terme de prolifération^{14, 15}, de production d'IFN γ ¹⁶. Une orientation de la réponse cytokine vers un profil de type Th2 ou Th2/Th0 a été rapporté en présence d'un décapeptide dérivé de la région hyper variable, restreint aux molécules HLA A2¹⁷. Ces différents éléments montrent que le défaut de la réponse lymphocytaire T CD4 constitue à lui seul un élément permettant de rendre compte de la chronicité de l'infection, de façon indépendante de la sélection de mutants d'échappement à la pression immunitaire. Néanmoins, chez le primate, la déplétion en cellules T CD4 entraîne une faible réponse T CD8, insuffisante pour prévenir la sélection de mutants d'échappement à la réponse cytotoxique contre des épitopes dans les régions HVR1 ou NS5A⁹.

Anomalie de la réponse lymphocytaire T CD8

Quantitativement, la réponse T CD8 spécifique du virus C est très faible par rapport à celle observée dans d'autres maladies virales¹⁶. Elle est également insuffisante en termes de prolifération, de production d'interféron γ et d'activité cytotoxique^{18, 19}. Cette insuffisance de réponse T CD8 spécifique pourrait résulter d'un processus actif lié à l'activité de lymphocytes T régulateurs (CD4+, CD25+)¹³ capables d'inhiber la réponse T via une interaction directe ou la production de cytokines immunosuppressives comme l'IL10 et le TGF β .

Anomalies fonctionnelles des cellules dendritiques

Les cellules dendritiques ou présentatrices d'antigènes jouent un rôle capital dans l'induction de la réponse lymphocytaire T. En dépit de résultats contradictoires sur la maturation de ces cellules^{20, 21}. Les cellules dendritiques dérivées du sang chez les porteurs chroniques du virus C produisent une quantité insuffisante d'IL2 et d'IL12 lors de l'activation²². En conséquence, la réponse primaire allogénique est significativement réduite^{20, 21} alors que la réponse secondaire est normale. Cette anomalie fonctionnelle caractérise les cellules de patients non répondeurs à l'interféron et peut être induite *in vitro*, par la protéine de capsid du virus C²³.

Influence du traitement antiviral

Le traitement antiviral actuellement recommandé est composé de l'interféron alpha recombinant pégylé et de ribavirine. Dans le premier cas, il s'agit d'une cytokine faiblement antivirale et immunostimulante dont l'effet antiviral est insuffisant en cas d'infection chronique C. La ribavirine est un analogue nucléosidique actif sur différents virus en particulier *in vitro* sur l'ARN polymérase du virus C, mais inefficace chez l'homme en

monothérapie . Cependant l'efficacité additive des deux molécules suggère des effets communs en particulier sur la réponse immunitaire.

Le traitement par interféron (pégylé ou non) et ribavirine stimule chez l'homme la réponse T CD4+ dirigée contre différentes régions du génome viral ^{24, 25}. La réponse T CD4 bien que plus importante avec la bithérapie pégylée par rapport à l'interféron classique ²⁵, est cependant corrélée à la réponse virologique quelque soit le type d'interféron ^{24, 25}. Les non répondeurs ayant une plus faible réponse CD4 et un profil Th2 avec une production d'IL10 ²⁴. L'adjonction de ribavirine potentialise l'effet immunostimulant de l'interféron ²⁵, en favorisant l'orientation de la réponse cytokine vers le type Th1, avec une forte production d'IFN γ et une réduction de la production d'IL10 ^{24, 25}.

Conclusion

Le système immunitaire joue à l'évidence un rôle fondamental dans l'histoire naturelle de l'infection virale C. La mise en échec de la réponse immunitaire est responsable de la chronicité de l'infection et probablement d'une bonne part des échecs du traitement antiviral, par l'incapacité à éradiquer les cellules infectées résiduelles. Une meilleure connaissance de ces facteurs immunologiques est indispensable pour progresser dans l'approche vaccinale. Cette connaissance pourrait également permettre de proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur la combinaison de traitement antiviraux et de stimulations immunitaires spécifiques ou non destinée à compenser les déficits fonctionnels.

Références

1. Thimme R, Bukh J, Spangenberg HC, et al. Viral and immunological determinants of hepatitis C virus clearance, persistence, and disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:15661-15668.
2. Su A, Pezacki JP, Wodicka L, et al. Genomic analysis of the host response to hepatitis C virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:15669-15674.
3. Podevin P, Guechot J, Serfaty L, et al. Evidence for a deficiency of interferon response in mononuclear cells from hepatitis C viremic patients. *J Hepatol* 1997; 27:265-271.
4. Podevin P, Sabile A, Gajardo R, et al. Expression of hepatitis C virus NS5A natural mutants in a hepatocytic cell line inhibits the antiviral effect of interferon in a PKR-independent manner. *Hepatology* 2001; 33:1503-1511.
5. Thimme R, Oldach D, Chang KM, Steiger C, Ray SC, Chisari FV. Determinants of viral clearance and persistence during acute hepatitis C virus infection. *J Exp Med* 2001; 194:1395-406.

6. Missale G, Bertoni R, Lamonaca V, et al. Different clinical behaviors of acute hepatitis C virus infection are associated with different vigor of the anti-viral cell-mediated immune response. *J Clin Invest* 1996; 98:706-714.
7. Lamonaca V, Missale G, Urbani S, et al. Conserved hepatitis C virus sequences are highly immunogenic for CD4(+) T cells: implications for vaccine development. *Hepatology* 1999; 30:1088-1098.
8. Thimme R, Bukh J, Spangenberg HC, et al. Viral and immunological determinants of hepatitis C virus clearance, persistence, and disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:15661-15668.
9. Grakoui A, Shoukry NH, Woollard DJ, et al. HCV persistence and immune evasion in the absence of memory T cell help. *Science*. 2003; 302:659-662
10. Takaki A, Wiese M, Maertens G, et al. Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single-source outbreak of hepatitis C. *Nat Med* 2000; 6:578-582.
11. Bassett SE, Guerra B, Brasky K, et al. Protective immune response to hepatitis C virus in chimpanzees rechallenged following clearance of primary infection. *Hepatology* 2001; 33:1479-1487.
12. Gerlach JT, Diepolder HM, Jung MC, et al. Recurrence of hepatitis C virus after loss of virus-specific CD4(+) T-cell response in acute hepatitis C. *Gastroenterology* 1999; 117:933-941.
13. Sugimoto K, Ikeda F, Stadanlick J, Nunes FA, Alter HJ, Chang KM. Suppression of HCV-specific T cells without differential hierarchy demonstrated ex vivo in persistent HCV infection. *Hepatology* 2003; 38:1437-1448.
14. Chang KM, Thimme R, Melpolder JJ, et al. Differential CD4(+) and CD8(+) T-cell responsiveness in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001; 33:267-276.
15. Takaki A, Wiese M, Maertens G, et al. Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single-source outbreak of hepatitis C. *Nat Med* 2000; 6:578-582.
16. Wedemeyer H, He XS, Nascimbeni M, et al. Impaired effector function of hepatitis C virus-specific CD8+ T cells in chronic hepatitis C virus infection. *J Immunol* 2002; 169:3447-3458.
17. Tsai SL, Liaw YF, Chen MH, Huang CY, Kuo GC. Detection of type 2-like T-helper cells in hepatitis C virus infection: implication for hepatitis C virus chronicity. *Hepatology* 1997; 25:449-458.
18. Gruener NH, Lechner F, Jung MC, et al. Sustained dysfunction of antiviral CD8+ T lymphocytes after infection with hepatitis C virus. *J Virol* 2001; 75:5550-5558.
19. Wedemeyer H, He XS, Nascimbeni M, et al. Impaired effector function of hepatitis C virus-specific CD8+ T cells in chronic hepatitis C virus infection. *J Immunol* 2002; 169:3447-3458.
20. Auffermann-Gretzinger S, Keeffe EB, Levy S. Impaired dendritic cell maturation in patients with chronic, but not resolved, hepatitis C virus infection. *Blood* 2001; 97:3171-3176.
21. Bain C, Fatmi A, Zoulim F, Zarski JP, Trepo C, Inchauspe G. Impaired allostimulatory function of dendritic cells in chronic hepatitis C infection. *Gastroenterology* 2001; 120:512-524.
22. Kanto T, Hayashi N, Takehara T, et al. Impaired allostimulatory capacity of peripheral blood dendritic cells recovered from hepatitis C virus-infected individuals. *J Immunol* 1999; 162:5584-5591.

23. Sarobe P, Lasarte JJ, Casares N, et al. Abnormal priming of CD4(+) T cells by dendritic cells expressing hepatitis C virus core and E1 proteins. *J Virol* 2002; 76:5062-5070.
24. Cramp ME, Rossol S, Chokshi S, Carucci P, Williams R, Naoumov NV. Hepatitis C virus-specific T-cell reactivity during interferon and ribavirin treatment in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2000; 118:346-355.
25. Kamal SM, Fehr J, Roesler B, Peters T, Rasenack JW. Peginterferon alone or with ribavirin enhances HCV-specific CD4 T-helper 1 responses in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123:1070-1083.