



National Collaborating Centre
for Infectious Diseases

Centre de collaboration nationale
des maladies infectieuses

La Note mauve

Vulnérabilité des utilisateurs de solvants au VIH et à l'hépatite C

Courtney P. Bell, BSc^{1*}, et
Keith R. Fowke, PhD^{1,2,3}

¹Département de microbiologie médicale,
Université du Manitoba, Winnipeg (Manitoba);

²Département des sciences de la santé communautaire,
Université du Manitoba, Winnipeg (Manitoba);

³Université de Nairobi, Nairobi, Kenya

Commentaires du CCNMI

L'inhalation, pour leurs effets psychotropes, de substances volatiles facilement accessibles est de plus en plus répandue et inquiète nettement les praticiens de la santé publique et les décideurs. Le présent bulletin est le second de deux bulletins sur le lien entre l'usage de solvants et l'augmentation de la vulnérabilité au VIH et à d'autres infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS).

Le bulletin précédent mettait l'accent sur les données épidémiologiques sur la prévalence de l'usage de solvants au Canada et aux États-Unis et présentait des éléments d'information sur le lien entre l'usage de solvants et le VIH/les ITSS. Le présent bulletin porte sur les mécanismes biologiques qui pourraient contribuer à l'augmentation de la vulnérabilité au VIH et au virus de l'hépatite C (VHC) et à l'accélération de la progression de ces infections ayant été observées chez les usagers de solvants.

Introduction

Les substances inhalées sont des composés volatils qui produisent des états de conscience altérés. Elles sont en général peu coûteuses, licites et facilement

* Courtney Bell a reçu une bourse de l'Université sans murs par l'entremise du Réseau ontarien de traitement du VIH et est titulaire d'une bourse de stagiaire de recherche de l'Association canadienne de recherche sur le VIH. Elle détenait auparavant une bourse de l'ERRSA.

accessibles. Les substances inhalées sont très diverses, mais peuvent être partagées en trois grands groupes : les produits qui contiennent du protoxyde d'azote, par exemple la crème fouettée en aérosol, les nitrites d'alkyle, parfois appelés « poppers », et une vaste gamme d'hydrocarbures aliphatiques, aromatiques et halogénés, souvent appelés solvants. Le présent bulletin met l'accent sur les solvants, dont des produits ménagers comme les fixatifs, diluants pour peintures, colles et vernis-laques, et l'essence (Baydala, 2010).

L'histoire naturelle et la pathogenèse de l'infection par les virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et de l'hépatite C (VHC) résultent de facteurs des virus et de l'hôte, dont des facteurs liés à la génétique de l'hôte et des facteurs environnementaux. L'usage de solvants pourrait être un facteur environnemental influant sur la vulnérabilité aux infections par le VIH et le VHC et sur la progression de ces infections. Selon les données épidémiologiques, le risque d'infection par le VIH et le VHC est accru chez les usagers de solvants (Shaw et coll., 2010). Le présent bulletin porte sur les mécanismes biologiques qui pourraient contribuer à l'augmentation de la vulnérabilité aux infections et co-infections par le VIH et le VHC et à la pathogenèse de ces infections chez les usagers de solvants.

Effet de l'usage de substances inhalées sur le système immunitaire

On a peu d'information sur l'effet des substances inhalées sur le système immunitaire. L'effet des nitrites d'alkyle volatils (ou « poppers ») sur le système immunitaire a déjà été étudié en raison du lien, qui demeure incertain, de ces nitrites avec le VIH et la maladie de Kaposi.

Dans des modèles murins, on a constaté que l'inhalation de nitrites altérait l'activité des lymphocytes B dépendante des lymphocytes CD4⁺, inhibait l'induction des lymphocytes T cytotoxiques (LTC) CD8⁺, altérait l'activité tumoricide des macrophages, réduisait la cytotoxicité des cellules tueuses naturelles (NK) et augmentait les taux de cytokines inflammatoires, telles que le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF alpha) (Soderberg, 1998; Guo et coll., 2000). Chez des souris exposées à des nitrites volatils, on a observé une diminution significative du nombre de cellules dans la rate, et

pas seulement des sous-populations de lymphocytes T CD4⁺ ou CD8⁺ (Guo et coll., 2000). La rate contribue à la surveillance immunitaire du sang et est un organe important pour la stimulation des réponses tant innées qu'adaptatives aux pathogènes à diffusion hématogène (Mebius et Kraal, 2005). Une étude menée chez l'humain au début des années 1990 a révélé que l'inhalation de nitrites produisait une immunosuppression : le nombre absolu de lymphocytes a baissé, mais a remonté après l'arrêt de l'inhalation de la drogue. C'est toutefois le nombre de cellules NK qui a le plus baissé et qui a mis le plus de temps à remonter (Dax et coll., 1991). Dans des modèles murins et humains, l'augmentation de l'inhalation de nitrites a été associée à des effets plus spectaculaires (Soderberg, 1998; Guo et coll., 2000; Dax et coll., 1991). En général, l'inhalation de nitrites peut altérer tant l'immunité humorale que l'immunité à médiation cellulaire, principalement les cellules NK, tout en favorisant la réplication du VIH en augmentant le taux de TNF alpha (Soderberg, 1998).

Les cellules NK sont d'importantes cellules innées pour la lutte contre les infections virales. Elles sont essentielles dans la première ligne de défense contre le VIH et le VHC et sont probablement importantes à tous les stades de l'infection ou de la co-infection. Les cellules NK représentent en général de 5 à 20 % des lymphocytes présents dans la grande circulation et environ 30 % des lymphocytes intrahépatiques. En présence d'une infection à VIH ou à VHC, l'altération de la fonction des cellules NK et le déséquilibre des rapports phénotypiques sont courants (Gonzalez et coll., 2010). Au cours d'une infection à VHC, les cellules NK inhibent la réplication du virus par l'entremise de l'IFN- γ (Gonzalez et coll., 2010). En présence d'une infection à VIH, les cellules NK peuvent tuer les cellules infectées par le virus et aussi produire de grandes quantités de ligands de CCR5 qui exercent une inhibition compétitive de la liaison aux récepteurs et bloquent l'entrée du virus (Gonzalez et coll., 2010).

Il se peut que l'usage de solvants altère le système immunitaire de la même façon que l'usage de nitrites. Le cas échéant, les solvants pourraient être immunosuppresseurs et produire une diminution radicale du nombre de cellules NK, lesquelles sont importantes pour la défense de l'organisme contre les virus et les tumeurs. Si l'usage de solvants a bel

et bien un effet immunosuppresseur, l'usage régulier pourrait empêcher la normalisation du nombre de lymphocytes observée après l'arrêt de l'inhalation de nitrites (Dax et coll., 1991), ce qui, chez les usagers réguliers de solvants, pourrait accroître le risque d'infection à VIH et à VHC et influencer sur la pathogenèse et la progression de la maladie. De plus, comme les cellules NK participent à la défense antitumorale, les usagers de solvants pourraient être plus exposés aux cancers liés au VIH, tels que la maladie de Kaposi, ou au cancer du foie causé par le VHC. Il faudra que d'autres recherches soient menées pour déterminer si ce risque théorique est réel.

Translocation microbienne et activation immunitaire

La translocation microbienne désigne le passage de microbes ou de produits microbiens d'une région du corps (soit le tractus gastro-intestinal) à la grande circulation sans infection bactérienne manifeste (bactériémie) (Brenchley et coll., 2006).

Normalement, les membranes muqueuses font fonction de barrière. Toutefois, quand ces membranes sont altérées, des produits microbiens peuvent passer dans la grande circulation. Le lipopolysaccharide (LPS), ou endotoxine, est un constituant de la paroi cellulaire des bactéries Gram négatif qui est un puissant stimulant du système immunitaire (Brenchley et coll., 2006). Le foie reçoit du sang du tractus gastro-intestinal par l'entremise de la veine porte (Lucey et coll., 2009) et joue un rôle crucial dans la détoxification du LPS. Les cellules de Kupffer, les macrophages hépatiques et les hépatocytes reconnaissent le LPS grâce au récepteur Toll 4 (TLR4), ce qui entraîne une régulation positive des cytokines pro-inflammatoires et profibrogéniques, telles que le TNF alpha, l'IL-1, l'IL-6 et l'IL-12 (Balagopal et coll., 2008, Gonzalez et coll., 2010). Les cellules de Kupffer et les hépatocytes jouent aussi un rôle important dans la tolérance au LPS, mécanisme qui prévient les lésions hépatiques causées par une activation excessive du système immunitaire et les cytokines pro-inflammatoires (Gonzalez et coll., 2010).

L'exposition soutenue au LPS et à d'autres produits microbiens peut entraîner une activation immunitaire permanente (Fernandez et coll., 2009). L'activation immunitaire, qui a des effets tant

favorables que néfastes chez l'hôte, fait intervenir l'activation polyclonale des lymphocytes B, l'augmentation du renouvellement et de l'activation des lymphocytes T et la hausse des taux de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires. L'activation immunitaire chronique peut causer une perturbation de l'homéostasie des lymphocytes T, un épuisement clonal et une réduction du pool de lymphocytes T mémoire (Brenchley et Douek, 2008).

***Les usagers de solvants
pourraient être plus vulnérables à
l'infection à VIH en raison de
l'activation immunitaire associée
à la translocation microbienne,
qui produit des cibles virales
supplémentaires.***

On sait peu de choses de l'impact de l'usage de solvants sur les barrières muqueuses chez l'humain. Dans le cadre des soins cliniques courants, des cliniciens de Winnipeg qui traitaient des usagers de solvants infectés par le VIH et qui avaient effectué des endoscopies de la trachée et digestives ont observé une muqueuse érythémateuse témoignant d'une inflammation continue (communication personnelle, D^{rs} Ken Kasper et Yoav Keynan). Une étude sur l'impact de l'inhalation d'essence sur la trachée de cobaye a révélé que l'exposition aux vapeurs d'essence produisait une inflammation très marquée et détruisait l'épithélium de la trachée (Al Saggaf et coll., 2009).

L'usage de solvants semble endommager les membranes muqueuses tant des voies respiratoires hautes que gastro-intestinales. On ignore toutefois totalement dans quelle mesure les solvants portent atteinte aux muqueuses et quel impact l'usage de solvants a sur la translocation microbienne et l'activation immunitaire. Ensemble, l'altération des membranes muqueuses, qui entraîne une translocation microbienne, et l'activation immunitaire de base accrue causée par l'usage de solvants pourraient avoir un impact important sur les infections à VIH et à VHC.

Impact sur l'infection à VIH

La progression de la maladie à VIH comporte deux grandes phases. Au cours de la première, on observe une déplétion initiale des lymphocytes T CD4⁺ tant dans le sang périphérique que dans les muqueuses pendant une infection aiguë et au début d'une infection chronique. La seconde phase est caractérisée par une activation immunitaire persistante (Fernandez, 2007). L'activation immunitaire persistante entraîne la génération de cellules cibles supplémentaires pour le VIH (Brenchley et Douek, 2008), et on a démontré qu'elle était un excellent prédicteur de la progression de la maladie à VIH (Brenchley et coll., 2006). La déplétion des lymphocytes T CD4⁺ au cours de la première phase est plus marquée dans les compartiments muqueux, comme le tissu lymphoïde associé au tube digestif, que dans le sang périphérique, et on croit qu'elle entraîne une altération de la barrière muqueuse gastro-intestinale, ce qui permet une translocation microbienne et, par la suite, une activation immunitaire (Brenchley et coll., 2006). En effet, on a montré que chez des personnes infectées par le VIH-1 ayant progressé vers le SIDA, le taux plasmatique de LPS était plus élevé que chez des personnes qui n'étaient pas infectées (Brenchley et coll., 2006; Nowroozalizadeh et coll., 2010); on a aussi démontré qu'en présence d'infections à VIH-1 et VIH-2 avancées, les taux plasmatiques de LPS étaient élevés et en corrélation avec la gravité de la maladie (Nowroozalizadeh et coll., 2010).

Les usagers de solvants pourraient être plus vulnérables à l'infection à VIH en raison de l'activation immunitaire associée à la translocation microbienne, qui produit des cibles virales supplémentaires (Brenchley et Douek, 2008). Chez les usagers de solvants qui sont séropositifs pour le VIH, il pourrait aussi y avoir un risque accru d'aggravation de l'état et de progression rapide de la maladie, car la translocation microbienne associée à l'usage de solvants pourrait accroître la translocation microbienne et l'activation immunitaire déclenchées par le VIH au cours de l'infection. En effet, des cliniciens de Winnipeg ont remarqué que certains de leurs patients chez qui la l'infection à VIH progressait rapidement étaient aussi des usagers de solvants (communication personnelle, D^{rs} Ken Kasper et Yoav Keynan).

Impact sur l'infection à VHC

Une infection à VHC aiguë survient en général de 10 à 14 semaines après l'infection et on observe une clairance virale spontanée dans 20 à 25 % des cas. Dans 75 à 85 % des cas, l'infection à VHC progresse vers une hépatopathie chronique et il y a un risque de progression ultérieure vers une cirrhose hépatique, une hépatopathie avancée et un cancer du foie (Akbar, 2011). Les hépatocytes sont les cellules cibles du VHC, mais le virus peut aussi infecter les monocytes et les lymphocytes (Gonzalez et coll., 2010).

Les facteurs de risque associés à la baisse des taux de clairance virale spontanée et à l'accélération de la progression de la maladie sont les mêmes : sexe masculin, âge avancé, immunosuppression (causée ou non par le VIH) et consommation d'alcool (Chung, 2005; Akbar, 2011; Mallat et coll., 2008; Szabo et coll., 2010; Balagopal et coll., 2008). Inversement, une solide réponse immunitaire des lymphocytes T se manifestant par une infection symptomatique est associée à une augmentation de la probabilité de clairance virale spontanée (Chung, 2005).

Si l'usage de solvants exacerbe bel et bien la translocation microbienne, il pourrait accélérer la progression de la maladie et avoir un effet négatif sur le devenir chez les usagers de solvants infectés à la fois par le VIH et le VHC.

On sait que l'abus d'alcool et l'infection à VIH augmentent la translocation microbienne, bien que par des mécanismes distincts, et que la translocation microbienne est associée à la progression de l'hépatopathie liée au VHC (Balagopal et coll., 2008). On sait aussi que l'infection à VHC accroît la sensibilité au LPS, ce qui cause une activation immunitaire chronique qui entraîne une inflammation hépatique persistante (Gonzalez et coll., 2010; Cesaro et coll., 2010). Qui plus est, on a constaté que l'augmentation de la

translocation microbienne était associée à la progression de l'infection à VHC (Balagopal et coll., 2008).

L'usage de substances inhalées causerait, par un mécanisme inconnu, des lésions hépatiques et l'hépatite (Marjot et McLeod, 1989; Baydala, 2010). Le VIH et la consommation d'alcool contribuent tous deux à la translocation microbienne et à la réduction du taux de clairance virale spontanée (Balagopal et coll., 2008; Mallat et coll., 2008). S'il est vrai qu'il augmente la translocation microbienne, l'usage de solvants pourrait être un mécanisme qui réduit la probabilité de clairance virale spontanée. De plus, chez les usagers de solvants, il pourrait y avoir un risque accru de grave maladie du foie et d'accélération de la progression vers l'infection à VHC chronique.

Impact sur la co-infection à VIH/VHC

La co-infection à VIH et VHC est courante, de 15 à 30 % des personnes infectées par le VIH étant aussi infectées par le VHC. Les usagers de drogues intraveineuses sont très exposés à la co-infection, car les deux virus partagent les mêmes voies de transmission. Comme on l'a vu ci-dessus, le VIH produit une translocation microbienne, ce qui exerce une pression sur le foie et accroît l'activation immunitaire. La co-infection est associée à une activation immunitaire très importante, laquelle réduit probablement la capacité du système immunitaire de lutter contre les deux infections, contribue à la pathologie du système immunitaire et accélère la progression de la maladie (Sandberg et coll., 2010). Chez les personnes séropositives pour le VIH qui contractent le VHC, la clairance spontanée de l'infection est moins probable, le risque d'infection chronique est accru, les taux d'ARN du VHC sont plus élevés, la maladie à VHC progresse plus vite et la progression vers le sida est probablement plus rapide (Gonzalez et coll., 2010).

Si l'usage de solvants exacerbe bel et bien la translocation microbienne, il pourrait accélérer la progression de la maladie et avoir un effet négatif sur le devenir des usagers de solvants infectés à la fois par le VIH et le VHC.

Conclusions

Les données épidémiologiques et cliniques laissent croire que l'usage de solvants est associé à une augmentation de la vulnérabilité aux infections à VIH et à VHC et pourrait avoir d'importantes conséquences sur la progression et la pathogenèse de la maladie. Le présent bulletin a porté sur les mécanismes biologiques qui pourraient contribuer au phénomène observé.

Certaines données établissent un lien entre l'inhalation de nitrites et l'immunosuppression, surtout de la sous-population des cellules NK. Les solvants et les nitrites appartiennent à des groupes différents de substances inhalées et on ignore si l'usage de solvants entraîne également une immunosuppression. Toutefois, si l'effet est semblable, il pourrait y avoir chez les usagers de solvants une immunosuppression qui les rend plus vulnérables aux infections tant à VIH qu'à VHC, et l'usage de solvants pourrait modifier la progression et la pathogenèse de la maladie.

Les observations cliniques donnent à penser que chez les usagers de solvants, il y a une inflammation de la muqueuse tant des voies respiratoires hautes que gastro-intestinale, ce qui pourrait augmenter la translocation microbienne et, par la suite, accroître l'activation immunitaire. Les usagers de solvants pourraient ainsi être plus susceptibles de contracter le VIH et être plus exposés à la progression rapide de l'infection à VIH. Pour ce qui est du VHC, il se peut que la translocation microbienne déclenchée par les solvants joue un rôle important dans la réduction de la probabilité de clairance spontanée du VHC, et donc qu'elle aggrave l'atteinte hépatique et accélère la progression de l'infection à VHC. Chez les personnes présentant une co-infection à VIH-VHC, il pourrait aussi y avoir un risque accru de progression de la maladie en raison de l'augmentation de la translocation microbienne. Il nous faudra avoir une meilleure compréhension des mécanismes biologiques qui contribuent à l'exacerbation et à la pathogenèse des infections à VIH et à VHC produites par l'usage de solvants pour pouvoir déterminer avec certitude l'importance des effets néfastes chez les usagers. Ces connaissances, ainsi que d'autres importants facteurs sociaux, favoriseraient la mise en œuvre des programmes de prévention et de traitement de l'usage de solvants dont on a de toute urgence besoin.

Références

- Akbar HO. Can chronic hepatitis C resolve spontaneously? Case report and review. *Arab Journal of Gastroenterology*. 2011;**12**:51-53.
- Al Saggaf SMA, Ali SS, Ayuob NN. Light and Scanning Microscope Study of the Effect of Car Fuel (Gasoline) Inhalation on Guinea Pig Respiratory System at Station. *Research Journal of Medical Sciences*. 2010;**4**(1):38-47.
- Balagopal A, Philp FH, Astemborski J. Human Immunodeficiency Virus-Related Microbial Translocation and Progression of Hepatitis C. *Gastroenterology*. 2008;**135**:226-33.
- Baydala L. Inhalant Abuse. *Pediatric Child Health*. 2010;**15**(7):443-48.
- Brenchley JM, Price DA, Schacker TW. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nature Medicine*. 2006;**12**(12):1365-71.
- Brenchley JM, Douek DC. The mucosal barrier and immune activation in HIV pathogenesis. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2008;**3**:356-61.
- Cesaro C, Tiso A, Prete AD, et al. Gut microbiota and probiotics in chronic liver diseases. *Digestive and Liver Diseases*. 2011;**43**:431-38.
- Chung RT. Acute Hepatitis C Virus Infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;**41**:S14-7.
- Dax EM, Adler WH, Nagel JE, et al. Amyl nitrite alters human in vitro immune function. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. 1991;**13**(4):577-87.
- Fernandez S, Lim A, French M. Immune activation and the pathogenesis of HIV disease: implications for therapy. *Journal of HIV Therapy*. 2009;**14**(3):52-6.
- Gonzalez VD, Landay AL, Sandberg JK. Innate immunity and chronic immune activation in HCV/HIV co-infection. *Clinical Immunology*. 2010;**135**:12-25.
- Guo GL, Rose D, Flick JT, Barnett JB, Soderberg LSF. Acute Exposure to the abused inhalant, isobutyl nitrite, reduced T cell responsiveness and spleen cellularity. *Toxicology Letters*. 2000;**116**:151-58.

Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic Hepatitis. *The New England Journal of Medicine*. 2009;**360**:2758-69.

Mallat A, Hezode C, Lotersztajn S. Environmental factors as disease accelerators during chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 2008;**48**:657-65.

Marjot R, McLeod AA. Chronic Non-neurological Toxicity from Volatile Substance Abuse. *Human Toxicology*. 1989;**8**:301-6.

Mebius RE, Kraal G. Structure and functions of the spleen. *Nature Reviews Immunology*. 2005;**5**:606-16.

Nowroozalizadeh S, Mansson F, da Silva Z. Microbial Translocation correlates with the severity of both HIV-1 and HIV-2 infections. *The Journal of Infectious Diseases*. 2010;**201**: 1150-54.

Shaw SY, Deering KN, Jolly AM, et al. Increased risk for hepatitis C associated with solvent use among Canadian Aboriginal injection drug users. *Harm Reduction Journal*. 2010;**7**(**16**).

Sandberg JK, Falconer K, Gonzalez VD. Chronic immune activation in the T-cell compartment of HCV/HIV-1 co-infected patients. *Virulence*. 2010;**1**(**3**):177-79.

Soderberg LSF. Immunomodulation by nitrite inhalants may predispose abusers to AIDS and Kaposi's sarcoma. *Journal of Neuroimmunology*. 1998;**83**:157-61.

Szabo G, Wands JR, Eken A, et al. Alcohol and Hepatitis C Virus-Interactions in Immune Dysfunctions and Liver Damage. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2010;**34**(**10**):1675-86.