

## C.44. Progestérone et immunité vis-à-vis du VIH

Written by Administrator

Monday, 01 February 2010 19:56 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:07

---

There are no translations available.

### **Progestérone et immunité vis-à-vis du VIH, de la tolérance immunitaire (fertilité, grossesse, avortement), des maladies auto-immunes et de l'allergie.**

#### PLAN

1. Progestérone et infections à VIH et à SIV
2. Immunité et grossesse (et avortement spontané).
  1. Progestérone.
  2. Cytokines.
  3. HLA.
  4. Maladies auto-immunes.
  5. Allergie.
6. Conclusion provisoire.
7. Annexe.

La progestérone joue un rôle particulièrement important dans l'immunité. Ses effets sont complexes et nécessitent que des études complémentaires soient réalisées pour préciser ces effets du point de vue de diverses affections et surtout de l'infection à VIH.

De nombreuses études sur la progestérone ont été développées ces dernières années afin de comprendre pourquoi, au cours de la grossesse (période caractérisée par des valeurs élevées en progestérone), il existe une tolérance immunitaire qui fait que la mère tolère d'une part le matériel génétique transmis par le spermatozoïde et d'autre part, ensuite, le fœtus lui-même, et qu'elle ne développe pas de rejet immunologique de ces éléments étrangers.

Donc, ces études dans ce domaine constituent un modèle pour mieux comprendre les phénomènes de tolérance immunitaire et ceux qui correspondent aux situations d'immunodépression, ainsi que d'auto-immunité (puisque certaines affections auto-immunes peuvent être soit exacerbées, soit améliorées au cours de la grossesse ; cf. infra : II.D.).

À ceci, il faut ajouter que de nombreuses études ont été réalisées ces dernières années pour étudier certains mécanismes d'infertilité. La principale conclusion de ces études (non résumées dans la suite de notre article) est que les modifications induites au niveau de l'acrosome du spermatozoïde, nécessaires à son introduction au niveau de l'ovocyte, sont induites par la progestérone. Cet effet est médié par une interaction au niveau des récepteurs à la progestérone qui sont présents au niveau des spermatozoïdes. La conséquence en est un afflux de calcium qui induit la réaction acrosomale. Cet afflux de calcium s'explique en partie par la mise en jeu des canaux calciques.

De ce fait, il conviendrait d'envisager d'autres études afin d'étudier si le fait que ces récepteurs à la progestérone soient présents au niveau des spermatozoïdes chez l'homme pourrait avoir d'autres incidences dans d'autres domaines, comme les différentes affections immunologiques.

Il convient de rappeler à ce propos que certains chercheurs ont avancé que l'infection des cellules par le VIH pourrait se faire par l'intermédiaire d'autres récepteurs que le CD4 (communément présent au niveau des lymphocytes T4), et notamment par des récepteurs appelés canaux ioniques (récepteurs sodiques, calciques ou potassiques qui interviennent dans

## C.44. Progestérone et immunité vis-à-vis du VIH

Written by Administrator

Monday, 01 February 2010 19:56 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:07

---

de multiples fonctions physiologiques). Le canal calcique serait un récepteur important, notamment pour expliquer l'infection des cellules au niveau du cerveau (à ce niveau, le récepteur des CD4 n'existe pas).

Cependant, il convient de souligner la complexité de ces phénomènes : la mise en jeu des canaux calciques au cours de la réaction acrosomale ne doit pas faire perdre de vue que la progestérone participerait à l'immunodépression de la grossesse en inhibant le canal potassique au niveau des cellules T (cf. infra II.A.8.), et sans agir (ou en agissant peu) sur les autres canaux ioniques (calciques, ainsi que sodiques).

Les défenses immunitaires font intervenir des messagers appelés cytokines qui contrôlent les réponses immunitaires.

Elles agissent soit au niveau de l'immunité à médiation cellulaire (Th1), soit au niveau de l'immunité à médiation humorale (Th2).

Les cytokines de type Th-1 sont représentées par l'interleukine 2 (IL-2), l'IL-12 (l'IL-12 stimule les cellules cytotoxiques, comme l'IL-2, mais aussi les cellules Natural Killer / NK) et l'interféron-gamma ; et les cytokines de type Th-2 sont représentées par IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 et par l'interféron-alpha.

Il existe un certain équilibre entre ces deux systèmes. Cet équilibre est modifié au cours de certaines situations, notamment dans le sens d'un renforcement de Th2.

C'est ce qui se passe au cours de la grossesse (à l'opposé de ce qui se passe en cas d'avortement spontané).

Pendant la grossesse, il existe donc un certain degré d'immunodépression secondaire à l'inhibition de l'immunité à médiation cellulaire résultant de l'augmentation des cytokines de type Th-2 (en cas d'avortement spontané, il y a souvent un profil à prédominance Th1 avec augmentation du TNF).

C'est aussi, dans une certaine mesure, le cas de ce qui se passe au cours de l'infection à VIH : l'infection par le VIH évolue vers une hyperactivité de l'immunité de type Th-2 et une diminution de l'activité de l'immunité de type Th-1.

Cependant, ce rapprochement n'est pas si évident : on observe, en effet, des discordances dans certaines expérimentations qui pourraient s'expliquer en fonction des conditions d'expérimentation et, pour les études in vitro, parce qu'elles ne sont pas forcément le reflet de ce qui se passe in vivo. Ainsi la multiplication du VIH est augmentée, surtout dans les cellules T, les PBMC et les macrophages par le Tumor Necrosis Factor / TNF-alpha, uniquement dans les macrophages et les lignées promonocytaires par l'IL-6, et uniquement dans les macrophages par l'IL-3 ; elle est diminuée dans la plupart des cellules par l'interféron alpha, au niveau des macrophages uniquement par l'IL-10 et par l'IL-13, au niveau surtout des PBMC et des lignées promonocytaires par l'interféron bêta, et, au niveau des macrophages et des lignées promonocytaires par le TGF bêta.

Toujours est-il que d'autres auteurs ont complété ce schéma en proposant l'intervention d'autres paramètres. C'est le cas de l'apoptose (phénomène physiologique de programmation de la mort des cellules qui est accéléré au cours de certaines situations pathologiques) : les cellules Th1 seraient détruites préférentiellement par apoptose induite par les cytokines Th2

## C.44. Progestérone et immunité vis-à-vis du VIH

Written by Administrator

Monday, 01 February 2010 19:56 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:07

---

(les cytokines de type Th-1, comme IL-2, IL-12 et interféron-gamma, préviennent l'apoptose, tandis que les cytokines de type TH-2, comme IL-4, IL-10, l'augmentent), alors que les cellules Th2 seraient détruites directement par le VIH.

Des études ont montré, ces dernières années, que la progestérone pouvait modifier l'infection à VIH ou à d'autres rétrovirus. Certaines ont montré une action favorisante ; ce qui s'explique d'autant mieux que cette hormone est connue pour avoir un effet immunosuppresseur (notamment au cours de la grossesse ; ce qui permet d'assurer une tolérance immunitaire du fœtus de la part de la mère, sans pour autant que la mère se retrouve en situation de déficit immunitaire). Mais d'autres études ont montré, au contraire, une action inhibitrice ; ce qui peut s'expliquer en fonction des conditions d'expérimentation ou en raison de l'intervention d'un ou de plusieurs paramètres.

Donc, il apparaît important de mieux comprendre les effets immunitaires de la progestérone au cours de la grossesse et des avortements spontanés, ainsi que les modifications immunologiques survenant au cours de ces situations, tant au niveau des cytokines, de l'apoptose et du système HLA (qui permet à l'individu de reconnaître tout antigène qui lui est étranger et de déclencher une réponse immunitaire adaptée pour l'éliminer).

Il en est de même de l'intérêt d'étudier les grossesses survenant dans un contexte de maladie auto-immune ; l'auto-immunité est un phénomène décrit au cours de l'infection à VIH. La similitude qui existe entre certains acides aminés de la gp 110 du VIH (contre laquelle sont dirigés des anticorps neutralisants de l'hôte infecté) et certains acides aminés du récepteur CD4 du lymphocyte T4 (ces anticorps se retournant contre les lymphocytes T4) est une illustration de ce phénomène (cette similitude constitue, notamment avec l'accélération de l'apoptose, un des mécanismes permettant d'expliquer pourquoi il y a beaucoup plus de lymphocytes T4 détruits que de lymphocytes infectés par le VIH).

Les phénomènes allergiques étant fréquents chez les personnes séropositives, il serait intéressant d'étudier aussi les effets de l'exacerbation de l'immunité au cours de la grossesse.

Il nous semble important enfin de souligner encore une certaine similitude existant entre les mécanismes d'action de la progestérone et ceux du VIH (récepteurs calciques).

Donc, nous avons résumé certains travaux publiés ces deux dernières années sur ces différents sujets (des commentaires ont été apportés à la suite de certains des résumés).

### I. PROGESTÉRONNE ET INFECTIONS À VIH ET À SIV.

1. Variation au cours du cycle menstruel de la charge virale mesurée au niveau de la sphère génitale.

2. Réceptivité accrue à l'infection rétrovirus à SIV par un excès de progestérone.

3. Augmentation de l'expression de certains des co-récepteurs du VIH-1 par la progestérone.

4. Réduction de la transmission de l'infection à VIH corrélée à l'inhibition de l'expression des

## C.44. Progestérone et immunité vis-à-vis du VIH

Written by Administrator

Monday, 01 February 2010 19:56 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:07

---

récepteurs des chémokines par la progestérone.

### I.1. Variation au cours du cycle menstruel de la charge virale mesurée au niveau de la sphère génitale.

Des résultats d'études récentes suggèrent qu'il n'y a pas de variation de la charge virale (ADN viral) au cours du cycle menstruel.

Une étude a été réalisée chez 16 femmes séropositives au cours de deux cycles menstruels.

La charge virale a été mesurée sur des prélèvements gynécologiques réalisés selon trois méthodes différentes. Ces prélèvements ont été effectués au cours des périodes menstruelles (1ère et 5ème semaine), des phases folliculaires (2ème et 6ème semaine), du début des phases lutéales (3ème et 7ème semaine) et de la fin des phases lutéales (4ème et 8ème semaine).

Les valeurs de l'ARN viral pour chacune des trois méthodes ont été respectivement, au cours de la fin des phases lutéales, de 3.76, 2.86, 1.59 log<sub>10</sub> copies/mL. Pour les périodes menstruelles, ces valeurs ont été de 3.68, 2.76, 1.81 ; pour les phases folliculaires, de 3.54, 2.48, 1.41, et, pour le début des phases lutéales, de 3.70, 2.62, 1.63. Les valeurs de l'ARN viral ont été plus basses au cours de la phase folliculaire et la significativité statistique a été atteinte pour l'une des trois méthodes utilisées.

Donc, ces résultats préliminaires suggèrent qu'il peut y avoir des différences de la valeur de l'ARN viral, mesurée au niveau de la sphère génitale, en fonction de la date du cycle menstruel.

P. REICHELDERFER et coll., 6ème Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes, Chicago, 1999.

#### **Commentaire:**

Ces résultats sont à rapprocher du fait que les taux de progestérone sont plus bas au cours de la période folliculaire (1ère partie du cycle). Mais cela ne démontre pas une relation directe de cause à effet.

### I.2. Réceptivité accrue à l'infection rétrovirus à SIV par un excès de progestérone.

PA Marx et coll.\* (XIème Conférence Internationale sur le SIDA, Vancouver, 7-12 juillet 1996) ont montré que la progestérone modifie l'épaisseur de l'épithélium du vagin, ainsi que son effet protecteur contre l'infection du vagin par le SIV chez le singe rhésus macaque (SRM). 14 jours après l'inoculation de SIV par voie vaginale, 14 des 18 SRM ayant reçu des implants de 200 mg de progestérone se sont révélés infectés, alors que seulement 1 sur 10 des SRM n'ayant pas reçu de la progestérone (mais un placebo), était infecté (différence statistiquement significative). Ces résultats, établis par co-culture, ont été vérifiés par PCR, bDNA et l'étude des anticorps. De plus, 3 des 14 SRM infectés progressèrent rapidement vers le stade de SIDA et leur charge virale était 2 à 20 fois plus élevée. Au moment de l'inoculation, la progestérone sanguine était statistiquement plus élevée chez les SRM qui ont reçu de la progestérone (3,2 ng/ml vs 17,1 ng/ml). Une autre étude réalisée sur 3 SRM ayant reçu de la progestérone et 3 du placebo, euthanasiés aux 3ème et 4ème jour après l'inoculation du SIV, a montré que

## C.44. Progestérone et immunité vis-à-vis du VIH

Written by Administrator

Monday, 01 February 2010 19:56 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:07

---

l'épithélium vaginal était devenu significativement plus mince chez les SRM traités par la progestérone, et que chez 2/3 de ces SRM, le SIV était présent dans le sang, la rate ou les ganglions drainant le tractus génital, alors qu'il était absent chez les 3 SRM placebo. Ces résultats conduisent à se demander s'il n'y a pas un risque accru de transmission du VIH par voie vaginale chez les femmes utilisant une contraception à base de progestérone.

\* Long Meadow Road, Tuxedo, NY 10987-9801, USA, Tel : 914-351-4597, Fax : 914-351-2015, E-mail : marx@adarc.nyu.edu

### **Commentaire:**

Donc, il est possible qu'un même effet se produise avec d'autres rétrovirus que le SIV, notamment le VIH.

Il faut bien souligner que ce n'est pas, a priori, la progestérone qui aurait cet effet, mais un excès de progestérone (ce qui serait en accord avec le résultat de I.1.).

### **I.3. Augmentation de l'expression de certains des co-récepteurs du VIH-1 par la progestérone.**

Comme pour les MST, les ulcérations génitales et les traitements par progestérone augmentent la transmission des lentivirus, et, comme l'infection des cellules par le VIH-1 est dépendante de l'expression des récepteurs spécifiques de chémokines qui interviennent comme co-récepteurs du VIH, une étude a été réalisée chez 12 femmes.

Elle montre que le CCR5 est le co-récepteur exprimé majoritairement au niveau du tractus génital et que le CXCR4 est exprimé de façon prédominante au niveau du sang périphérique. L'expression de l'ARN messager du CCR5 au niveau de l'endocol est 10 fois plus élevée que celle du CXCR4, 20 fois plus que celle du CCR2b et 100 fois plus que celle du CCR3. Au niveau des cellules du sang périphérique, l'expression du CXCR4 est 1,5 fois plus grande que celle du CCR5, 10 fois plus que celle du CCR2b et 15 fois plus grande que celle du CCR3. Le récepteur US28 du cytomégalovirus (CMV) n'est pas exprimé au niveau cervical, alors qu'il l'est au niveau des monocytes du sang périphérique chez 5 femmes.

Le CCR5 est significativement ( $p < 0,02$ ) augmenté au niveau des biopsies cervicales des femmes ayant une Maladie Sexuellement Transmissible (MST) et chez celles qui ont un profil hormonal à progestérone prédominante. Des études in vitro démontrent que la progestérone augmente l'expression du CCR5, du CXCR4 et du CCR3, et diminue l'expression du CCR2b au niveau des lymphocytes et des monocytes / macrophages.

Donc, l'analyse des récepteurs des chémokines au niveau des tissus fournit d'importantes informations pour identifier les déterminants de la transmission du VIH-1 à l'hôte.

Patterson BK et coll., Am J Pathol, 1998 Aug, 153:2, 481-90, Department of Obstetrics and

## C.44. Progestérone et immunité vis-à-vis du VIH

Written by Administrator

Monday, 01 February 2010 19:56 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:07

---

Gynecology, Northwestern University Medical School, Chicago, Illinois 60611, USA. E-mail : bpatters@nmh.org

### **I.4. Réduction de la transmission de l'infection à VIH corrélée à l'inhibition de l'expression des récepteurs des chémokines par la progestérone.**

Des études récentes ont montré que la progestérone favorisait la transmission sexuelle de différentes infections, dont celle à SIV.

Le but de cette étude est de déterminer si la progestérone affecte les mécanismes intervenant dans la transmission sexuelle du VIH. In vitro, la progestérone, à des concentrations physiologiques, n'a pas d'effet sur l'expression de CCR5 et CXCR4 (des co-récepteurs du VIH-1) au niveau de cellules T non activées et des macrophages ; mais, sur des cellules T activées, elle inhibe la régulation de CCR5 et de CXCR4 induite par l'interleukine-2 ( $p < 0.05$ ). Elle inhibe aussi la prolifération induite par les mitogènes et la production de chémokines (protéines 1 alpha et 1 bêta inflammatoires du macrophage RANTES) par les lymphocytes CD8+.

Les PBMC ont aussi été testées en culture pour leur susceptibilité à l'infection par des souches ayant un tropisme pour les lymphocytes T (MN), et à tropisme macrophagique (JR-CSF). Avec des titres faibles en souche MN, on obtient une inhibition dans les cultures traitées par de la progestérone ; avec les souches JR-CSF, l'effet sur l'infection est plus variable, mais il est corrélé avec la réduction du niveau de CCR5 induite par la progestérone. Ces résultats indiquent donc que la progestérone peut inhiber les mécanismes intervenant dans la transmission de l'infection à VIH-1 : infection des cellules cibles CD4+ via les co-récepteurs CXCR4 / CCR5, et effets du recrutement des lymphocytes et des monocytes au niveau de l'épithélium de la muqueuse, médiés par les chémokines.

Vassiliadou N et coll.\*, J Immunol, 1999 Jun, 162:12, 7510-8, Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA.

#### **Commentaires sur I.3 et I.4:**

On décrit souvent la progestérone comme une hormone ayant une action immunosuppressive, et facilitant les infections à lentivirus.

Nos recherches bibliographiques nous amènent à envisager que la progestérone, suivant les conditions d'expérimentation, peut avoir aussi des effets inverses.

Du point de vue de son action sur les lentivirus, on sait donc que l'utilisation de patch de progestérone favorise la transmission du SIV au singe.

Certaines études ont trouvé que la charge virale en VIH est plus élevée au cours de la 2ème partie du cycle menstruel (période au cours de laquelle les taux de progestérone sont les plus élevés).

Une étude a trouvé une augmentation des co-récepteurs du VIH-1. Par contre, une autre étude trouve un effet opposé, qui inhiberait donc la transmission du VIH-1.

Ces résultats, a priori discordants, pourraient peut-être s'expliquer en raison du niveau des concentrations en progestérone. Dans la première étude, le récepteur CCR5 est significativement augmenté pour les femmes ayant un profil hormonal à progestérone prédominante (concentrations supra-physiologiques ?), alors que dans la deuxième étude, la

## C.44. Progestérone et immunité vis-à-vis du VIH

Written by Administrator

Monday, 01 February 2010 19:56 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:07

---

progestérone a été utilisée à doses physiologiques.

Une autre explication peut être aussi avancée : l'effet inhibiteur de la progestérone sur le CCR5 est observé in vitro dans la 2ème étude, à la différence de la 1ère réalisée in vivo.

On sait qu'il est possible d'obtenir des discordances entre des résultats obtenus in vitro et in vivo.

Cela pourrait signifier que la progestérone in vivo (1ère étude) aurait un effet facilitant sur le CCR5 en raison de l'intervention d'un autre facteur non reproduit au cours de la 2ème étude. Cela pourrait être d'ailleurs un facteur en rapport avec les concentrations en progestérone. Mais cela pourrait aussi être dû à l'ouverture de canaux ioniques (calciques), qui n'a pas été étudiée au cours de cette expérimentation.

## II. IMMUNITÉ ET GROSSESSE (ET AVORTEMENT SPONTANÉ).

1. Progestérone.
  1. Progestérone et immunosuppression.
  2. Mécanisme d'action de l'inhibition par la progestérone de l'activité Natural Killer.
  3. Récepteur des cellules T, récepteur à la progestérone, IL-10.
  4. Apparition, au cours de la grossesse, de cellules T ayant un profil Th-1 ou Th-2 / 3.
  5. Inhibition du TNF-alpha par la progestérone.
  6. Inhibition par la progestérone de l'apoptose induite par le TNF-alpha.
  7. Diminution de l'expression des récepteurs Fc gamma Rs par la progestérone.
  8. Mécanisme de l'immunosuppression induite par la progestérone au cours de la grossesse.
  9. Mécanisme de l'immunosuppression induite par la progestérone en début de grossesse.
10. Cytokines.
  1. Régulation des cytokines par l'IL-10 au cours du 1er trimestre de la grossesse.
  2. IL-1 bêta, TNF-alpha et interféron-gamma et avortement.
  3. Cytokines de type Th-1 et IL-6 (Th-2) au cours des avortements spontanés.
  4. IL-6, IL-10, interféron-gamma et grossesse.
  5. Diminution d'IL-4, d'IL-10 et de LIF au cours des avortements spontanés à répétition.
  6. Vascularite induite par une prothrombinase responsable de la mort de l'embryon.
7. HLA.
  1. HLA-DR maternel et TNF-alpha (1).
  2. HLA-DR maternel et TNF-alpha (2).
  3. Système HLA au niveau du trophoblaste.
  4. Relargage de l'IL-1 bêta, l'IL-3 et du TNF-alpha en fonction de l'HLA-G chez des femmes ayant des avortements à répétition.
  5. HLA-G, apoptose, complément et cytokines au cours de la grossesse.

## C.44. Progestérone et immunité vis-à-vis du VIH

Written by Administrator

Monday, 01 February 2010 19:56 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:07

---

6. Maladies auto-immunes.

1. Maladies auto-immunes, grossesse et facteurs hormonaux.

2. Allergie.

1. Mastocytes et avortement.

### II.A. Progestérone.

#### II.A.1. Progestérone et immunosuppression.

Plusieurs facteurs interviennent probablement pour expliquer la tolérance immunologique existant au cours de la grossesse, qui fait qu'il n'existe pas de rejet du fœtus. Plusieurs de ces facteurs ont été identifiés au cours d'études in vitro, et chez l'animal : la position anatomique du fœtus, l'absence d'expression au niveau du trophoblaste des molécules du système d'histocompatibilité HLA I et II, la présence d'anticorps bloquants, une modification de la réponse immunitaire, la production au niveau du fœtus et du placenta d'hormones et de substances immunosuppressives. Parmi les modifications de la réponse immunitaire au cours de la grossesse, on note une réduction de l'activité des cellules Natural Killer et une augmentation des cytokines de type Th-2 (qui inhibent l'immunité à médiation cellulaire) avec une altération de la balance Th1/Th2 qui semble particulièrement importante. Du point de vue hormonal, la progestérone (dont les valeurs sont particulièrement élevées au cours de la grossesse) semble jouer un rôle immunosuppressif important, qui serait médié par la protéine PIBF (Progesterone Induced Blocking factor).

Spina V; et coll., Minerva Ginecol, 1998 Dec, 50:12, 533-7, I Istituto di Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università degli Studi di Roma La Sapienza.

#### II.A.2. Mécanisme d'action de l'inhibition par la progestérone de l'activité Natural Killer.

Chez les femmes enceintes en bonne santé, les lymphocytes du sang périphérique produisent le facteur bloquant induit par la progestérone (PIBF / progesterone-induced blocking factor) qui s'oppose à la cytotoxicité des cellules NK en inhibant leur dégranulation.

Faust Z. et coll., Am J Reprod Immunol 1999 Aug;42(2):71-5.

#### II.A.3. Récepteur des cellules T, récepteur à la progestérone, IL-10.

Chez les femmes enceintes (en comparaison avec celles qui ont des avortements à répétition ou avec les femmes non enceintes), il existe, au niveau du sang périphérique, une



## C.44. Progestérone et immunité vis-à-vis du VIH

Written by Administrator

Monday, 01 February 2010 19:56 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:07

---

augmentation du rapport des cellules présentant le récepteur des cellules T (TCR) gamma/delta et des cellules présentant le récepteur à la progestérone.

Le traitement par un anticorps anti-gamma/delta TCR inhibe la production du PIBF (Progesterone Induced Blocking Factor), augmente l'activité des cellules Natural Killers et modifie le profil des cytokines.

Au niveau des lymphocytes du sang périphérique de femmes enceintes, on observe le plus souvent la combinaison gamma1.4/delta1, alors que chez les femmes ayant des avortements à répétition, la combinaison gamma9/delta2 est prédominante.

Le traitement des lymphocytes de femmes enceintes par des anticorps anti-gamma1.4 et anti-delta1 se traduit par une diminution de l'activité NK, et par une augmentation de l'expression des récepteurs à la progestérone et de l'interleukine-10, alors que l'utilisation d'anticorps anti-gamma9 et anti-delta2 réduit significativement la production d'IL-10, et augmente légèrement la production d'IL-12 et l'activité NK.

Ces résultats suggèrent qu'il existe deux sous-populations fonctionnelles au niveau du sang périphérique des femmes enceintes.

Barakonyi A et coll., Am J Reprod Immunol, 1999 Aug, 42:2, 83-7, Department of Microbiology, University Medical School of Pecs, Hungary.

### **II.A.4. Apparition, au cours de la grossesse, de cellules T ayant un profil Th-1 ou Th-2 / 3.**

Au niveau de l'interface foëto-maternelle, les cellules effectrices maternelles sont en contact étroit avec les cellules foëtales du trophoblaste, qui expriment les antigènes du père.

L'échec de l'activation des réponses immunitaires maternelles de type Th-1 par les cellules foëtales du trophoblaste s'expliquerait en partie par l'absence d'expression des antigènes de classe I et II du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC), et par l'élaboration de facteurs qui réduiraient l'expression du TcR (récepteurs des cellules T permettant de développer les réponses à médiation cellulaire vis-à-vis des antigènes étrangers), et le détournement vers le type Th-2 de toute réponse immunitaire qui pourrait survenir. Les classiques cellules T alpha-bêta(+) ne sont pas capables de répondre aux cellules du trophoblaste.

Récemment, des cellules T ayant des récepteurs TcR gamma-delta(+) ont été mises en évidence au niveau de la caduque utérine de souris C57B1/10, connues pour avoir peu d'avortements, et la sous-population Vgamma1(+) pourrait être capable de répondre aux cellules du trophoblaste d'une manière indépendante au MHC. Les cellules T reconnaissant le trophoblaste avec les récepteurs Vgamma sont aussi présentes au niveau de la caduque utérine de souris CBA/J fécondée par la souris DBA/2, un accouplement connu pour occasionner de nombreux avortements.

L'injection d'anticorps monoclonaux anti-Vgamma1.1 au 5,5ème jour de gestation (24 heures après l'implantation) se traduit par une diminution de la sous-population Vgamma-delta produisant le TNF-alpha, et par une diminution du pourcentage d'avortements. Les anticorps monoclonaux anti-Vgamma2 ne parviennent pas à diminuer les avortements. Les cellules Vdelta6.3(+) sont prédominantes au niveau de l'interface foëto-maternelle et l'injection d'anticorps anti-V6 au 5,5ème jour prévient les avortements. Les cellules TGF-beta2(+) gamma-delta sont les premières à apparaître au 8,5ème jour de la grossesse ; les anticorps anti-Vgamma1.1, donnés au 8,5ème jour, diminuent le nombre de ces cellules et augmentent

## C.44. Progestérone et immunité vis-à-vis du VIH

Written by Administrator

Monday, 01 February 2010 19:56 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:07

---

les avortements ; les anticorps anti-Vdelta6.3, donnés au 8,5ème jour, augmentent les avortements dans une même proportion.

Ces résultats suggèrent que deux populations de cellules T Vgamma1.1(+)/delta6.3(+) apparaissent au niveau de la caduque utérine : une population d'apparition précoce de type Th-1 favorisant les avortements est présente durant le temps de l'implantation, et une population de type Th-2 / 3, qui apparaît plus tardivement au niveau de la caduque utérine et qui aurait un effet protecteur de la grossesse, est présente au niveau de la caduque utérine.

Arck PC et coll., Cell Immunol, 1999 Sep, 196:2, 71-9, Medizinische Fakultät der Humboldt, Universität zu Berlin, Augustenburger Platz, Berlin, 13353, Germany.

### **II.A.5. Inhibition du TNF-alpha par la progestérone.**

In vitro, la progestérone (ainsi que la dexaméthasone) est un inhibiteur de l'ARN messager du TNF-alpha, ainsi que de la production de TNF-alpha au niveau des macrophages de souris activés par du LPS (RAW 264.7 et ANA-1). Les œstrogènes n'ont pas d'effet sur l'expression du gène du TNF-alpha et ne modifient pas l'inhibition de la progestérone. Et cette action est médiée par une inhibition du NF-kappaB par la progestérone.

Miller L et coll., J Immunol 1998 May 15;160(10):5098-104.

### **II.A.6. Inhibition par la progestérone de l'apoptose induite par le TNF-alpha.**

L'induction de l'apoptose des cellules mononuclées est un processus physiologique pour diminuer l'intensité de la réponse immunitaire.

L'œstrogène (E2) et la progestérone sont connus pour moduler la réactivité du système immunitaire. Récemment, il a été montré qu'ils pouvaient moduler l'apoptose au niveau des cellules endothéliales et des ostéoblastes. L'induction de l'apoptose médiée par le TNF-alpha a été décrite au niveau des cellules myéloïdes. La présente étude démontre que l'œstrogène et la progestérone préviennent, in vitro, l'apoptose induite par le TNF-alpha au niveau des cellules monoblastoïdes U837 (qu'elles soient indifférenciées ou de type macrophage-like PMA) et augmentent leur survie. Et il est probable que cet effet soit associé à une activation des récepteurs de ces hormones : on observe en effet l'expression des ARN messagers des récepteurs de ces hormones. De plus, la survie des cellules est dose-dépendant (la moitié de l'effet maximum est atteinte pour des concentrations de 10 nM) et l'effet est bloqué chez les cellules indifférenciées par un antagoniste du récepteur des œstrogènes. Le traitement par E2 est associé à une diminution (dépendant du temps) de la protéine pro-apoptotique Nip-2 ; l'effet de l'hormone semble donc médié par une action au niveau de la transcription du gène.

Vegeto E et coll., FASEB J, 1999 May, 13:8, 793-803, Molecular Pharmacology Lab, University of Milan, 20133-Milan, Italy.

### **Commentaires sur II.A.5. et II.A.6:**

Donc, la progestérone inhibe le TNF-alpha (il est à souligner que ce résultat est établi in vitro).

Dans le cadre de l'infection à VIH, le TNF-alpha est un facteur bien connu qui favorise la multiplication du virus (ses valeurs sont souvent élevées dans le sérum des malades et il serait

## C.44. Progestérone et immunité vis-à-vis du VIH

Written by Administrator

Monday, 01 February 2010 19:56 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:07

---

responsable des états cachectiques survenant au cours du Sida), mais il pourrait avoir aussi des effets bénéfiques en stimulant les neutrophiles et en augmentant la cytotoxicité vis-à-vis des cellules infectées.

Et la progestérone s'oppose à l'apoptose médiée par le TNF-alpha et augmente la survie des cellules, et ce, toujours in vitro.

Contrairement aux conclusions des auteurs, soulignant que l'induction de l'apoptose est un processus physiologique pour diminuer l'intensité de la réponse immunitaire, nous pensons qu'il est important de rappeler que l'accélération de l'apoptose est un phénomène participant à l'aggravation de l'infection à VIH. Et, d'ailleurs, si cette inhibition de l'apoptose s'effectue par l'intermédiaire d'une activation des récepteurs à la progestérone, comme l'avancent les auteurs de l'étude, cela se traduira par un afflux de calcium dans les cellules. Ce qui est à rapprocher du fait que l'augmentation du calcium dans les cellules constitue le principal stimulus de l'apoptose et que le canal calcique pourrait être un co-récepteur du VIH-1 (notamment au niveau du cerveau où n'existe pas de récepteur CD4).

### II.A.7. Diminution de l'expression des récepteurs Fc gamma Rs par la progestérone.

Les récepteurs Fc gamma (Fc gamma Rs) sont des éléments importants dans la défense de l'hôte contre l'infection et ils jouent un rôle important dans les cytopénies immunitaires.

La modulation de l'expression de ces récepteurs est une approche thérapeutique potentielle des désordres immunitaires.

Les glucocorticoïdes et les analogues synthétiques de la progestérone diminuent l'expression de ces récepteurs.

Huit progestérones ont été étudiées chez le cobaye : l'acétate de médroxyprogesterone (P3), l'acétate de mégestrol (P4), le médrogestone (P5), l'alylestrenol (P6), le linestrenol (P7), le didrogesterone (P8), le noréthistérone (P9) et le gestonorone caproate (P10), ainsi que deux progestérones endogènes : progestérone (P1) et 17 alpha-hydroxyprogestérone (P2). Toutes diminuent l'expression de ces récepteurs au niveau de la surface des macrophages spléniques ; P5, P6, P7 et P8 sont les moins efficaces. Cet effet est plus marqué sur les récepteurs de type Fc gamma R2 que sur les Fc gamma R1,2.

Gomez F et coll., Clin Immunol Immunopathol 1998 Dec;89(3):231-9.

### II.A.8. Mécanisme de l'immunosuppression induite par la progestérone au cours de la grossesse.

In vitro, la progestérone, à des concentrations similaires à celles rencontrées au niveau du placenta, bloque rapidement, et de manière réversible, les canaux potassiques voltages-dépendants et ceux activés par le calcium de lymphocytes T ; ce qui entraîne une dépolarisation de la membrane. Ce qui se traduit aussi par l'inhibition du signal calcique et par l'expression du gène du facteur nucléaire des cellules T activées (NF-AT). La progestérone agit au niveau de l'étape initiale de la transduction du signal médié par le récepteur des cellules T

## C.44. Progestérone et immunité vis-à-vis du VIH

Written by Administrator

Monday, 01 February 2010 19:56 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:07

---

(TCR).

Le blocage des canaux potassiques par la progestérone est spécifique puisque les autres hormones stéroïdes ont peu ou pas d'effet (bien que le RU 486, un inhibiteur de la progestérone, bloque aussi ces canaux).

La progestérone a peu ou pas d'effet sur les canaux sodiques, ni sur les canaux calciques et chloriques des lymphocytes.

Il se pourrait donc que l'inhibition directe des canaux potassiques, au niveau des cellules T, par la progestérone contribue à l'immunosuppression induite par la progestérone, notamment durant la grossesse.

Ehring GR et coll., J Exp Med, 1998 Nov, 188:9, 1593-602, Department of Physiology and Biophysics, University of California, Irvine, California 92697, USA.

### **II.A.9. Mécanisme de l'immunosuppression induite par la progestérone en début de grossesse.**

Chez le rat, les lymphocytes spléniques et du sang périphérique expriment les récepteurs de la progestérone dont la concentration augmente beaucoup au début de la grossesse. Quand les cellules sont mises en culture avec de la progestérone, elles relarguent un facteur soluble qui inhibe les réactions immunitaires des cellules (MLR, CRC) et la prolifération des cellules (mesurée par incorporation de la thymidine par les cellules spléniques en culture). Ce facteur inhibe aussi la synthèse des anticorps anti-DNP par un hybridome de souris et diminue la proportion de cellules en phase S de division. Donc, ce facteur soluble modulerait les réponses immunitaires de la mère et participerait au mécanisme de protection du fœtus contre les anticorps antipaternels.

Borel IM. et coll., Scand J Immunol 1999 Mar;49(3):244-50.

### **II.B. Cytokines.**

#### **II.B.1. Régulation des cytokines par l'IL-10 au cours du 1er trimestre de la grossesse.**

Les cytokines de type Th-2 (IL-6, IL-10 et IL-13) et le TGF-beta (Transforming Growth Factor bêta) sont exprimés par la caduque utérine murine et/ou le placenta, et elles pourraient supprimer la production des cytokines inflammatoires (IL-2, interféron-gamma, TNF-alpha, IL-1 alpha et bêta) au niveau de l'interface fœto-maternelle.

De plus, les interférons de classe I protégeraient le fœtus du rejet immunologique et des infections virales.

Des tissus gestationnels ont été obtenus entre la 7ème et 9ème semaine de gestation chez 5 femmes ; les villosités chorioniques ont été séparées des membranes fœtales et de la caduque utérine, et tous les ARN ont été extraits ; l'expression des cytokines a été étudiée. Des villosités chorioniques de 6 à 12 semaines chez 9 femmes ont été maintenues dans des cultures d'organes, et l'HCG et l'IL-10 ont été étudiées.

L'interféron-gamma et l'IL-2 ne sont généralement pas exprimés au niveau des villosités

## C.44. Progestérone et immunité vis-à-vis du VIH

Written by Administrator

Monday, 01 February 2010 19:56 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:07

---

chorioniques au cours du 1er trimestre. Des niveaux modérés sont notés pour l'IL-1 alpha, IL-1 bêta et le TNF-alpha. Des niveaux élevés en ARN messagers, pour l'interféron alpha et bêta mais pas pour l'interféron tau, sont notés. Dans tous les tissus, le TGF-beta 1 et l'IL-13 sont peu ou pas exprimés. À l'opposé, des taux modérés à élevés sont notés pour l'ARN messager de l'IL-6 et de l'IL-10 au niveau des villosités chorioniques. Au niveau des villosités chorioniques prélevées entre la 6ème et 11ème semaine, la production de HCG et d'IL-10 était la plus élevée durant les 24 premières heures ([hCG] =  $6\,961 \pm 815$  mIU/mL, [IL-10] =  $92 \pm 11$  pg/mL), puis diminuaient jusqu'à la 72ème heure.

Donc, les cytokines de type Th-1 (IL-2, interféron-gamma) ne sont pas exprimées au niveau des villosités chorioniques au cours du 1er trimestre de la grossesse ; ce qui est peut-être dû à une production locale d'IL-10. À l'opposé, les cytokines associées aux macrophages (IL-1beta et TNF-alpha) sont exprimées et leur régulation pourrait être critique pour la survie du fœtus. Les interférons de classe I, qui sont exprimés précocement au niveau des tissus chorioniques, pourraient protéger le fœtus du rejet maternel et des infections virales.

Bennett WA et coll., Am J Reprod Immunol, 1999 Jan, 41:1, 70-8, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Mississippi Medical Center, Jackson, USA.

### II.B.2. IL-1 bêta, TNF-alpha et interféron-gamma et avortement

Les concentrations circulantes et tissulaires en cytokines pyrogènes, notamment en IL-1 bêta, varient au cours des cycles menstruels de la grossesse. In vitro, la sécrétion de ces cytokines sur des cellules mononuclées isolées est influencée par les stéroïdes des gonades et les gonadotrophines exogènes. Réciproquement, les cytokines influencent les gonadotrophines au niveau pituitaire et la stéroïdogenèse au niveau des ovaires et des testicules. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer les variations de ces interrelations. La synthèse d'enzymes protéolytiques et de protéines de la matrice extracellulaire serait importante pour le remodelage tissulaire nécessaire à l'ovulation, à l'implantation de l'ovule fécondé et à la délivrance. La tolérance de l'allogreffe fœtale nécessiterait un rétrocontrôle négatif sur les cellules cytotoxiques, et inversement sur l'immunité à médiation humorale.

L'effet inhibiteur de l'IL-1 bêta sur la montée de l'hormone lutéinisante pourrait prévenir une conception inopportune, et l'effet abortif du TNF-alpha et de l'interféron-gamma pourrait mettre fin à la grossesse durant la période propice aux infections.

Cannon JG, Ann N Y Acad Sci, 1998 Sep 29, 856:, 234-42, Intercollege Physiology Program, Pennsylvania State University, University Park 16802-6900, USA. jgc2@psu.edu

### II.B.3. Cytokines de type Th-1 et IL-6 (Th-2) au cours des avortements spontanés.

Le niveau des cytokines de type Th-1 est plus élevé chez les femmes ayant des avortements spontanés répétés, tandis que l'IL-6 (Th2) est plus basse. Aucune corrélation n'a été trouvée entre l'expression des cytokines et le niveau des hormones, et le niveau des cytokines lors d'une implantation ne semble pas prédictif d'une grossesse chez les femmes ayant des avortements spontanés à répétition (ces deux résultats peuvent s'expliquer en raison d'un nombre insuffisant de femmes étudiées).

Donc, cette étude montre que chez les femmes qui ont des avortements spontanés à

## C.44. Progestérone et immunité vis-à-vis du VIH

Written by Administrator

Monday, 01 February 2010 19:56 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:07

---

répétition, il y a une prédominance des cytokines de type Th-1, tandis que chez les autres femmes, il y a une diminution des cytokines de type Th-1 et une augmentation des cytokines de type Th-2.

Lim KJ et coll., Fertil Steril, 2000 Jan, 73:1, 136-42, Department of Obstetrics and Gynaecology, Jessop Hospital for Women, University of Sheffield, United Kingdom, k.j.lim@sheffield.ac.uk

### **II.B.4. IL-6, IL-10, interféron-gamma et grossesse.**

Une étude a été réalisée in vitro en effectuant des co-cultures de cellules mononuclées de sang périphérique (PBMC) de femmes enceintes avec des cellules placentaires autologues, et aussi en stimulant les PBMC par des antigènes de lignée cellulaire de choriocarcinome, d'origine trophoblastique.

Chez les femmes enceintes, on note un niveau plus élevé de cytokines de type Th-2 (IL-6 et IL-10), alors que chez les femmes ayant présenté des avortements spontanés à répétition, on note des taux plus élevés en cytokines de type Th-1 (interféron-gamma). Cela suggère que les femmes ayant une grossesse se déroulant normalement ont une réactivité des cytokines de type Th-2, alors que celles qui présentent des avortements spontanés à répétition ont une réactivité des cytokines de type Th-1.

Raghupathy R et coll., Cell Immunol, 1999 Sep, 196:2, 122-30, Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Kuwait University.

### **II.B.5. Diminution d'IL-4, d'IL-10 et de LIF au cours des avortements spontanés à répétition.**

Le LIF (Leukemia Inhibitory Factor) est essentiel à l'implantation de l'embryon et au déplacement des réponses immunitaires du type Th-1 vers le type Th-2 au niveau de l'interface fœto-maternelle ; ce qui contribuerait au succès de la grossesse.

La production de LIF est associée aux cellules de type Th-2, est régulée positivement par l'IL-4, et par la progestérone ; elle est régulée négativement par l'IL-12, l'interféron-gamma et par l'interféron-alpha.

Il existe aussi une diminution de la production de LIF, d'IL-4 et d'IL-10 par les cellules T de la caduque utérine des femmes présentant des avortements spontanés à répétition, en comparaison avec les femmes présentant une gestation normale.

La défection de production de LIF et/ou de cytokines de type Th-2 contribuerait donc à la survenue d'avortements spontanés à répétition.

Piccinni MP et coll., Nat Med, 1998 Sep, 4:9, 1020-4, Institute of Internal Medicine and Immunoallergology, University of Florence, Italy.

### **II.B.6. Vascularite induite par une prothrombinase responsable de la mort de l'embryon.**

On peut considérer l'embryon comme un parasite et la grossesse comme une interaction hôte-parasite. Si l'on exclut les anomalies chromosomiques de l'embryon, l'activation des

## C.44. Progestérone et immunité vis-à-vis du VIH

Written by Administrator

Monday, 01 February 2010 19:56 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:07

---

mécanismes de la coagulation, conduisant à une vascularite qui affecte le sang maternel apporté à l'embryon implanté, constitue un mécanisme important intervenant dans la mort de l'embryon ; les cytokines de type Th-1 sous-tendent ce processus par une régulation positive d'une nouvelle prothrombinase (fg12). Les cytokines Th2 / 3, comme IL-4, IL-10 et TGF-beta2 (Transforming Growth Factor) peuvent antagoniser ce processus.

Clark DA et coll., Am J Reprod Immunol, 1999 Jan, 41:1, 5-22, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada.

### II.C. HLA.

#### II.C.1. HLA-DR maternel et TNF-alpha (1).

Le Relargage de certaines cytokines (comme le TNF-alpha) dans le liquide amniotique pourrait être une cause de naissance prématurée.

La prédisposition à une libération excessive de cytokines de leucocytes périphériques est dépendante en partie du génotype HLA-DR de l'individu. Les allèles HLA-DR1 et DR3 sont associés à une réponse élevée en TNF-alpha et à des avortements spontanés.

Chez 10 femmes ayant eu des accouchements prématurés, se traduisant par une mort périnatale ou un avortement tardif en rapport avec une situation clinique d'incompétence cervicale, et qui avaient eu au moins un cerclage cervical, 90% avaient un phénotype HLA DR1 et/ou DR3 en comparaison avec la population (37% ;  $p < 0,005$ ).

Donc, l'HLA-DR serait associé à des phénomènes immunologiques qui pourraient intervenir dans les avortements tardifs à répétition et dans les naissances prématurées extrêmes.

Mohapeloa H et coll., Hum Reprod, 1998 Apr, 13:4, 1079-82, Department of Obstetrics and Gynaecology, Aalborg Hospital, Denmark.

#### II.C.2. HLA-DR maternel et TNF-alpha (2).

Chez 35 couples dont la femme a eu des avortements à répétition et 30 couples indemnes, il n'y a pas de différence dans le degré d'incompatibilité paternelle pour les allèles HLA-C maternels ; et la distribution des deux types d'allèles de l'HLA-C, qui sont reconnus différemment par les cellules NK ayant le récepteur inhibant les cellules killers p58 (KIR), est similaire dans les deux groupes.

Chez 97 femmes ayant eu au moins quatre avortements, il y a plus fréquemment le HLA-DR1, DQ5, et les haplotypes DR3 et DQ2, en comparaison avec 360 sujets contrôles ( $p < 0.05$ ). Parmi 94 femmes ayant eu des avortements à répétition et suivies régulièrement, celles ayant l'HLA DR1 et/ou DR3 ont 63% de risque de faire un avortement, versus 29% pour celles n'ayant pas ces allèles ( $p < 0.05$ ).

Il apparaît, dans d'autres publications, que les HLA DR1, DR3 et DR4 sont augmentés chez les femmes caucasiennes ayant des avortements spontanés à répétition. Aucune association avec des avortements spontanés à répétition n'a été trouvée avec les gènes de l'HLA de classe I, notamment HLA-C. Le mécanisme par lequel des allèles de l'HLA de classe II confèrent une

## C.44. Progestérone et immunité vis-à-vis du VIH

Written by Administrator

Monday, 01 February 2010 19:56 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:07

---

susceptibilité aux avortements pourrait être une prédisposition à l'hypersécrétion de certaines cytokines (TNF-alpha) au niveau de l'interface foëto-maternelle.

Christiansen OB, Am J Reprod Immunol, 1999 Aug, 42:2, 110-5, Department of Clinical Immunology, Aalborg Hospital, Denmark.

### **II.C.3. Système HLA au niveau du trophoblaste.**

Comme les cytokines de type Th-1 compromettent les grossesses et que les cytokines de type Th-2 sont produites au niveau de l'interface foëto-maternelle, il semble donc que les cytokines de type Th-2 améliorent la survie foëtale. Les cellules cytotoxiques T et les cellules NK sont incapables de reconnaître les cellules du trophoblaste car elles n'expriment pas les antigènes du MHC I et II, ou sont inactivées par l'expression de l'HLA-G, respectivement. La délivrance normale à terme se traduit par une reversion de l'équilibre qui prédominait sur les Th-2.

Schütt C, Zentralbl Gynakol, 1999, 121:4, 202-5, Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald.

### **II.C.4. Relargage de l'IL-1 bêta, l'IL-3 et du TNF-alpha en fonction de l'HLA-G chez des femmes ayant des avortements à répétition.**

Quand une coculture est réalisée avec des cellules cibles exprimant l'HLA-G, la quantité d'IL-1 bêta relargué de mononucléaires du sang périphérique (PBMC) est augmentée pour les femmes présentant des avortements à répétition, alors qu'il est diminué chez les femmes multipares ou nullipares. La quantité d'IL-3 relargué ne diffère pas au niveau des cultures qui présentent, ou non, des cellules exprimant l'HLA-G chez les femmes qui ont des avortements à répétition, alors qu'elle augmente en présence des cellules exprimant l'HLA-G chez les autres femmes. La quantité de TNF alpha relargué des PBMC est diminuée en présence de cellules exprimant l'HLA-G aussi bien chez les femmes qui présentent des avortements répétés que chez les autres femmes.

Donc, la réaction anormale des lymphocytes / macrophages qui se traduit par le Relargage de cytokines lors du contact avec les cellules du trophoblaste exprimant l'HLA-G, pourrait avoir un impact négatif sur la croissance du trophoblaste qui serait un mécanisme pathogénique des avortements à répétition.

Hamai Y et coll., Am J Reprod Immunol, 1998 Dec, 40:6, 408-13, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Japan.

### **II.C.5. HLA-G, apoptose, complément et cytokines au cours de la grossesse.**

La grossesse confère un statut immunologique qui permet à la mère de tolérer les antigènes d'histocompatibilité (MHC) du père et de maintenir une immunité normale pour la défense contre les micro-organismes.

Le placenta sépare le sang maternel et foëtale, et c'est le trophoblaste foëtale qui joue un rôle majeur dans l'échappement vis-à-vis de la reconnaissance par le système immunitaire de la mère. Les cellules du trophoblaste ne peuvent reconnaître les molécules MHC de classe I et II,



## C.44. Progestérone et immunité vis-à-vis du VIH

Written by Administrator

Monday, 01 February 2010 19:56 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:07

---

et les cellules du cytotrophoblaste extravillósitaire expriment les gènes MHC codant pour l'HLA-G qui peut réguler négativement les fonctions Natural Killers.

De plus, le trophoblaste exprime le ligand Fas : les cellules immunitaires maternelles exprimant Fas peuvent déclencher l'apoptose au niveau de l'interface placenta / caduque utérine.

Un troisième mécanisme peut être utilisé par le trophoblaste : l'expression des protéines régulatrices du complément (CD46, CD55 et CD59).

Les cellules de la caduque utérine et les cellules du placenta produisent de nombreuses cytokines qui contribuent en partie à orienter la réponse immunitaire du type Th-1 vers le type Th-2.

Cela laisse la mère plus réceptive aux infections dont le contrôle dépend de Th1. On sait aussi que l'augmentation de la production des cytokines de type Th-1 serait liée aux avortements spontanés et aux hypotrophies néonatales.

Cette tendance dans le type de cytokines, et les effets hormonaux sur le thymus et les cellules B pourraient aussi contribuer à la suppression des réponses auto-immunes, et aux modifications des cellules T locales et circulantes au cours de la grossesse.

Weetman AP, Thyroid, 1999 Jul, 9:7, 643-6, Clinical Sciences Centre, University of Sheffield, Northern General Hospital, United Kingdom, contact@a-weetman.demon.co.uk

### II.D. Maladies auto-immunes.

#### II.D.1. Maladies auto-immunes, grossesse et facteurs hormonaux.

Des facteurs hormonaux liés à l'âge, au sexe et au statut du point de vue de la reproduction interviennent dans la survenue de nombreuses maladies auto-immunes.

Ainsi, le Lupus Érythémateux Disséminé (LED) est caractérisé par un excès de la production de cytokines de type Th-2 (IL-10) et survient surtout chez des jeunes femmes en âge de concevoir. La Polyarthrite Rhumatoïde (PR) est caractérisée par un déficit de la production en cytokines de type Th-2 et survient aussi plus fréquemment chez la femme ; mais son incidence est plus élevée, à l'opposée, au moment de la ménopause.

Les modifications qui surviennent au cours de la grossesse montrent à quel point les facteurs hormonaux jouent un rôle dans l'expression de ces maladies. Ainsi, au cours de la grossesse, des exacerbations de la maladie sont observées fréquemment avec le LED, alors que des rémissions sont fréquentes avec la PR. Et, à l'opposé, dans la période du post-partum, des manifestations initiales de la PR sont fréquentes, ainsi que des exacerbations. Cela s'expliquerait par le fait qu'au cours de la grossesse, l'immunité à médiation cellulaire et la production de cytokines de type Th-1 (IL-12, interféron-gamma) sont inhibées, et que l'immunité à médiation humorale et la production de cytokines de type Th-2 (IL-4, IL-10) sont augmentées. Ces modifications sont inversées dans la période du post-partum. En d'autres termes, des profils antithétiques de la balance Th1 / Th2 des cytokines semblent caractériser la grossesse et la période du post-partum.

De plus, il apparaît que les modifications dans la production de cortisol, de progestérone et d'œstrogènes jouent un rôle majeur dans la modulation de la balance Th1/Th2.

## **C.44. Progestérone et immunité vis-à-vis du VIH**

Written by Administrator

Monday, 01 February 2010 19:56 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:07

---

Wilder RL, Ann N Y Acad Sci, 1998 May, 840:, 45-50, Inflammatory Joint Diseases Section, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, National, Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892, USA, wilderr@arb.niams.nih.gov

### **II.E. Allergies.**

#### **II.E.1. Mastocytes et avortement.**

Chez des femmes ayant présenté un avortement primaire ou secondaire, versus des femmes enceintes, on note, au niveau de la caduque utérine, une augmentation importante du nombre des mastocytes et une augmentation des fibres nerveuses contenant la substance P. Les mastocytes joueraient un rôle important dans les avortements dus à des cytokines comme le TNF-alpha.

Marx L et coll., Am J Reprod Immunol, 1999 Jan, 41:1, 34-40, Department of Obstetrics and Gynecology, Julius-Maximilians University, Wurzburg, Germany.

### **III. CONCLUSION PROVISOIRE.**

Il apparaît donc difficile de conclure cet article de façon pleinement satisfaisante, d'après les données de la littérature que nous avons présentées.

Les effets de la progestérone sur l'immunité existent (nous les avons rencontrés !), mais ils sont complexes. Il en est de même des effets des cytokines. Et ceci, que ce soit en physiologie aussi bien qu'en pathologie.

De plus, il apparaît parfois difficile, dans ces domaines, de différencier, parmi les effets observés, ceux qui sont des causes de ceux qui sont des conséquences (il peut, certes, être intéressant d'envisager d'agir sur une conséquence si elle constitue un effet néfaste en elle-même, mais il importe surtout de déterminer avec précision les causes néfastes afin d'agir sur elles et d'éviter leurs conséquences).

En fait, des études complémentaires dans ces domaines sont encore nécessaires pour mieux comprendre ces phénomènes qui, parfois, peuvent aboutir à des résultats contradictoires ou apparemment contradictoires ; ce qui s'explique probablement par le fait que des effets peuvent être variables suivant que d'autres phénomènes surviennent simultanément et interfèrent avec ces effets (c'est probablement pourquoi on observe des résultats contradictoires entre certaines études in vitro et in vivo ; certains phénomènes in vivo ne sont pas reproduits in vitro).

Nous nous sommes cependant efforcés de proposer une représentation d'une partie des résultats des études répertoriées dans notre article (cf. IV. Annexe).

Cet article a été réalisé suite à un courrier électronique que nous a adressé Nancy, qui nous a contactés des États Unis (en faisant l'effort d'écrire son courrier en français !) pour essayer de comprendre ce qui lui était arrivé : elle avait présenté une altération de l'état général avec une

## C.44. Progestérone et immunité vis-à-vis du VIH

Written by Administrator

Monday, 01 February 2010 19:56 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:07

---

hypoprogéstéronémie, qui se sont résolues complètement après avoir reçu un traitement hormonal substitutif à base de progestérone et d'œstrogène

Toujours est-il que, dans son cas, la progestérone utilisée à dose physiologique (donc pas en excès) ne semble pas avoir influencé négativement son infection à VIH (et même, au contraire !) alors que son état antérieur d'hypoprogéstéronémie s'était accompagné d'une altération de l'état général (qui s'était plutôt aggravé lors de l'utilisation d'œstrogène pris isolément).

Donc, cette observation tendrait à dire que seul l'excès de progestérone pourrait aggraver l'infection à VIH, de la même manière que nous l'avons évoqué pour les singes vis-à-vis du SIV (cf. 1.2.).

Il est certes difficile de conclure à partir des effets observés sur une seule observation clinique. Il serait donc intéressant d'envisager maintenant une telle étude sur un nombre plus élevé de femmes pour vérifier si la normalisation du taux de progestérone influence de façon bénéfique l'évolution de l'infection à VIH.

Signalons au sujet de cette observation clinique que d'autres phénomènes auraient pu intervenir aussi. Ce pourrait être le cas de la régulation thermique. En effet, Nancy présente une température de base située entre 35,3°C - 35,8°C.

Or, il existe des interactions entre température et progestérone, ainsi qu'avec l'immunité.

Nous avons déjà abordé ce sujet à la rubrique Hyperthermie / Hypothermie des FAQ de notre serveur Internet. En voici les grandes lignes.

Au cours du cycle menstruel chez la femme, on sait que le décalage thermique qui survient au moment de l'ovulation, vers le 14ème jour après le début des règles, est en rapport avec l'augmentation des taux sanguins de progestérone survenant à ce moment là.

Cependant, il faut savoir que l'augmentation de la température à partir de l'ovulation ne dépasse pas en général un degré. Donc, si ce décalage est supérieur à un degré, il est possible que d'autres facteurs interviennent, et peut-être des facteurs survenant au cours de l'infection à VIH. C'est le cas de certaines lymphokines dont les mécanismes d'actions sont forts complexes et dont les effets, chez les sujets sains comme chez les sujets infectés par le VIH, sont loin d'être compris (ainsi l'interleukine 1 joue un rôle central dans l'apparition de la fièvre, et son augmentation induit une hypersomnie et une anorexie ; cette interleukine est souvent augmentée au stade Sida).

Donc, une hypothermie peut être secondaire à une hypoprogéstéronémie (ou à une hypoprogéstéronémie relative s'il existe une augmentation des œstrogènes), du moins en partie.

À ceci, il faut ajouter que la régulation de la température s'effectue peut-être différemment suivant le niveau de base des personnes (la majorité des études sont réalisées sur des personnes ayant une température de l'ordre de 37°C le matin).

Concernant l'immunité, il apparaît que l'hypothermie peut avoir des effets opposés en fonction du niveau de l'hypothermie.

L'hypothermie observée classiquement au cours des interventions chirurgicales (de l'ordre de -1° Celsius) se traduit 24 heures après l'intervention par une suppression de la production d'IL-2 au niveau des cellules mononuclées du sang périphérique (et une absence d'augmentation d'IL-1 bêta, en comparaison avec les patients bénéficiant d'un réchauffement ambiant).

## C.44. Progestérone et immunité vis-à-vis du VIH

Written by Administrator

Monday, 01 February 2010 19:56 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:07

---

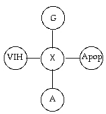
L'exposition à de plus faibles températures se traduit chez l'être humain par une augmentation du nombre de cellules NK et de leur activité, et par une augmentation de l'IL-6. Chez le rat, l'hypothermie (ainsi que la vitamine E) s'oppose aux phénomènes de peroxydation lipidique.

### IV. ANNEXE.

Représentation d'une partie des résultats des études répertoriées dans notre article (conception : Dr Gilbert MAURISSON).

Pour ce faire, nous avons construit une représentation cardinale où chaque coin correspond à une situation donnée qui est définie comme suit :

- **Nord:** concerne la grossesse (caractérisée par des valeurs élevées en progestérone) : **G**
- **Sud:** concerne l'avortement spontané : **A**
- **Ouest:** concerne le virus VIH : **VIH**
- **Est:** concerne l'apoptose : **apop**



Au centre figure un paramètre donné qui est étudié au cours de ces 4 situations.

: signifie que le paramètre est augmenté au cours de la situation donnée.

∅ : signifie que le paramètre est diminué au cours de la situation donnée.

± : signifie que le paramètre est soit légèrement augmenté (± -) soit légèrement diminué (± ∅).

---> : signifie que le paramètre augmente la réplication du VIH ou l'apoptose (relation de cause à effet).

---< : signifie que le paramètre diminue la réplication du VIH ou l'apoptose (relation de cause à effet).

--- : signifie que le paramètre n'a pas d'effet.

Des précisions sont indiquées quand le phénomène observé concerne une population de cellules : M (macrophage), m (monocyte), pm (promonocytaire), L (lymphocyte), PB (PBMC), Ost (ostéoblaste). Ces indications ne se prétendent pas exhaustives.

## C.44. Progestérone et immunité vis-à-vis du VIH

Written by Administrator

Monday, 01 February 2010 19:56 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:07

---

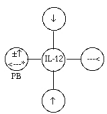
Une phrase de commentaire ou un rappel ont été parfois ajoutés en note (des références bibliographiques complémentaires ont été aussi citées).

Nous avons établi des représentations notamment pour plusieurs des interleukines et le TNF.

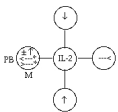
Ces représentations permettent de faire des synthèses qui pourraient être utiles pour les chercheurs et qui ont, en tout cas, un intérêt didactique certain, même pour des néophytes (on pourrait d'ailleurs, avec ce type de représentation, augmenter le nombre de situations explorées sans perdre trop de clarté).

### Résultats

#### Th-1 : IL-12, IL-2.

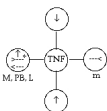


Note : IL-12 stimule les cellules NK (dont l'activité est diminuée au cours de la grossesse).  
IL-12 inhibe l'expression du récepteur CCR5 (induite par l'IL-2) au niveau des lymphocytes T humains (Wang J. , J. Immunol, 1999, 163 : 11, 5763-9 / wangj@cber.fda.gov).  
\* Al Harthi L. et coll., J Clin Immunol 1998, 18 : 2, 124-31 (l'effet de IL-12 sur le VIH au niveau des PBMC est partiellement médié par IL-1 bêta et IL-7).



Note : \* Al Harthi L. et coll., J Clin Immunol 1998, 18 : 2, 124-31.  
L'effet facilitateur (au niveau des PBMC) reste en plateau au 6ème jour alors qu'il augmente encore avec l'IL-12.  
IL-2 stimule les cellules NK (dont l'activité est diminuée pendant la grossesse).

#### TNF.



Note : \* inhibition de la multiplication du VIH par inhibition des neutrophiles et augmentation de la cytotoxicité vis-à-vis des cellules infectées.

Le TNF alpha est inhibé in vitro au niveau du macrophage par la progestérone (pas d'effet des œstrogènes).

L'apoptose induite par le TNF alpha est inhibée in vitro par la progestérone ainsi que par les œstrogènes.

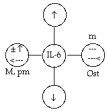
Rappelons que les œstrogènes auraient une action protectrice vis-à-vis du sarcome de Kaposi, que l'IL-6 favorise la prolifération des cellules du Kaposi et que l'IL-4 l'inhibe.

## C.44. Progestérone et immunité vis-à-vis du VIH

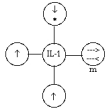
Written by Administrator

Monday, 01 February 2010 19:56 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:07

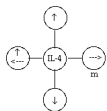
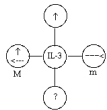
### Th-2 : IL-6, IL-1, IL-3, IL-4, IL-10, IL-13.



Note : au niveau des monocytes, la production d'IL-6 est augmentée par l'IL-18 et l'augmentation de la réplication du VIH induite par l'IL-18 est favorisée par l'IL-6 et le TNF (Shapiro L. et coll., Proc Natl Acad Sci, 1998, 95 : 21, 12550-5).



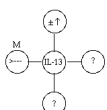
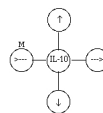
Note : \* IL-1 bêta inhibe l'hormone lutéinisante.



Note : Apparente contradiction (?) : les phénomènes allergiques sont favorisés par l'IL-4, ET l'IL-4 est diminué au cours des avortements spontanés (cette diminution et celle du LIF pourraient être responsables des avortements spontanés) / au cours des avortements spontanés, il y a une augmentation des cellules médiatrices de l'allergie (mastocytes).

La diminution de l'IL-4 s'expliquerait peut-être par une consommation de l'IL-4 ; la production initiale de l'IL-4 serait liée à une réaction allergique (avec augmentation des mastocytes) secondaire à l'avortement, ou serait liée à une autre cause (la chute de l'IL-4 induirait une diminution de l'apoptose propice à l'avortement). D'autres schémas d'explication ne sont pas exclus.

IL-4 diminue le nombre de récepteurs du TNF au niveau des lymphocytes T et de plusieurs autres cellules et cela s'accompagne d'un rétrocontrôle sur les effets du TNF. Ce qui expliquerait les effets antagonistes du TNF et de l'IL-4 qui diffèrent de ceux de l'IL-13 (Manna SK et coll., J Biol Chem, 1998, 273 : 50, 33333-41).



Note : au niveau des lymphocytes T4 et T8 mémoires : l'IL-13 augmente la production d'IgE et l'IL-5 augmente la survie des éosinophiles en diminuant l'apoptose au niveau des éosinophiles (Akdis M. et coll., J Immunol, 1999, 163 : 1, 466-75 / akdisac@siaf.unizh.ch).

#### **C.44. Progestérone et immunité vis-à-vis du VIH**

Written by Administrator

Monday, 01 February 2010 19:56 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:07

---

Dr J. Avicenne  
Conseiller médical de POSITIFS