

Traiter l'activation immunitaire

au cours de l'infection à VIH : actualités et perspectives

Jean-Daniel Lelièvre

Médecin et chercheur au sein du service d'immunologie clinique de l'hôpital Henri-Mondor de Créteil et au sein du Vaccine Research Institute de l'ANRS et de l'Université Paris-Est, Jean-Daniel Lelièvre est membre du Comité scientifique sectoriel 5 « Recherches en santé publique et en sciences de l'homme et de la société ».

Comment traiter cette activation dont nous venons de parler ? Je vais vous présenter les molécules et les stratégies qui peuvent être utilisées. L'activation immunitaire peut avoir deux effets majeurs délétères : elle peut jouer sur les réponses immunitaires incomplètes, ce qui va aggraver le déficit immunitaire et aboutir à des pathologies sida (le déficit immunitaire lui-même induisant une activation immunitaire), et elle induit par ailleurs de l'inflammation et des problèmes de coagulation. Tout cela va aboutir à des pathologies qui ne sont pas considérées comme des pathologies sida : un risque accru de maladie cardio-vasculaire, de troubles neuro-psychiques, de cancer et de maladies métaboliques.

Qu'est-ce qui va induire cette activation immunitaire au cours de l'infection par le VIH ? Tout d'abord c'est la lymphopénie T CD4. Nous avons des modèles de patients qui ont été thymectomisés (on a enlevé cette fameuse glande, le thymus, dans l'enfance) et dont les cellules vont s'activer alors même qu'ils ne sont pas infectés par le VIH. Nous avons également les modèles des patients greffés, notamment des greffés rénaux à qui nous donnons des traitements qui font diminuer les lymphocytes T CD4, et en l'absence de virus, ils vont développer une activation du système immunitaire. Nous savons donc que le seul fait de ne pas avoir de lymphocyte T CD4 induit une activation du système immunitaire. Ensuite, il y a la réplication virale persistante sous traitement. Nous avons des techniques qui nous

permettent de détecter à peu près 20 copies d'ARN viral par millilitre de sang, mais un certain nombre de patients ont des virémies qui se situent entre zéro et 20 et cette petite virémie persistante induit peut-être une activation du système immunitaire. Les co-infections et la translocation bactérienne induisent également une activation du système immunitaire.

L'activation est quelque chose d'un peu large et différentes cellules sont impliquées. Les principales cellules sont probablement les macrophages qui vont être activées, qui vont induire la synthèse d'un certain nombre de produits que l'on appelle des cytokines pro-inflammatoires, qui elles-mêmes vont avoir tendance à aller activer les lymphocytes T, qui peuvent l'être également de manière plus directe.

Comment peut-on jouer sur l'activation ?

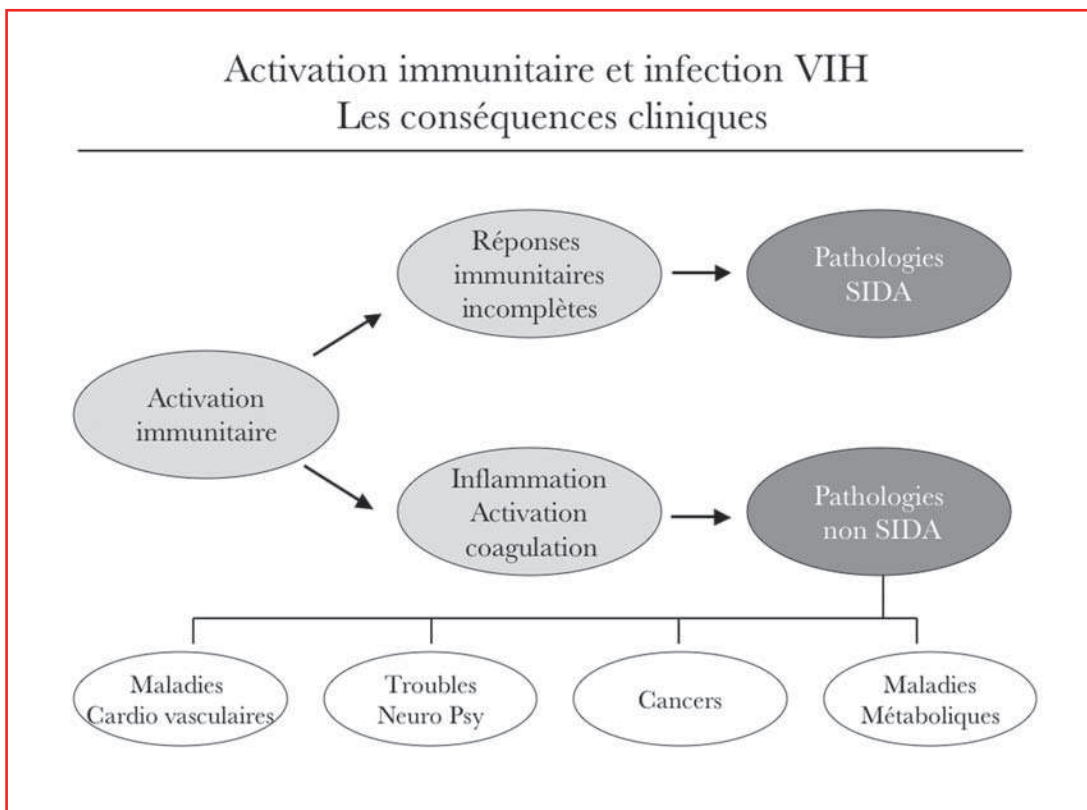
Nous pouvons agir sur les conséquences, c'est à dire agir sur les macrophages, les cytokines ou les lymphocytes T. Et pour agir sur l'activation des lymphocytes T, nous utilisons des immunosuppresseurs, qui sont simplement des molécules présentes pour jouer sur l'activation des lymphocytes T, et lorsqu'un lymphocyte T s'active, quand il rencontre un agent pathogène ou quand il va reconnaître du non-soi dans le cas d'une greffe, il va mettre en jeu un certain nombre d'activations. À l'heure actuelle, différents médicaments jouent sur ces différentes phases de l'activation des lymphocytes T, nous les appelons des immunosuppresseurs et ils

sont utilisés en greffe. Ces immunosuppresseurs sont nombreux : la cyclosporine, les corticoïdes, la rapamycine, l'imurel, le mycophénalate... Ces médicaments ont déjà été évalués au cours de l'infection par le VIH, en partie chez des patients qui ont été infectés et qui étaient greffés. Les résultats sont assez décevants, ces médicaments n'ont pas véritablement d'effets très importants sur l'activation et sur la restauration immunitaire.

Quels sont les avantages et les limites de ces médicaments ? Ces médicaments sont toxiques, notamment sur le rein, ils sont immunosuppresseurs, ils jouent sur l'activation, qui peut être délétère par moment mais qui permet aussi de se défendre contre des agents anti infectieux. Ce n'est donc pas forcément une bonne chose de diminuer l'activation directe des lymphocytes T. Les perspectives d'utilisation au cours de l'infection sont assez peu nombreuses. Par contre, il est important d'évaluer leur effet dans le cadre de patients VIH greffés. C'est ce que nous allons faire au cours d'un essai qui vient de se mettre en place, l'essai TREVE, en partenariat avec un certain nombre de néphrologues en France et avec Dominique Costagliola. Il s'agit d'évaluer un certain nombre de paramètres chez les

patients greffés rénaux. Nous allons regarder l'évolution de l'activation du système immunitaire et des réponses lymphocytaires T CD4 chez les patients qui sont greffés et infectés par le VIH.

Ensuite, il est possible de jouer directement sur les cytokines pro inflammatoires : TNF, IL-1, IL-6. Ces différentes cytokines impactent directement les organes et sont responsables de pathologies de plus en plus fréquentes au cours de l'infection par le VIH, qui touchent le foie, les graisses, le cerveau, les muscles ou l'os. Nous savons par ailleurs que le taux de certaines de ces cytokines est important et impacte la mortalité, notamment lors des arrêts de traitement. Donc, avoir beaucoup d'IL-6 est très délétère, et lorsqu'il y a arrêt du traitement cela impacte directement la mortalité. Cela peut donc être intéressant de bloquer ces cytokines. Nous connaissons un certain nombre de médicaments utilisés dans les pathologies inflammatoires et rhumatismales pour bloquer ces différentes cytokines IL-1, IL-6 et TNF, mais ce sont beaucoup de médicaments disponibles en sous-cutanés ou intraveineuses, donc assez difficiles d'utilisation. Il y a eu assez peu



d'évaluations de ces médicaments au cours de l'infection par le VIH. Les anti-IL-6 avaient été évalués, il y a longtemps, dans le cadre de lymphomes, c'était donc un peu différent. Et les anti-TNF ont été évalués chez quelques patients seulement. Les limites sont donc la difficulté d'utilisation et l'augmentation du risque infectieux. Les anti-TNF augmentent notamment de manière importante le risque de tuberculose. Les perspectives d'utilisation sont : pas d'évaluation spécifique, de grands essais qui visent à les évaluer. Par contre, il est intéressant d'évaluer, chez les patients infectés par le VIH et qui, par ailleurs, ont des pathologies inflammatoires, comme une polyarthrite rhumatoïde ou autre, qui nécessite le recours à ces médicaments, comment évolue l'activation immunitaire et le taux de CD4.

Dernier point, il est possible d'agir directement sur les macrophages. Ils sont au centre de cette réponse inflammatoire. La translocation bactérienne induit dans le sang la présence de ces fameuses protéines bactériennes que l'on appelle le LPS, et celui-ci va aller activer directement les macrophages et induire toute la cascade que j'ai évoquée. À la surface d'un macrophage, il y a un récepteur qui s'appelle le TLR4 qui permet de transmettre un signal via le LPS, et un certain nombre de molécules et de traitements existent à l'heure actuelle et sont capables de moduler soit l'expression de ce récepteur, soit la signalisation. Ces molécules sont la chloroquine, les statines et la vitamine D3. Les statines, en dehors de leur effet sur le cholestérol, sont capables d'impacter l'inflammation, le taux de CRP¹. Cela avait été étudié dans le cadre d'un grand essai, l'essai Jupiter, dans lequel il était observé l'influence des statines sur la survenue d'infarctus du myocarde, mais pas chez des gens qui avaient une hypercholestérolémie, simplement chez des gens qui avaient un taux élevé de CRP. Nous savons que cela peut marcher.

Il y a déjà eu quelques études au cours de l'infection par le VIH. Notamment une étude qui vient de paraître montre, sur des paramètres d'activation CD8 HLA-DR, que lorsque nous donnons des statines nous diminuons l'activation chez les patients VIH. Élisabeth Aslangul et Dominique Costagliola ont également publié récemment des résultats complémentaires d'un essai qui visait à l'étude

de deux statines différentes au cours de l'infection par le VIH, et dont le but était plutôt de regarder leur effet lipidique initialement. Les résultats montraient qu'en donnant au patient VIH des statines, la CRP ultrasensible diminuait. Il y avait donc un effet anti inflammatoire à côté de l'effet sur le cholestérol.

Concernant l'évaluation de ces différentes molécules au cours de l'infection par le VIH, il commence à y avoir plusieurs essais sur le rôle de la chloroquine (Nivaquine®), de l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) et quelques résultats sur les statines. Ces molécules ont beaucoup d'avantages. Elles ont assez peu d'effets indésirables, elles sont disponibles per os et pour certaines d'entre elles, elles sont données pour d'autres pathologies associées : les statines pour l'hypercholestérolémie, par exemple, et nous avons pratiquement tous besoin de vitamines D3, puisque quasiment l'ensemble de la population française est carencée. Ce sont donc des médicaments qu'il est possible de prendre sans trop d'arrière-pensées. L'essai César en cours vise à regarder l'effet de ces différentes molécules. Et d'autres essais en cours dans le monde visent à regarder l'effet des statines et de la chloroquine. Je n'ai trouvé aucune étude pour l'instant sur l'effet de la vitamine D3, sur son rôle immuno-modulateur, mais ce serait intéressant. Quelques résultats viennent également d'être publiés pour d'autres pathologies immunitaires comme la sclérose en plaque, avec des résultats très intéressants.

En ce qui concerne les anti-CCR5, le maraviroc/Celcentri® est un médicament donné au cours de l'infection par le VIH pour son activité anti rétroviral. Mais l'absence de cette molécule CCR5 pourrait jouer sur l'activation immunitaire. Les personnes qui n'ont pas de CCR5 ont un plus faible taux de rejet de greffe rénale ou une survenue plus tardive de sclérose en plaque, et ont une plus faible incidence de lymphomes liés au virus VIH. Lorsque nous inactivons le CCR5 chez une souris, elles font moins de maladies cardio-vasculaires et nous diminuons la sévérité des maladies inflammatoires.

Jouer sur ces CCR5 pourrait donc être intéressant pour son activité anti virale, pour bloquer l'entrée du virus, mais également comme immunomodulateur. Des évaluations ont déjà comparé du maraviroc/Celcentri® à

de l'éfavirenz/Sustiva®, et les investigateurs ont montré que l'on diminuait l'activation de manière plus importante en utilisant du maraviroc/Celcentri®. L'avantage est qu'il est déjà utilisé comme antiviral. Nous venons de commencer, avec Dominique Costagliola, un grand essai international, l'essai Optimal, dont le promoteur est l'ANRS, pour lequel nous rajoutons à une trithérapie classique du Celsenti pour son effet immunomodulateur.

Pour finir, nous pouvons jouer sur la lymphopénie T CD4, en revenant sur de l'immunothérapie plus classique, avec le rôle de l'IL-2 et l'IL-7 ; ou encore, ce qui a été publié par l'équipe de Laura Napolitano, avec l'hormone de croissance pour restaurer la lymphopénie TCD4 et jouer de manière indirecte sur l'activation lymphocytaire. Nous pouvons, avec des résultats qui sont pour l'instant assez décevants, jouer également sur la réplication virale persistante, l'effet est faible. Nous pouvons jouer sur les coinfections comme le HCV ou le CMV. Il ne faut pas oublier qu'il y a des coinfections très importantes dans les pays du Sud et là, très clairement, si nous jouons sur cette composante parasitaire très fréquente dans ces pays, notamment en Afrique, nous savons que cela peut impacter très nettement la réplication du virus, le taux de CD4 et l'activation lymphocytaire.

Enfin, dernier point, nous pouvons jouer sur la translocation bactérienne, c'est-à-dire modifier la flore bactérienne, sur la restauration de l'immunité du tube digestif. C'est quelque chose d'assez compliqué, mais il n'en demeure pas moins qu'il y a une translocation bactérienne, qu'il y a une corrélation entre cette translocation et l'activation. Un certain nombre d'auteurs ont essayé de jouer sur cette translocation en donnant des probiotiques. Trois grandes études ont déjà été publiées. La première c'est l'étude BITE, avec l'utilisation d'un probiotique et d'autres choses associées. Dans cette étude, l'utilisation de ces compléments alimentaires induisait une baisse des lymphocytes T CD4 moins importante chez les personnes qui en prenaient que chez les personnes qui n'en prenaient pas. Il s'agissait de sujets naïfs, qui n'étaient pas traités. Une autre étude, l'étude COPA, utilisait uniquement le probiotique, toujours sur des sujets naïfs, et là encore il y a

eu un effet sur l'activation et sur la flore microbienne. Par contre la dernière étude, qui n'a utilisé que des probiotiques, en gros du yaourt, n'a observé absolument aucun effet.

Pour finir, il ne faut pas oublier une dernière chose, c'est qu'à côté de l'activation, il y a aussi l'augmentation de la coagulation. C'est un peu différent, mais il ne faut probablement pas oublier d'évaluer le bénéfice/risque de l'utilisation de l'aspirine qui a aussi des effets indésirables. ■

Notes :

1. L'infection par le VIH est caractérisée par une activation exagérée des lymphocytes CD4 et CD8, qu'on évalue généralement par l'expression des marqueurs (CD38 et HLADR) ainsi que par une augmentation de protéines sériques de l'inflammation (CRP, CRP ultrasensible, Interleukine 6, etc.) et de protéines de la coagulation (D-dimères...).