

Vieillesse accélérée : le rôle clé de l'inflammation

Pour comprendre l'apparent vieillissement accéléré des personnes vivant avec le VIH, même sous traitement antirétroviral, de plus en plus d'études portent sur l'inflammation chronique provoquée par le virus. Quel est son rôle dans la survenue précoce de troubles tels qu'ostéoporose et risques cardio-vasculaires? Quelles sont les pistes thérapeutiques? Et les implications pour la prise en charge?

À l'origine, l'inflammation est une réaction de défense immunitaire. Suite à une agression (infection, brûlure, coupure...), nos cellules se mettent à produire des molécules (dites pro-inflammatoires) qui favorisent le recrutement de nouvelles cellules immunitaires dont le but est de débarrasser notre organisme de l'agresseur, corps étranger ou agent pathogène (virus, bactérie...). Une activation qui se traduit habituellement par des rougeurs, gonflements et sensation de brûlure.

Inflammation chronique. Habituellement, cet état d'inflammation, qui bouleverse le fonctionnement normal du corps, n'est que transitoire. Une fois la mission accomplie et le pathogène éliminé, le système immunitaire revient bien vite à son fonctionnement normal. Mais si l'inflammation se prolonge plusieurs mois, voire plusieurs années (en raison de la persistance du stimulus, par exemple), elle devient délétère, provoquant plus de mal que de bien, entre épuisement progressif du système immunitaire et perturbations métaboliques. En 2004, le *Times* lui avait donné en couverture le surnom de « tueur secret ».

Depuis le milieu des années 2000, les chercheurs ont compris que cette inflammation chronique, même à bas grade, favorise les comorbidités associées au vieillissement. Et que « *s'ajoutant à d'autres facteurs de risques, elle serait en cause, par des voies complexes et encore insuffisamment comprises, dans l'immunosénescence (le vieillissement "normal" du système immunitaire qui fonctionne moins bien avec l'âge), de l'ostéoporose, du développement de tumeurs, de l'athérosclérose et donc de l'accroissement des risques d'infarctus du myocarde, et de la maladie d'Alzheimer* », souligne la Pr Jacqueline Capeau (hôpital Tenon, Paris). Ce qui a conduit au nouveau concept d'« *inflammaging* » (contraction d'« inflammation » et de « vieillissement »).

Le cas du VIH. Que se passe-t-il dans le cas du VIH, infection chronique qui s'attaque directement au système immunitaire? « *On pense généralement que*

l'immunodépression caractérisant l'évolution vers le sida est provoquée par la destruction directe des CD4 par le virus, mais c'est en fait beaucoup plus complexe, explique Victor Appay, chercheur responsable de l'équipe Inserm immunophysiopathologie du VIH et immunosénescence. Moins de 1 % des lymphocytes CD4 qui meurent sont en fait infectés par le VIH, car le virus est capable d'enclencher des mécanismes qui aboutissent au "suicide cellulaire" de cellules non infectées. Il perturbe totalement le fonctionnement du système immunitaire, qu'il s'agisse des monocytes, des macrophages... En fait, il détourne nos mécanismes de protection à son profit. »

Surtout, « *on sait que le VIH induit des effets multiples qui contribuent à l'hyperstimulation du système immunitaire, directement ou indirectement, même si on n'en connaît pas tous les mécanismes dans le détail* ». Le chercheur précise que « *le VIH parvient à déclencher une surproduction de molécules pro-inflammatoires, ce qui est une première cause de l'emballement du système* ». Mais d'autres effets s'y ajoutent. « *Dès la primo-infection (infection précoce par le VIH), la plupart des CD4 de la muqueuse intestinale, qui fait office de barrière naturelle contre les dizaines de milliards de bactéries pathogènes, sont détruits. Cette "catastrophe muco-sale" laisse le passage libre à de nombreux fragments bactériens, qui suractivent eux aussi le système immunitaire.* » Cette « translocation microbienne » est une cause majeure d'activation immune.

De plus, la perturbation du système immunitaire par le VIH participe à la réactivation d'autres infections virales persistantes (comme le cytomégalovirus, CMV), bien contrôlées dans la population générale, ce qui augmente encore l'activation immune chronique. Enfin, la présence de certaines protéines du VIH, déclenchent des cascades moléculaires qui, *in fine*, favorisent aussi l'inflammation. C'est le cas, par exemple, de la protéine TAT, qui, même en très faibles quantités, peut bloquer l'effet des sirtuines, des molécules protégeant contre l'inflammation.

Un cercle vicieux, capable de s'autonomiser. Ces différents effets se conjuguent et au total « *les marqueurs d'inflammation sont beaucoup plus élevés chez les personnes vivant avec le VIH* », explique la Pr Jacqueline Capeau. Hypersollicité en permanence pendant des années, le système immunitaire finit par s'épuiser. « *L'activation liée au VIH entraîne la mort des CD4. Pendant une phase, il y a un équilibre entre destruction et production, mais au bout de quelques années, l'organisme ne peut plus fournir de nouvelles cellules* », souligne-t-elle.

Ils forment aussi un cercle vicieux qui, « *une fois enclenché, s'entretient et s'amplifie. Pire, il semble qu'au bout d'un certain temps, il puisse même s'autonomiser : les signaux d'inflammation, la translocation microbienne et les coinfections virales réactivées suffisent à entretenir l'hyperactivation immune chronique, même en l'absence de quantités importantes de virus* », souligne le Pr Jean-Daniel Lelièvre (CHU Henri-Mondor, Créteil). Ce qui explique deux faits importants : d'abord, le maintien partiel de l'activation chronique sous ARV, ensuite, la remontée seulement partielle et progressive des CD4, et ce d'autant plus que l'on part d'un taux de CD4 bas. Selon la base française hospitalière, si 83 % des patients traités ont une charge virale (CV) indétectable (moins de 50 copies/ml), seuls 50 % ont une restauration immunitaire considérée actuellement comme satisfaisante, à savoir plus de 500 CD4/mm³ de sang.



© IStock

Un vieillissement accéléré des patients

Même contrôlée efficacement par les ARV, l'infection par le VIH n'est pas sans conséquences. Les études l'ont montré : si c'est en dessous de 200 CD4 qu'on voit apparaître des pathologies classant sida, entre 200 et 500 CD4, les patients présentent une fréquence accrue de survenue de comorbidités non associées au sida, en premier lieu les cancers, les atteintes hépatiques et cardio-vasculaires. Les patients vivant avec le VIH présentent aussi plus fréquemment d'autres troubles qui s'apparentent à ceux de vieillissement et qui surviennent, en moyenne, dix à quinze ans plus tôt qu'en population générale. Parmi eux : fonte des muscles (sarcopénie), ostéoporose, maladies neurodégénératives, insuffisances rénale, hépatique et pulmonaire, problèmes métaboliques (diabète, dyslipidémie) et, en général, moindre capacité de l'organisme à résister aux agressions (concept de « fragilité »). Selon les chercheurs, les mécanismes d'inflammation chronique sont très certainement impliqués dans leur survenue, venant s'ajouter aux effets directement liés à l'immunodépression.

L'apport des modèles animaux

Depuis la fin des années 1990, l'équipe de Michaela Müller-Trutwin, à l'Institut Pasteur dans l'unité de régulation des infections rétrovirales dirigée par la Pr Françoise Barré-Sinoussi, essaie de décrypter les mécanismes qui permettent aux singes verts infectés par le SIV (l'équivalent simien du VIH) de ne pas progresser vers une maladie se rapprochant du sida, alors que les macaques infectés, eux, la développent, comme les hommes. Qu'est-ce qui différencie ces deux espèces de singes ? L'hyperactivation du système immunitaire, uniquement observée chez les singes progressant vers la maladie. « *La réponse immune des singes verts est faible et contrôlée*, explique Michaela Müller-Trutwin. *Ce n'est pas que les singes verts ne détectent pas le SIV ou que celui se réplique peu, au contraire. Mais leur réponse immunitaire, bien que présente, reste faible et contrôlée* ». Contrairement au macaque, chez qui est générée une sorte d'hyperactivation du système immunitaire, qui dure des années, mais ne permet pas de se débarrasser du virus. Bien au contraire, « *car un CD4 activé est plus facilement infecté* », souligne la chercheuse.

Quelles pistes thérapeutiques ?

1. Commencer le traitement ARV plus tôt

Les effets de l'inflammation sont de nouveaux éléments des discussions visant à déterminer le seuil à partir duquel recommander le début du traitement. Actuellement de 350 CD4 en France, il a été relevé à 500 dans les *guidelines* américaines de décembre 2009. Il pourrait l'être cet été dans l'actualisation du rapport du groupe d'experts français dirigé par le Pr Yeni.

« *De mon point de vue de chercheur, le VIH est trop délétère*, explique Victor Appay. *Il faut commencer à traiter le plus tôt possible, pour stopper la réplication du virus et l'empêcher de faire trop de dégâts.* » En clair, agir suffisamment tôt pour limiter l'autonomisation du « cercle vicieux » d'activation chronique.

Pour les cliniciens, « *toute la question est de mesurer le rapport bénéfices/risques des ARV, en raison des effets indésirables de ces derniers. Certains ont aussi des effets pro-inflammatoires ou des toxicités, cardiovasculaires ou rénales par exemple* », souligne Jean-Daniel Lelièvre. Les résultats de l'essai international START (qui compare deux stratégies, traitement à plus de 500 CD4 vs différé à moins de 350) pourraient éclairer ces débats.

Autre question, celle du traitement en primo-infection. Pourrait-il permettre de limiter les dégâts du VIH? La Pr Christine Rouzioux (hôpital Necker, Paris) et le Dr Antoine Chéret (hôpital Font-Pré, Toulon) tentent de le savoir au moyen de l'essai OPTIPRIM (ANRS 147). Au plus tard dix semaines après le diagnostic de primo-infection, les participants commencent une puissante thérapie ARV de vingt-quatre mois avec l'objectif de pouvoir l'interrompre (au moins temporairement) à l'issue de cette phase.

2. Identifier de nouveaux marqueurs d'inflammation, utilisables en routine

Pour évaluer le risque de survenue de comorbidités, la Pr Laurence Weiss (hôpital Européen Georges-Pompidou, Paris) souligne le besoin de nouveaux marqueurs d'inflammation mesurables par prise de sang et utilisables lors des examens de routine. La chercheuse voudrait déterminer, avec l'équipe de la Pr Dominique Costagliola (Inserm, université Pierre-et-Marie-Curie), les marqueurs les plus pertinents en pratique clinique. Pas simple. « *Il existe des marqueurs globaux d'inflammation (comme l'IL-6 ou hs-CRP) ou d'autres plus spécifiques, comme les marqueurs de l'activation des CD4 ou encore des marqueurs de la translocation bactérienne, les LPS (liposaccharides, constituants de la membrane des*

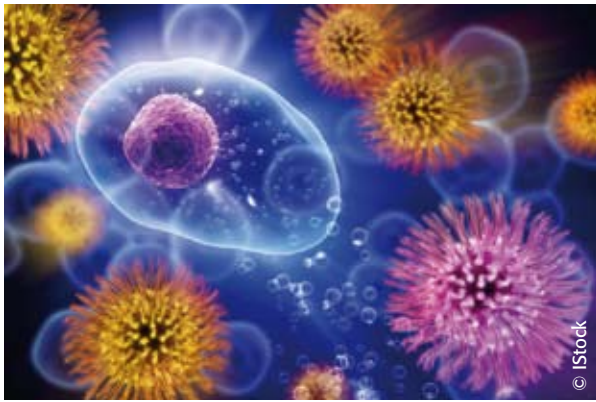
bactéries). » Comme on ne connaît pas toutes les cascades moléculaires à l'origine des différents effets observés, le chemin sera long.

3. Réduire les causes de l'hyperactivation immunitaire chronique

Intensifier le traitement ARV pour tenter d'écraser encore la charge virale (en dessous de 50 copies/ml) ne semblerait pas d'une grande utilité. « *Même de très faibles quantités de protéines virales suffisent et la réplication résiduelle du virus n'est pas une des voies majeures de l'inflammation sous traitement* », note Jean-Daniel Lelièvre. De sa pratique clinique, Laurence Weiss note qu'« *on voit rarement un effet bénéfique en intensifiant, ou en modifiant, le traitement de patients dont les CD4 ne remontent pas alors que leur CV est indétectable* ». Des essais d'intensification sont cependant en cours.

Limiter la translocation microbienne en améliorant la flore intestinale (le « microbiome ») par l'utilisation de probiotiques semble plus intéressant. L'idée? Favoriser les bactéries « amies » pour limiter l'activation des cellules immunitaires du tube digestif (programmées pour les tolérer) et les faire entrer en compétition avec les pathogènes. « *Certaines études sur l'animal suggèrent en effet des effets protecteurs, mais il faudra identifier les pistes les plus utiles*, explique Jean-Daniel Lelièvre. *Présentée à l'ICAAC en 2009, l'étude pilote BITE, menée par Pedro Cahn sur 800 personnes vivant avec le VIH non traitées, est encourageante.* » Objectif : tester le bénéfice de la « formulation nutritionnelle » NR100157, développée par l'industriel Danone, qui contenait des sucres probiotiques, du colostrum bovin et de la N-acétylcystéine (un antioxydant). Les résultats suggéraient une réduction modérée mais significative de la perte de CD4 : 28 CD4 par an contre 68 CD4 dans le groupe placebo. Jean-Daniel Lelièvre prépare de son côté un projet baptisé MICROBIOME-HIV, dont un des buts serait de « *comprendre si la flore intestinale des patients dont le taux de CD4 ne remonte pas est particulière* ».

4. Réduire directement l'inflammation. L'idée serait d'utiliser des molécules anti-inflammatoires, soit conjointement à l'utilisation d'ARV, soit avant le début de la thérapie antirétrovirale pour tenter de limiter les effets de l'inflammation et la baisse des CD4. **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ibuprofène et**



aspirine « *pourraient être des pistes intéressantes, mais beaucoup de patients ne tolèrent pas leurs effets sur le tube digestif (douleurs) et leur efficacité préventive n'a pas été évaluée chez les personnes vivant avec le VIH, avertit Jean-Daniel Lelièvre. Par ailleurs, ces médicaments exposent à des risques de toxicité rénale à long terme* ».

Les cocktails d'« antioxydants » font polémique depuis des années entre certains patients consommateurs convaincus de leurs bienfaits et des médecins estimant les données insuffisantes. « *On attend les résultats des études menées en population générale* », souligne Jean-Daniel Lelièvre. Entre autres, l'étude épidémiologique Inserm NutriNet-Santé, lancée en mai 2009, devrait donner plus d'indications sur la prévention des maladies chroniques, une étape indispensable avant l'établissement de recommandations.

Utiliser des anti-CCR5 pour leur action anti-inflammatoire. Suite aux résultats prometteurs de l'essai MOTIVATE, les Pr Yves Levy (CHU Henri-Mondor, Créteil) et Jean-Daniel Lelièvre portent un projet d'essai visant à apprécier l'impact du maraviroc sur la survenue de manifestations cliniques chez des patients traités tardivement (essai ANRS OPTIMAL).

Piste prometteuse : les statines. Ces médicaments *blockbusters*, indiqués pour réduire le LDL-cholestérol, présentent aussi des propriétés anti-inflammatoires et antioxydatives. « *Des effets préventifs contre de nombreuses comorbidités sont suggérés par des études observationnelles, mais hors VIH*, explique la Pr Laurence Weiss. *L'essai randomisé JUPITER, incluant 17 000 personnes non infectées par le VIH mais présentant des facteurs de risques, a montré que la rosuvastatine réduit de moitié les infarctus du myocarde, les accidents cérébraux et d'autres événements cardiovasculaires.* » C'est pourquoi la Pr Weiss envisage un essai pilote visant à évaluer la capacité de la rosuvastatine

à réduire l'activation des lymphocytes T chez les patients séropositifs (essai CESAR en préalable à l'essai randomisé ROZALY). Elle devrait en soumettre le protocole à l'automne 2010.

Supplémenter en vitamine D, dont on suspecte un effet anti-inflammatoire et dont plusieurs études ont montré des effets protecteurs contre les comorbidités du vieillissement. Beaucoup de personnes vivant avec le VIH présentent des carences en vitamine D. Le Dr Jean-Paul Viard (Hôtel-Dieu, Paris) mène actuellement (avec le soutien de Sidaction) une étude épidémiologique sur 2 000 patients de la cohorte EuroSIDA afin d'évaluer si le déficit en vitamine D est effectivement associé à la survenue d'événements cliniques. Résultats attendus pour novembre 2010. « *Si cette association est démontrée, la question de la supplémentation sera immanquablement posée* », explique-t-il.

Que faire en attendant ?

Si ces pistes sont prometteuses, la plupart ne donneront pas de résultats avant des années. Ce qui doit conduire à la prudence et dissuader les patients de toute automédication sauvage. Mais on peut d'ores et déjà limiter les comorbidités liées au vieillissement, comme le rappelle la Pr Jacqueline Capeau. Côté soignants, « *en adaptant le traitement ARV au profil du patient* ». Côté patient, « *en ayant une bonne observance pour un contrôle de l'infection, en arrêtant le tabac, en ayant une activité physique modérée et surtout une alimentation variée et équilibrée, riche en vitamines* ». Des conseils valables pour tout le monde, mais qui ont une importance particulière pour les personnes vivant avec le VIH, en attendant mieux pour lutter contre l'emballement du système immunitaire.

POUR EN SAVOIR PLUS :

« *Jacqueline Capeau : Le vieillissement accéléré n'est pas une fatalité* », *Transversal* n° 48, mai-juin 2009 : www.sidaction.org/e_upload/pdf/T48.pdf

« *Oh my gut* », *Protocoles* 59, janvier 2010. www.actupparis.org/IMG/pdf/Protocoles_59.pdf

« *Inflammation et pathogénèse du VIH : changement de paradigme?* », *InfoTraitements* 188, sept. 2009. www.actions-traitements.org/spip.php?article3030

« *L'infection à VIH, une maladie du tube digestif?* », *InfoTraitements* 190, nov. 2009. www.actions-traitements.org/spip.php?article3150