

CROI 2019 : deuxième jour

L'inflammation dans le VIH : comment maîtriser les flammes

Irini Sereti, médecin à l'Institut américain des allergies et des maladies infectieuses, le NIAID, nous a proposé une présentation de synthèse sur un sujet majeur, l'inflammation. Dans son introduction, la scientifique résume en premier lieu ce que l'on sait de l'inflammation. C'est une question essentielle dans l'appréhension que l'on a des maladies non transmissibles chez les personnes vivant avec le VIH. C'est un domaine complexe et les approches thérapeutiques sont autant de défis dans la mesure où il s'agit de mécanismes très interdépendants. Les réponses aux problèmes sont donc surtout individuelles.

L'inflammation est connue de la médecine depuis l'antiquité et ses symptômes sont connus de tous : rougeur, température, gonflement, douleur. Les connaissances s'affinant au fil du temps on a lié l'inflammation aux mécanismes de perte de fonctionnement, de coagulation, de modifications de la circulation (débit, pression) et, plus récemment, à des mécanismes cellulaires comme la phagocytose et des transmetteurs comme les interférons notamment. **Les voies de l'inflammation** vont de la **source**, blessure, destruction cellulaire, infection, aux **capteurs**, cellules dendritiques, macrophages, monocytes, lymphocytes, puis par la voie de **transmetteurs**, TNF, interleukines, interférons et autres immunomodulateurs, ces signaux amènent les **organes cibles** à réagir selon différentes modalités, vasodilatation, pression artérielle, migration de cellules de l'immunité, sensibilisation de cellules, propagation d'alerte de danger au système nerveux. On distingue différents types d'inflammation, les aiguës et les chroniques, dont celle liée à l'infection à VIH, on différencie celles liées à des atteintes des tissus, blessures et accidents, de celles dues à des agents pathogènes, il existe aussi le concept de para-inflammation résultant du stress des tissus lorsqu'une inflammation se prolonge et n'est pas résolue. L'inflammation peut être un phénomène bénéfique, amplifiant les conditions de réparation, mais peut aussi parfois être délétère lorsque la réponse inflammatoire est excessive et mal contrôlée. Elle peut aussi résulter d'un manque d'adaptation ou de l'altération de l'âge.

L'inflammation liée à l'infection à VIH a été très tôt reconnue dans l'histoire de l'épidémie comme un phénomène causé par une forte activité des lymphocytes T CD8 et de marqueurs d'inflammation qui leur sont liés, mis en évidence même avant l'apparition des antirétroviraux. Son activité était alors un signe de risque mortel. Depuis, elle permet d'identifier la progression de la maladie et s'accompagne souvent de la perte de lymphocytes T CD4. On a aussi montré que l'inflammation comme les facteurs de coagulation signalaient le risque de mortalité ou la progression de pathologies non transmissibles chez les PVVIH. De nombreuses études ont identifié les marqueurs de ces états et de leur progression. De même on a identifié l'inflammation et ses différents marqueurs comme liée aux principales affections non transmissibles comme les cancers, les maladies cardiovasculaires, les atteintes osseuses, rénales, pulmonaires, les diabètes, les atteintes neurocognitives et la fragilité. Ces affections sont aussi celles qui apparaissent avec l'âge, ce qui est notable face à une population de personnes séropositives vieillissantes grâce à la survie que permet l'action des antirétroviraux. La progression de ces affections est à prendre en compte notamment dans les pays à faibles revenus où les structures sanitaires vont avoir à faire face à un nombre croissant de pathologies de ce type. Il est aussi intéressant de noter que certaines différences liées au genre peuvent exister si

tant est que les activités hormonales ne sont pas les mêmes, et que différents facteurs agissent de manière différenciée chez les hommes et les femmes. Et avec l'âge et les comorbidités, les co-médications sont de plus en plus fréquentes.

Finalement, les personnes vivant avec le VIH sont concernées par de nombreux inducteurs d'inflammation que sont les différents pathogènes rencontrés en plus du VIH, la mortalité cellulaire et les fibroses tissulaires, mais il faut compter aussi sur les différentes comorbidités, cholestérol, hypertension, tabac, obésité ainsi que sur certains facteurs spécifiques comme l'action des lymphocytes Treg et les macrophages résidents tissulaires, à quoi il est utile de rajouter la génétique de l'hôte, l'âge, le genre, le sous-type viral, les co-infections spécifiques y compris les IST, le microbiome, le régime alimentaire et le style de vie...

Mais revenons aux inducteurs spécifiques de l'infection à VIH. Il est maintenant largement admis que le degré d'inflammation atteint avant la mise sous traitement conditionne largement ce qu'il sera durant la prise de traitement antirétroviral. Tout est donc dépendant de la déplétion et du niveau de lymphocytes T CD4 atteint. Même avec une inflammation forte, la mise sous traitement à un niveau de lymphocytes T CD4 élevé permettra un meilleur contrôle. L'initiation précoce du traitement semble donc une solution majeure au contrôle inflammatoire. C'est une des principales conclusions de l'essai START qui comparait l'initiation d'un traitement immédiat au diagnostic à la prise de traitement différé. On a vu clairement dans cet essai et d'autres qu'il était possible de récupérer des valeurs normales de certains biomarqueurs d'inflammation (IL6, D-dimer, sICAM, sVCAM) après environ 2 ans de traitement bien que ce ne soit pas le cas de tous ces marqueurs et que, malgré une intensification des traitements, la normalisation des marqueurs restait limitée. Bien que la majorité des virus produits, on le sait maintenant, sont défectifs, ils sont tout de même susceptibles d'induire une inflammation. Pour autant il n'est pas clair pour les expérimentateurs de la stratégie de contrôle viral qui consiste à essayer de réduire l'ADN intégré au silence, de savoir si, malgré tout, les virus silencieux sont inducteurs d'inflammation ou pas. D'autres co-facteurs sont connus, comme le cytomégalovirus (CMV) qui agit en synergie avec le VIH sur l'inflammation. Il a d'ailleurs été montré que le valgancyclovir (anti-CMV) réduisait l'activité CD8 et donc l'inflammation médiée par ces virus, et ce, malgré les effets indésirables massifs de ce médicament. Fort heureusement, un nouvel antiviral beaucoup moins toxique est à l'étude, le letermovir.

Parmi les sources d'inflammation à problème, le tissu lymphoïde et la muqueuse intestinale, très fortement ciblé et endommagé par le VIH. On n'a jusque là pas trouvé de solution thérapeutique susceptible de reconstituer les dégâts causés par le virus dont les ravages affectent aussi le microbiome intestinal. Le VIH est aussi la cause de fibrose de nombreux tissus parmi lesquels on cite surtout l'intestin et les ganglions lymphatiques mais aussi le coeur ou le foie. Quelques études ont montré que ces processus étaient réversibles avec certains traitements (TNF alpha, pirfenidone).

Du côté des détecteurs, les cellules myéloïdes de l'immunité contribuent largement à travers l'immunité adaptative, à l'entretien de l'inflammation. En particulier, les monocytes agissent sur les mécanismes de contrôle de la coagulation qui, en retour induisent des facteurs d'inflammation qui entretiennent la réaction à la manière d'un cercle vicieux. Bien que parfois nécessaires, les anticoagulants ne sont d'aucun effet sur les médiateurs de l'inflammation.

Sur le plan des organes cibles, le système vasculaire est particulièrement mis à mal. Il a été maintes fois démontré que les personnes séropositives ont des risques de complications cardiovasculaires sérieusement augmentés. Fort heureusement, les cardiologues ont un arsenal thérapeutique éprouvé et varié pour attaquer ces comorbidités. D'autres essais de solutions anti-inflammatoires sont à l'étude. Mais certaines solutions classiques comme l'aspirine ou les statines sont d'un recours intéressant chez les séropositifs. Une fois de plus dans cette conférence, de nombreux résultats d'études thérapeutiques sur le contrôle inflammatoire viennent alimenter l'arsenal déjà disponible pour s'adapter à chaque cas de figure.

Les mécanismes de l'inflammation sont très complexes et il n'existe aucune solution universelle si ce n'est de revenir à la cible principale, le VIH. Le message le plus important en la matière est de **dépister pour traiter le plus tôt possible**. Au-delà, le traitement des comorbidités doit s'adapter à chacun. Cependant il reste encore bien du travail de recherche pour mieux comprendre certains mécanismes et apporter des solutions thérapeutiques appropriées à cette question complexe qu'est l'inflammation chronique de l'infection à VIH.



Retrouvez les autres articles sur la CROI 2019 ici :

- [CROI 2019 : Ouverture](#)
- [CROI 2019 : Plan d'éradication du VIH en 2030 aux Etats-Unis : de la théorie à la pratique ?](#)
- [CROI 2019 : Drogues et VIH : pas toujours bon ménage](#)
- [CROI 2019 : troisième jour](#)
- [CROI 2019 : quatrième jour](#)

Source :

Nous vous rendons compte de nos découvertes au fil de la semaine de cette CROI 2019 à Seattle. Mais sachez que de toute manière toutes les sessions de la conférence sont revisitables sur le site internet <http://www.croiconference.org/> en intégralité. C'est juste en anglais et parfois ardu à suivre. Mais nous serons là pour vous proposer les clés de décodage de cette passionnante rencontre scientifique de haut niveau.