

From *TraitementActualités* 225

## **Certaines recherches font face à des enjeux concernant la marijuana, le VIH et l'inflammation**

Le corps produit beaucoup de composés que les cellules utilisent pour se transmettre de l'information entre elles. Un tel système de signaux est appelé le système endocannabinoïde. Pour répondre aux signaux chimiques, les cellules ont certaines protéines à leur surface, appelées des récepteurs. Les cellules du système immunitaire, du cerveau, de l'intestin et de certains organes ont des récepteurs pour les endocannabinoïdes produits par le corps.

La plante de marijuana peut contenir jusqu'à 100 cannabinoïdes, dont beaucoup s'attachent aux récepteurs endocannabinoïdes du corps. Lorsque les fleurs de la plante de marijuana sont chauffées, il y a formation de cannabinoïdes comme le THC (tétrahydrocannabinol) et le CBD (cannabidiol). Puisque beaucoup de cellules ont des récepteurs pour les endocannabinoïdes, la marijuana et ses extraits peuvent avoir des effets sur les différents systèmes organiques. Dans cette édition de *TraitementActualités*, nous allons largement nous concentrer sur les conséquences des cannabinoïdes sur le système immunitaire. Avant de nous y mettre, nous allons présenter quelques informations sur le système immunitaire et ses interactions avec les microbes, particulièrement avec le VIH.

### **L'inflammation et l'activation du système immunitaire en général**

Lorsque les cellules du système immunitaire découvrent la présence d'un microbe envahissant ou d'une tumeur, la réponse normale est de mobiliser le reste du système immunitaire. Cela survient lorsque les cellules qui ont découvert le germe ou la tumeur libèrent des signaux chimiques pour alerter les autres cellules du système immunitaire à proximité. Pendant que d'autres cellules convergent vers le microbe, elles le capturent et l'amènent aux ganglions ou aux tissus lymphatiques à proximité (les deux contenant beaucoup de cellules du système immunitaire). Une fois à l'intérieur des ganglions, les cellules qui ont capturé le germe le montrent, ou en montrent la partie clé, aux autres cellules pour savoir quoi rechercher et quoi attaquer. Ces cellules éduquées sont stimulées pour faire plusieurs copies d'elles-mêmes et suivre un chemin chimique jusqu'à l'endroit où se trouve le germe. Un groupe de cellules du système immunitaire, appelées les cellules B, fabriquent des anticorps conçus pour attaquer le germe. Les autres cellules du système immunitaire libèrent des signaux chimiques qui incitent à l'inflammation, puisque cela aide à mobiliser le système immunitaire à maîtriser le microbe. Dans la plupart des cas, le microbe envahissant est maîtrisé et éliminé. Lorsque cela se produit, le système immunitaire libère ensuite d'autres signaux chimiques qui aident à freiner l'inflammation et à réduire l'activation du système immunitaire. Ces signaux de frein sont nécessaires, puisqu'avoir de hauts niveaux d'inflammation et d'activation du système immunitaire pendant des périodes prolongées implique l'utilisation de nutriments vitaux (surtout des protéines) et la réponse immunitaire contre le microbe pourrait devenir hors de contrôle et atteindre des tissus sains.

### **L'inflammation et l'activation du système immunitaire avec le VIH**

L'infection chronique par le VIH est associée à des niveaux excessifs d'inflammation et d'activation du système immunitaire. Commencer le traitement pour le VIH (TAR) et atteindre et maintenir une charge virale indétectable aide à réduire l'inflammation et l'activation du système immunitaire. Cependant, malgré l'utilisation du TAR, les conséquences de l'infection par le VIH ne descendent pas aux faibles taux observés chez les personnes séronégatives saines.

Les chercheurs se demandent si l'inflammation en lien avec le VIH chronique et l'activation du système immunitaire peuvent, à long terme, contribuer à un risque accru de développer les conditions suivantes :

- maladies cardiovasculaires (y compris les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux)
- conditions dégénératives du cerveau (comme la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson)
- diabète de type 2

- maladies inflammatoires de l'appareil digestif (comme la maladie de Crohn)
- arthrite
- maladies pulmonaires
- amincissement des os
- psoriasis

Ainsi, les chercheurs planifient ou mènent des études ayant pour but de réduire l'inflammation excessive associée au VIH. Certaines de ces études ont été abordées dans [Traitements Actualités 223](#). La marijuana et ses extraits ont également le potentiel d'être évalués pour leurs effets anti-inflammatoires dans des essais cliniques.

## **Marijuana et VIH**

La plupart des études menées sur la consommation de marijuana herbacée (contrairement aux préparations ou extraits pharmacologiques) chez les personnes séropositives n'ont pas été rigoureusement conçues. Ainsi, les conclusions qui peuvent être tirées de ces études ne sont que suggestives. Toutefois, de telles études peuvent être utiles au moment de la conception de futurs essais cliniques. Nous allons parler d'autres recherches sur la marijuana plus loin dans ce rapport.

## **Que contient la marijuana?**

Les chercheurs estiment qu'il pourrait y avoir jusqu'à 100 composés différents dans la marijuana qui auraient des applications médicinales potentielles. Ces composés sont appelés cannabinoïdes. Le THC et le CBD sont les cannabinoïdes couramment étudiés.

## **Les cannabinoïdes et le système immunitaire – un possible élément d'intervention**

Les expériences en laboratoire impliquant des cellules du système immunitaire ont prouvé que lorsque ces cellules s'activent, elles exposent une densité relativement élevée de récepteurs de cannabinoïdes. Cela suggère que ces cellules pourraient avoir une sensibilité accrue à la marijuana ou à ses extraits. Cette sensibilité pourrait être exploitée dans des essais cliniques.

D'autres expériences en laboratoire avec des cellules du système immunitaire provenant des personnes séropositives ou séronégatives ont montré que les cannabinoïdes peuvent réduire l'activation du système immunitaire. Dans une série d'expériences, les chercheurs ont découvert que les personnes séropositives qui consommaient de la marijuana avaient des niveaux réduits d'activation du système immunitaire. Dans d'autres expériences, les chercheurs ont confirmé les effets freinant de la marijuana ou de ses extraits (en particulier le THC) sur les activités du système immunitaire. Mis ensemble, les résultats de ces expériences en laboratoire suggèrent que la marijuana ou ses extraits ont le potentiel d'être utilisés pour réduire l'activation du système immunitaire et l'inflammation chez les personnes séropositives.

## **À garder en tête**

Comme mentionné précédemment, la grande majorité des études avec de la marijuana herbacée et des personnes séropositives ont été de nature observationnelle. Cela signifie que les conclusions tirées de ces études sont suggestives et non définitives. Les études observationnelles sont un bon point de départ pour explorer un enjeu biomédical potentiel et amasser des données qui peuvent être utilisées pour concevoir une étude à la structure plus robuste.

Les chercheurs sont au courant des problèmes qui affectent les concepts des études observationnelles, mais ils doivent développer un ensemble de preuves qui peut ensuite être utilisé pour soutenir le besoin d'études plus rigoureusement conçues. Ces études robustes sont dispendieuses et prennent du temps à être conçues, doivent entrer en concurrence avec d'autres propositions de recherche pour un financement limité, et ensuite, si le financement est obtenu, les études doivent être réalisées. Ces processus prennent du temps et il pourrait falloir entre 5 et 10 ans pour que ce genre d'études soit concluant.

Il est bon de noter que, bien que la marijuana ou ses extraits peuvent avoir des effets bénéfiques sur le système

immunitaire des personnes séropositives, il est possible que la marijuana ait des effets négatifs dans certains cas. Par exemple, la fumée produite par la combustion de la marijuana contient un mélange de substances en quelque sorte similaire à celui produit lors de la combustion du tabac. Il est donc possible que les personnes qui fument de manière chronique de la marijuana augmentent leurs risques de maladies cardiovasculaires et pulmonaires. Le point concernant la marijuana et les maladies cardiovasculaires est exploré plus loin dans cette édition de *TraitementActualités*.

Autres sujets explorés dans cette édition de *TraitementActualités* : la marijuana peut aussi interférer avec le système immunitaire en affaiblissant certains aspects de sa capacité à exécuter ses fonctions. Cet affaiblissement aura-t-il des conséquences négatives sur la santé? Les prochaines études devront se pencher sur les enjeux suivants :

- Quelles souches de marijuana ont été utilisées?
- Quel était le mélange relatif de cannabinoïdes dans ces souches?
- Comment la marijuana était-elle consommée — fumée, ingérée (produits comestibles) ou vaporisée?
- Quelles étaient la quantité de marijuana consommée et la fréquence de la consommation?
- La marijuana a-t-elle interagi avec le TAR ou les autres médicaments couramment utilisés par les personnes séropositives?
- Y a-t-il des différences dans les effets de la marijuana selon les genres?

—Sean R. Hosein

#### RÉFÉRENCES :

1. Dimopoulos Y, Moysi E, Petrovas C. The lymph node in HIV pathogenesis. *Current HIV/AIDS Reports* . 2017 Aug;14(4):133-140.
2. Barouch DH, Ghneim K, Bosche WJ, et al. Rapid inflammasome activation following mucosal SIV infection of rhesus monkeys. *Cell*. 2016 Apr 21;165(3):656-67.
3. Boritz EA, Darko S, Swaszek L, et al. Multiple origins of virus persistence during natural control of HIV infection. *Cell*. 2016 Aug 11;166(4):1004-1015.
4. Castellano P, Prevedel L, Eugenin EA. HIV-infected macrophages and microglia that survive acute infection become viral reservoirs by a mechanism involving Bim. *Scientific Reports* . 2017 Oct 9;7(1):12866.
5. Hunt PW, Lee SA, Siedner MJ. Immunologic biomarkers, morbidity and mortality in treated HIV infection. *Journal of Infectious Diseases*. 2016 Oct 1;214 Suppl 2:S44-50.
6. Schechter ME, Andrade BB, He T, et al. Inflammatory monocytes expressing tissue factor drive SIV and HIV coagulopathy. *Science Translational Medicine* . 2017 Aug 30;9(405). pii: eaam5441.
7. Lorenzo-Redondo R, Fryer HR, Bedford T, et al. Persistent HIV-1 replication maintains the tissue reservoir during therapy. *Nature*. 2016 Feb 4;530(7588):51-56.
8. Estes JD, Kityo C, Ssali F, et al. Defining total-body AIDS-virus burden with implications for curative strategies. *Nature Medicine* . 2017 Nov;23(11):1271-1276.
9. Deleage C, Schuetz A, Alvord WG, et al. Impact of early cART in the gut during acute HIV infection. *JCI Insight* . 2016 Jul 7;1(10). pii: e87065.
10. Somsouk M, Estes JD, Deleage C, et al. Gut epithelial barrier and systemic inflammation during chronic HIV infection. *AIDS*. 2015 Jan 2;29(1):43-51.
11. Booiman T, Wit FW, Girigorie AF, et al. Terminal differentiation of T cells is strongly associated with CMV infection and increased in HIV-positive individuals on ART and lifestyle matched controls. *PLoS One* . 2017 Aug 14;12(8):e0183357.
12. Cobos Jiménez V, Wit FW, Joerink M, Maurer I, et al. T-cell activation independently associates with immune senescence in HIV-infected recipients of long-term antiretroviral treatment. *Journal of Infectious Diseases* . 2016 Jul 15;214(2):216-25.
13. Wada NI, Jacobson LP, Margolick JB, et al. The effect of HAART-induced HIV suppression on circulating markers of inflammation and immune activation. *AIDS*. 2015 Feb 20;29(4):463-71.
14. Castillo-Mancilla JR, Brown TT, Erlandson KM, et al. Suboptimal adherence to combination antiretroviral therapy is associated with higher levels of inflammation despite HIV suppression. *Clinical Infectious Diseases* . 2016 Dec 15;63(12):1661-1667.
15. Nasi M, De Biasi S, Gibellini L, et al. Ageing and inflammation in patients with HIV infection. *Clinical and Experimental Immunology* . 2017 Jan;187(1):44-52.
16. Mamik MK, Power C. Inflammasomes in neurological diseases: emerging pathogenic and therapeutic concepts. *Brain*. 2017 Sep 1;140(9):2273-2285.

17. Festa L, Gutoskey CJ, Graziano A, et al. Induction of interleukin-1 $\beta$  by human immunodeficiency virus-1 viral proteins leads to increased levels of neuronal ferritin heavy chain, synaptic injury, and deficits in flexible attention. *Journal of Neuroscience* . 2015 Jul 22;35(29):10550-61.
18. Jiang W, Lederman MM, Hunt P, et al. Plasma levels of bacterial DNA correlate with immune activation and the magnitude of immune restoration in persons with antiretroviral-treated HIV infection. *Journal of Infectious Diseases* . 2009 Apr 15;199(8):1177-85.
19. Tawakol A, Ishai A, Li D, et al. Association of arterial and lymph node inflammation with distinct inflammatory pathways in human immunodeficiency virus infection. *JAMA Cardiology* . 2017 Feb 1;2(2):163-171.
20. Fisher BS, Green RR, Brown RR, et al. Liver macrophage-associated inflammation correlates with SIV burden and is substantially reduced following cART. *PLoS Pathogens* . 2018 Feb 21;14(2):e1006871.
21. Acharya N, Penukonda S, Shcheglova T, et al. Endocannabinoid system acts as a regulator of immune homeostasis in the gut. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* . 2017 May 9;114(19):5005-5010.
22. Pacher P, Steffens S, Haskó G, et al. Cardiovascular effects of marijuana and synthetic cannabinoids: the good, the bad, and the ugly. *Nature Reviews. Cardiology* . 2018 Mar;15(3):151-166.
23. Rizzo MD, Crawford RB, Henriquez JE. HIV-infected cannabis users have lower circulating CD16+ monocytes and IFN- $\gamma$ -inducible protein 10 levels compared with non-using HIV patients. *AIDS* . 2018 Feb 20;32(4):419-429.
24. Henriquez JE, Rizzo MD, Schulz MA, et al.  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol suppresses secretion of IFN $\alpha$  by plasmacytoid dendritic cells from healthy and HIV-infected individuals. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* . 2017 Aug 15;75(5):588-596.
25. Sido JM, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Production of endocannabinoids by activated T cells and B cells modulates inflammation associated with delayed-type hypersensitivity. *European Journal of Immunology* . 2016 Jun;46(6):1472-9.
26. Sido JM, Jackson AR, Nagarkatti PS, et al. Marijuana-derived  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol suppresses Th1/Th17 cell-mediated delayed-type hypersensitivity through microRNA regulation. *Journal of Molecular Medicine* . 2016 Sep;94(9):1039-51.
27. Cabral GA, Rogers TJ, Lichtman AH. Turning over a new leaf: Cannabinoid and endocannabinoid modulation of immune function. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* . 2015 Jun;10(2):193-203.
28. Croxford JL, Yamamura T. Cannabinoids and the immune system: potential for the treatment of inflammatory diseases? *Journal of Neuroimmunology* . 2005 Sep;166(1-2):3-18.
29. Börner C, Höllt V, Kraus J. Activation of human T cells induces upregulation of cannabinoid receptor type 1 transcription. *Neuroimmunomodulation* . 2007;14(6):281-6.
30. Eisenstein TK, Meissler JJ. Effects of cannabinoids on T-cell function and resistance to infection. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* . 2015 Jun;10(2):204-16.
31. Lorenz DR, Dutta A, Mukerji SS, et al. Marijuana use impacts midlife cardiovascular events in HIV-infected men. *Clinical Infectious Diseases* . 2017 Aug 15;65(4):626-635.
32. Manuzak JA, Gott TM, Kirkwood JS, et al. Heavy cannabis use associated with reduction in activated and inflammatory immune cell frequencies in antiretroviral therapy-treated human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clinical Infectious Diseases* . 2018; *in press* .
33. Nordmann S, Vilotitch A, Roux P, et al. Daily cannabis and reduced risk of steatosis in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus-co-infected patients (ANRS CO13-HEPAVIH). *Journal of Viral Hepatology* . 2018 Feb;25(2):171-179.
34. Kim D, Kim W, Kwak MS, et al. Inverse association of marijuana use with nonalcoholic fatty liver disease among adults in the United States. *PLoS One* . 2017 Oct 19;12(10):e0186702.

## Produit par:



La source canadienne  
de renseignements sur  
le VIH et l'hépatite C

555, rue Richmond Ouest, Bureau 505, boîte 1104  
Toronto (Ontario) M5V 3B1 Canada  
téléphone : 416.203.7122  
sans frais : 1.800.263.1638  
télécopieur : 416.203.8284  
site Web : [www.catie.ca](http://www.catie.ca)  
numéro d'organisme de bienfaisance : 13225 8740 RR

## Déni de responsabilité

Toute décision concernant un traitement médical particulier devrait toujours se prendre en consultation avec un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) qui a une expérience des maladies liées au VIH et à l'hépatite C et des traitements en question.

CATIE fournit des ressources d'information aux personnes vivant avec le VIH et/ou l'hépatite C qui, en collaboration avec leurs prestataires de soins, désirent prendre en mains leurs soins de santé. Les renseignements produits ou diffusés par CATIE ou auxquels CATIE permet l'accès ne doivent toutefois pas être considérés comme des conseils médicaux. Nous ne recommandons ni n'appuyons aucun traitement en particulier et nous encourageons nos utilisateurs à consulter autant de ressources que possible. Nous encourageons vivement nos utilisateurs à consulter un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) avant de prendre toute décision d'ordre médical ou d'utiliser un traitement, quel qu'il soit.

CATIE s'efforce d'offrir l'information la plus à jour et la plus précise au moment de mettre sous presse. Cependant, l'information change et nous encourageons les utilisateurs à s'assurer qu'ils ont l'information la plus récente. Toute personne mettant en application seulement ces renseignements le fait à ses propres risques. Ni CATIE ni aucun de ses partenaires ou bailleurs de fonds, ni leurs personnels, directeurs, agents ou bénévoles n'assument aucune responsabilité des dommages susceptibles de résulter de l'usage de ces renseignements. Les opinions exprimées dans le présent document ou dans tout document publié ou diffusé par CATIE ou auquel CATIE permet l'accès ne reflètent pas nécessairement les politiques ou les opinions de CATIE ni de ses partenaires ou bailleurs de fonds.

L'information sur l'usage plus sécuritaire de drogues est offerte comme service de santé publique pour aider les personnes à prendre de meilleures décisions de santé et ainsi réduire la propagation du VIH, de l'hépatite virale et de toute autre infection. Cette information n'a pas pour but d'encourager ni de promouvoir l'utilisation ou la possession de drogues illégales.

## La permission de reproduire

Ce document est protégé par le droit d'auteur. Il peut être réimprimé et distribué dans son intégralité à des fins non commerciales sans permission, mais toute modification de son contenu doit être autorisée. Le message suivant doit apparaître sur toute réimpression de ce document : *Ces renseignements ont été fournis par CATIE (le Réseau canadien d'info-traitements sida). Pour plus d'information, veuillez communiquer avec CATIE par téléphone au 1.800.263.1638 ou par courriel à [info@catie.ca](mailto:info@catie.ca).*

© CATIE

La production de cette revue a été rendue possible grâce à une contribution financière de l'Agence de la santé publique du Canada.

Disponible en ligne à

<http://www.catie.ca/fr/traitementactualites/traitementactualites-225/inflammation-vih-marijuana/certaines-recherches-font-f>