

## Table des matières

### I INFLAMMATION

A. Accent sur les bibittes dans le ventre	1
B. Essai clinique d'une levure bénéfique	4
C. Bactéries intestinales et le cerveau	4
D. Étude pilote sur Visbiome et la santé cérébrale	6
E. Visbiome et l'activation immunitaire	7
F. Probiotiques et la réponse à l'immunothérapie pour le cancer	8
G. Essais cliniques au Canada visant à réduire l'inflammation causée par le VIH	10

### I INFLAMMATION

#### A. Accent sur les bibittes dans le ventre

Le fait de commencer et de prendre tous les jours un traitement contre le VIH (TAR) pour atteindre et maintenir une charge virale indétectable procure de nombreux bienfaits. Les chercheurs s'attendent de plus en plus à ce que les jeunes adultes qui sont diagnostiqués aujourd'hui et qui commencent sans tarder un TAR aient une espérance de vie quasi-normale, *pourvu qu'ils* atteignent et maintiennent une charge virale indétectable, qu'ils respectent leurs rendez-vous réguliers chez le médecin et au laboratoire et qu'ils n'aient pas de problème de santé mentale non traité (comme une dépendance). Et il y a un autre avantage à tirer du TAR : nombre d'études ont révélé que les personnes séropositives qui maintiennent une charge virale indétectable ne transmettent pas le virus à leurs partenaires sexuels.

Malgré ces bienfaits énormes découlant de la prise du TAR, le traitement ne peut corriger que partiellement les changements causés par le VIH dans les régions profondes du corps et du système immunitaire. En particulier, le VIH cause l'inflammation et l'activation du système immunitaire. Le TAR réduit partiellement ce problème mais ne peut l'éliminer complètement. Lorsque l'inflammation et l'activation immunitaires liées au VIH deviennent chroniques, certains chercheurs s'inquiètent de la possibilité qu'elles contribuent à d'autres problèmes de santé à long terme, y compris les suivants :

- maladies cardiovasculaires (y compris crises cardiaques et AVC)
- affections dégénératives du cerveau (telles que les maladies d'Alzheimer et de Parkinson)

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

- diabète de type 2
- maladies inflammatoires de l'appareil digestif (telle la maladie de Crohn)
- arthrite
- lésions pulmonaires
- amaigrissement osseux
- psoriasis

En réponse à ces préoccupations, les chercheurs mènent actuellement ou prévoient mener des études visant à réduire l'inflammation excessive liée au VIH. Nous parlons de certaines de ces études dans *TraitementActualités 223* et *TraitementActualités 225*. Dans ce numéro, nous nous concentrons sur une autre intervention potentielle pour réduire l'inflammation, soit la manipulation de la population de bactéries et de champignons vivant dans les intestins.

### À l'intérieur des intestins

De nombreux microbes peuvent entrer dans le corps par l'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés, et ces microbes passent par les intestins. Par conséquent, le système immunitaire a évolué de sorte que ses composantes sont dispersées un peu partout dans les intestins à l'intérieur des ganglions et tissus lymphatiques (ou lymphoïdes).

Les intestins contiennent des milliards de microbes, principalement des bactéries mais aussi des champignons et virus, qui vivent des fibres et d'autres substances présentes dans les aliments. Aux fins de ce rapport, nous nous concentrons principalement sur les bactéries intestinales. Le terme technique pour désigner les bactéries vivant normalement dans les intestins est *microbiome* intestinal. Il existe un équilibre entre les différents champignons et bactéries vivant dans les intestins; cet équilibre favorise généralement les microbes qui sont soit inoffensifs soit utiles à la santé humaine d'une manière ou d'une autre. Les bactéries bénéfiques (et les champignons) libèrent des substances chimiques qui réduisent la prolifération des microbes nuisibles. Comme les bactéries et les champignons bénéfiques occupent un espace physique dans les intestins, les microbes nuisibles ont de la difficulté à se multiplier.

Les chercheurs sont en train d'explorer en profondeur l'avantage de porter des milliards de microbes bénéfiques dans ses intestins. Les données émergentes laissent croire que certaines bactéries

(et champignons) bénéfiques ont le potentiel de faire ce qui suit :

- réduire l'inflammation générale
- libérer des composés qui influencent directement ou indirectement l'humeur
- jouer un rôle dans la réduction des risques de maladies cardiovasculaires
- renforcer le système immunitaire et améliorer sa réponse aux composés appelés inhibiteurs des points de contrôle immunitaires; il s'agit de traitements émergents contre le cancer qui sont à l'étude pour en évaluer l'impact sur le système immunitaire de personnes séropositives en bonne santé.

### Un équilibre changeant

En général, les chercheurs ont observé une réduction de la diversité des microbes intestinaux chez les personnes séropositives par rapport aux personnes séronégatives en bonne santé. Dans certains cas, cette baisse de la diversité microbienne est associée à la présence d'un nombre sous-optimal de cellules CD4+ dans le sang de personnes séropositives n'ayant pas eu de réponse immunologique forte au TAR malgré leur charge virale indétectable.

Comme nous l'avons mentionné plus tôt, il se trouve de nombreux ganglions et tissus lymphatiques dans les intestins. Le VIH s'accumule dans ces tissus parce qu'ils hébergent de nombreuses cellules du système immunitaire. Lorsque le VIH attaque les cellules dans ces tissus, il provoque de l'inflammation, et cette inflammation affaiblit la barrière intestinale et la rend sujette aux « fuites ».

Il est également probable que cette inflammation joue un rôle dans la malabsorption qui est caractéristique de l'infection au VIH non traitée. À cause de l'infection au VIH, certaines bactéries qui se trouvent naturellement dans les intestins en de faibles proportions peuvent se multiplier lorsque l'équilibre des bactéries est perturbé. Ces bactéries produisent des protéines qui peuvent déclencher et prolonger l'inflammation. Elles peuvent traverser la barrière intestinale affaiblie et être absorbées dans le sang et dispersées partout dans le corps. Le terme scientifique pour désigner cette traversée de la barrière intestinale par de grandes quantités de protéines bactériennes et leur absorption subséquente dans le sang est translocation bactérienne. Les chercheurs ont trouvé que, avec le temps, le TAR réduisait énormément la traversée

des protéines intestinales vers le sang. Cependant, le TAR ne réduit pas le taux de ces protéines bactériennes jusqu'au très faible niveau observé chez les personnes séronégatives en bonne santé.

Les chercheurs mènent de nombreuses expériences sur des animaux et chez des humains (séronégatifs et séropositifs) afin de mieux comprendre l'impact du déplacement des populations de microbes intestinaux. Récemment, on n'a découvert aucun indice de méfaits lors d'une revue systématique de 39 essais randomisés contrôlés menés auprès de plus de 9 000 participants séropositifs. Les résultats de cette revue devraient rassurer les médecins et les infirmières qui planifient des essais cliniques ou qui doivent conseiller leurs patients qui envisagent de participer à des essais cliniques semblables.

Dans ce numéro de *TraitementActualités*, nous explorons quelques questions immunologiques associées à la manipulation de l'équilibre des bactéries (et de certains champignons), principalement chez les personnes vivant avec le VIH.

## RÉFÉRENCES :

- Williams B, Landay A, Presti RM. Microbiome alterations in HIV infection—a review. *Cellular Microbiology*. 2016 May; 18(5):645-651.
- Bandera A, De Benedetto I, Bozzi G, Gori A. Altered gut microbiome composition in HIV infection: causes, effects and potential intervention. *Current Opinion in HIV/AIDS*. 2018 Jan;13(1):73-80.
- El-Far M, Tremblay CL. Gut microbial diversity in HIV infection post combined antiretroviral therapy: a key target for prevention of cardiovascular disease. *Current Opinion in HIV/AIDS*. 2018 Jan;13(1):38-44.
- Desai SN, Landay AL. HIV and aging: role of the microbiome. *Current Opinion in HIV/AIDS*. 2018 Jan;13(1):22-27.
- Hager CL, Ghannoum MA. The mycobiome in HIV. *Current Opinion in HIV/AIDS*. 2018 Jan;13(1):69-72.
- Sereti I, Krebs SJ, Phanuphak N, et al. Persistent, albeit reduced, chronic inflammation in persons starting antiretroviral therapy in acute HIV infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2017 Jan 15;64(2):124-131.
- Angelidou K, Hunt PW, Landay AL, et al. Changes in inflammation but not in T cell activation precede non-AIDS-defining events in a case-control study of patients on long-term antiretroviral therapy. *Journal of Infectious Diseases*. 2018; *in press*.
- Barouch DH, Ghneim K, Bosche WJ, et al. Rapid inflammasome activation following mucosal SIV infection of rhesus monkeys. *Cell*. 2016 Apr 21;165(3):656-667.
- Boritz EA, Darko S, Swazek L, et al. Multiple origins of virus persistence during natural control of HIV infection. *Cell*. 2016 Aug 11;166(4):1004-1015.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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):463-471.
- 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.
- 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.
- Mamik MK, Power C. Inflammasomes in neurological diseases: emerging pathogenic and therapeutic concepts. *Brain*. 2017 Sep 1;140(9):2273-2285.
- 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):10550-10561.
- 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):1177-1185.

25. 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.

## B. Essai clinique d'une levure bénéfique

Dans les pays à faible ou à moyen revenu, les essais cliniques sur le microbe bénéfique *S. boulardii* (une levure) ont généralement trouvé qu'il pouvait soulager les diarrhées.

Des chercheurs de Barcelone ont mené un essai randomisé et contrôlé contre placebo à double insu auprès de 44 personnes séropositives recevant un traitement contre le VIH (TAR). Les participants ont pris des suppléments de *S. boulardii* pendant 12 semaines. La plupart des participants traités par *S. boulardii* ont connu une réduction des taux de protéines bactériennes dans leur sang. De plus, le taux du signal immunologique IL-6 (interleukine-6), qui est associé à l'inflammation, a diminué de façon modeste. Ces changements ont persisté pendant au moins trois mois après la fin de l'étude.

### Détails de l'étude

Tous les participants suivaient un TAR et avaient une charge virale inférieure à 20 copies/ml depuis au moins deux ans avant d'être admis à cette étude. Selon les chercheurs, la moitié des participants avait plus de 400 cellules CD4+/mm<sup>3</sup> au début de l'étude.

Les participants ont reçu à peu près 5 milliards d'unités de *S. boulardii* chaque jour. Ils prenaient ce probiotique sous forme de capsules trois fois par jour.

### Résultats clés

La prise de *S. boulardii* a été associée aux changements suivants, par rapport au placebo :

- baisse du taux d'IL-6 dans le sang
- baisse des taux de protéines bactériennes dans le sang
- baisse de l'activation du système immunitaire (indiquée par une baisse du taux de la protéine bêta-2-microglobuline dans le sang)

Ces changements étaient significatifs du point de vue statistique.

Aucun autre changement remarquable ou significatif ne s'est produit durant l'étude, y compris en ce qui concerne les comptes de cellules CD4+ et CD8+.

Les chercheurs ont trouvé que la levure bénéfique était bien absorbée et ne causait pas d'effets indésirables.

### À retenir

Les suppléments de *S. boulardii* étaient utilisés à l'époque d'avant l'arrivée du TAR pour essayer de réduire la gravité des diarrhées causées par le sida.

À l'époque actuelle où le TAR est largement accessible dans les pays à revenu élevé, il est possible que les suppléments de *S. boulardii* servent à autre chose, soit la réduction de l'inflammation dans le système immunitaire. Rappelons toutefois que la présente étude a porté sur un nombre relativement faible de participants et que les chercheurs n'ont pas effectué de mesure directe de l'observance du régime probiotique tri-quotidien. Malgré cela, la méthodologie générale de cette étude espagnole laisse croire que *S. boulardii* procure des bienfaits modestes. Les chercheurs ont affirmé qu'une étude de plus longue durée sur ce probiotique pourrait être utile.

### RÉFÉRENCES :

1. Villar-García J, Hernández JJ, Güerri-Fernández R, et al. Effect of probiotics (*Saccharomyces boulardii*) on microbial translocation and inflammation in HIV-treated patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2015 Mar 1;68(3):256-263.
2. Villar-García J, Güerri-Fernández R, Moya A, et al. Impact of probiotic *Saccharomyces boulardii* on the gut microbiome composition in HIV-treated patients: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *PLoS One*. 2017 Apr 7;12(4):e0173802.

## C. Bactéries intestinales et le cerveau

Les chercheurs qui étudient les problèmes de cerveau laissent croire que certaines bactéries qui résident habituellement dans les intestins ont une influence sur la santé humaine. Ils ne sont pas certains du mécanisme précis de cet effet, mais les



études sur des animaux pourraient peut-être offrir des indices.

Des expériences sur des souris et des rats donnent à penser que le stress chronique peut perturber l'équilibre des microbes dans les intestins. Ensuite, à mesure que diverses bactéries deviennent plus nombreuses à cause du stress, les parois intestinales s'affaiblissent et permettent l'entrée de bactéries nuisibles. Ces bactéries nuisibles peuvent libérer des protéines qui sont absorbées par le sang et dispersées partout dans le corps, causant ainsi de l'inflammation. Les scientifiques s'intéressant aux problèmes cérébraux ont souligné que « le stress émotionnel et la dépression se sont révélés capables d'augmenter la prévalence des troubles de l'appareil digestif ».

Les chercheurs ont trouvé que certaines protéines bactériennes interagissaient avec des cellules du système immunitaire qui migraient vers le cerveau, dans certains cas pour s'y loger. À leur tour, les cellules immunitaires en question libèrent des signaux chimiques qui exercent des effets sur les cellules cérébrales.

Des expériences sur des souris n'ayant pas de bactéries intestinales ont permis aux chercheurs de constater que ces animaux avaient des taux modifiés de neurotransmetteurs — composés que le cerveau et les nerfs utilisent pour communiquer — par rapport aux souris ayant des bactéries intestinales. Cela laisse croire que les bactéries intestinales jouent un rôle quelconque dans la santé du cerveau et des nerfs.

Lors d'autres expériences, les chercheurs ont trouvé que l'administration de doses élevées de bactéries nuisibles aux animaux pouvait causer des « comportements caractéristiques de l'anxiété ». Ils ont également constaté que l'administration de bactéries bénéfiques semblait soulager l'anxiété chez les mêmes animaux.

Lorsque les chercheurs ont réalisé d'autres expériences afin de mieux comprendre ces résultats, ils ont trouvé que les nerfs qui s'étendent des intestins jusqu'au cerveau devaient être intacts afin que les bactéries puissent exercer des effets bénéfiques ou nuisibles sur le cerveau. Les chercheurs croient que les bactéries libèrent des protéines qui exercent un effet direct ou indirect sur les cellules nerveuses des intestins et que ces effets sont transmis au cerveau.

## Dépression

Certaines études ont révélé une différence entre la population de bactéries intestinales chez les personnes souffrant de dépression par rapport aux personnes en bonne santé sans dépression. Il n'est pas clair si cette différence entre les bactéries intestinales est un facteur qui contribue à l'apparition de la dépression ou encore si elle en est le résultat. Lors d'expériences sur de jeunes rats souffrant de dépression, certaines bactéries bénéfiques semblaient atténuer la dépression, peut-être en réduisant l'inflammation. Qu'il existe un lien entre l'inflammation et la dépression est suggéré par les résultats d'études pilotes sur la doxycycline, un antibiotique possédant une activité anti-inflammatoire, menées auprès de certaines personnes souffrant de dépression.

## Cognition et bactéries intestinales

D'autres expériences sur des souris portent à croire que les bactéries intestinales, et plus particulièrement un groupe de bactéries appelées lactobacilles, peuvent avoir un impact sur la mémoire et l'apprentissage. Il n'existe à l'heure actuelle aucune preuve d'un effet semblable de ces bactéries chez les humains. Il reste que la recherche dans ce domaine progresse lentement, et une équipe de chercheurs a trouvé que l'administration de probiotiques aux humains « peut modifier l'activité fonctionnelle dans les zones du cerveau impliquées dans les fonctions cognitives ».

L'exploration des effets des bactéries intestinales sur le cerveau en est à ses premiers balbutiements, et de nombreux essais cliniques auront lieu à l'avenir.

## Un mot au sujet des essais cliniques

Les études les plus récentes sur les probiotiques et leurs effets sur le cerveau ou le système immunitaire ont évalué une, deux ou trois souches de bactéries ou de champignons. Comme les intestins contiennent de nombreuses sortes de bactéries et de champignons différents, les essais cliniques qui évalueront de nombreuses souches de probiotiques auront sans doute un plus grand impact que les études portant sur quelques souches seulement.

## RÉFÉRENCES :

1. Bauer KC, Huus KE, Finlay BB. Microbes and the mind: emerging hallmarks of the gut microbiota-brain axis. *Cellular Microbiology*. 2016 May;18(5):632-644.
2. Yarandi SS, Peterson DA, Treisman GJ, et al. Modulatory effects of gut microbiota on the central nervous system: How cut could play a role in neuropsychiatric health and diseases. *Journal of Neurogastroenterology and Motility Association*. 2016 Apr 30;22(2):201-212.

## D. Étude pilote sur Visbiome et la santé cérébrale

Comme nous l'avons mentionné plus tôt dans ce numéro de *TraitementActualités*, des expériences sur des animaux ont laissé croire que les bactéries intestinales pouvaient influencer la mémoire et l'humeur. Lors des expériences en question, on a administré des antibiotiques aux animaux afin d'éliminer totalement ou partiellement leurs bactéries intestinales; d'autres expériences ont porté sur l'administration de suppléments de bactéries bénéfiques aux animaux.

Des chercheurs de Rome, en Italie, ont mené une étude pilote de six semaines sur un mélange sophistiqué de bactéries bénéfiques (Visbiome, Vivomixx) afin d'évaluer leur impact sur la mémoire et les processus cognitifs. L'étude a porté sur 10 personnes séropositives qui suivaient un traitement anti-VIH (TAR) depuis plusieurs années et qui avaient une charge virale indétectable.

Les chercheurs ont constaté une amélioration significative des résultats de plusieurs tests neuropsychologiques au fil du temps, notamment les tests de la mémoire et de la fluidité verbale. Ils ont également remarqué une baisse de l'anxiété. Le probiotique s'est révélé sûr. En raison de la faible envergure de cette étude et d'autres limitations liées à sa conception, les résultats ne constituent que des suggestions et ne sont pas définitifs. Il n'empêche que ces résultats pourront être utilisés pour concevoir des études de plus grande envergure sur Visbiome afin de confirmer ces observations.

### Détails de l'étude

Les chercheurs ont recruté des adultes séropositifs qui n'avaient pas fait l'objet des diagnostics suivants :

- troubles intestinaux
- troubles neurologiques

- troubles de la santé mentale
- cancer

Avant et après l'étude, les participants ont subi des prélèvements de liquide céphalorachidien (LCR = liquide entourant le cerveau et la moelle épinière) à des fins d'analyse.

Les participants ont pris Visbiome deux fois par jour. Visbiome contient les bactéries suivantes :

- *Lactobacillus plantarum*
- *Streptococcus thermophilus*
- *Bifidobacterium breve*
- *Lactobacillus paracasei*
- *Lactobacillus delbrueckii, subspecies bulgaris*
- *Lactobacillus acidophilus*
- *Bifidobacterium longum*
- *Bifidobacterium infantis*

Les participants ont subi des tests neurologiques complexes au début et à la fin de l'étude.

Les participants avaient le profil moyen suivant au moment de leur admission à l'étude :

- tous de sexe masculin
- âge : 42 ans
- durée du TAR : six ans
- tous avaient une charge virale indétectable depuis au moins un an
- compte de CD4+ : 674 cellules/mm<sup>3</sup>

### Résultats

Visbiome a été bien toléré et aucun effet secondaire n'a été signalé. De plus, l'analyse des échantillons de LCR n'a révélé aucune inflammation dans le sang ou le cerveau.

Les chercheurs ont trouvé que les taux de bifidobactéries dans les échantillons de selles des participants ont augmenté considérablement pendant l'étude, ce qui laisse croire que les participants prenaient leurs suppléments de Visbiome.

### Tests neurologiques

Les chercheurs ont constaté quelques améliorations de la mémoire, de la fluidité verbale et de l'anxiété. Ils sont cependant restés prudents à l'égard des changements apparents dans les mesures de

l'anxiété; selon les chercheurs, il est possible que les participants aient pris plus conscience de leurs sentiments d'anxiété parce que l'équipe leur posait des questions à ce sujet, ce qui aurait pu influencer les changements signalés.

### À retenir

Les résultats de cette étude sont prometteurs mais pas définitifs. Une étude plus rigoureusement conçue sera nécessaire avant que les chercheurs puissent être certains de l'utilité de Visbiome.

### RÉFÉRENCES :

1. Ceccarelli G, Fratino M, Selvaggi C, et al. A pilot study on the effects of probiotic supplementation on neuropsychological performance and microRNA-29a-c levels in antiretroviral-treated HIV-1-infected patients. *Brain and Behavior*. 2017 Jul 16;7(8):e00756.
2. Bauer KC, Huus KE, Finlay BB. Microbes and the mind: emerging hallmarks of the gut microbiota-brain axis. *Cellular Microbiology*. 2016 May;18(5):632-644.
3. Yarandi SS, Peterson DA, Treisman GJ, et al. Modulatory effects of gut microbiota on the central nervous system: How gut could play a role in neuropsychiatric health and diseases. *Journal of Neurogastroenterology and Motility Association*. 2016 Apr 30;22(2):201-212.

## E. Visbiome et l'activation immunitaire

Comme nous l'avons déjà mentionné dans ce numéro de *TraitementActualités*, les résultats d'expériences sur des animaux portent à croire que les bactéries intestinales exercent des effets sur plusieurs aspects de la santé, y compris l'inflammation dans les intestins, l'inflammation générale, la santé du système immunitaire et peut-être même le cerveau.

Des chercheurs des villes italiennes de Rome et de Bologne ont mené une sous-étude dans le cadre d'une étude quelque peu plus grande auprès de huit participants séropositifs traités par un mélange sophistiqué de bactéries bénéfiques sous forme de suppléments (Visbiome en Amérique du Nord ou Vivomixx dans l'Union européenne). Les participants ont pris les bactéries pendant six mois. Les chercheurs ont constaté une augmentation du taux du neurotransmetteur sérotonine dans le sang des participants. D'autres tests sanguins ont révélé une réduction du taux d'activation des cellules CD4+ dans le sang. L'équipe a également constaté

un taux réduit d'une enzyme dans le sang qui peut affaiblir le système immunitaire.

Cette étude pilote porte à croire que Visbiome est prometteur. Un essai clinique plus rigoureusement conçu sur Visbiome est en cours à Toronto.

### Détails de l'étude

Le profil moyen des participants était semblable à celui des participants mentionnés dans la section précédente de ce numéro de *TraitementActualités*. Les participants ont pris Visbiome deux fois par jour pendant six mois.

### Résultats : activation immunitaire

Au cours de l'étude, les chercheurs ont constaté une baisse de la proportion de cellules CD4+ activées dans le sang. Cette baisse approchait de la signification statistique.

Les chercheurs ont constaté une baisse significative du taux d'une enzyme appelée IDO-1 (indoléamine 2,3-dioxygénase-1) dans le sang. Lors de nombreuses expériences sur des cultures cellulaires, l'IDO-1 a affaibli le système immunitaire, surtout dans les cas de cancer et d'infection au VIH.

### À retenir

Cette sous-étude laisse croire que Visbiome pourrait être capable de réduire l'activation immunitaire et le taux d'une enzyme importante qui peut affaiblir le système immunitaire. Toutefois, en raison de la méthodologie de cette étude, il n'est pas possible d'en tirer des conclusions fermes. Elle a néanmoins fourni les fondations pour une étude plus rigoureusement conçue qui se poursuit à Toronto. Dans celle-ci, les chercheurs espèrent mieux comprendre le potentiel de Visbiome pour réduire l'activation immunologique excessive.

### RÉFÉRENCES :

1. Scheri GC, Fard SN, Schietroma I, et al. Modulation of tryptophan/serotonin pathway by probiotic supplementation in human immunodeficiency virus-positive patients: Preliminary results of a new study approach. *International Journal of Tryptophan Research*. 2017 May 30;10:1178646917710668.
2. d'Ettore G, Rossi G, Scagnolari C, et al. Probiotic supplementation promotes a reduction in T-cell activation, an increase in Th17 frequencies, and a recovery of intestinal epithelium integrity and mitochondrial morphology in ART-

treated HIV-1-positive patients. *Immunity, Inflammation and Disease*. 2017 Sep;5(3):244-260.

3. Prendergast GC, Malachowski WP, DuHadaway JB, et al. Discovery of IDO1 inhibitors: From bench to bedside. *Cancer Research*. 2017 Dec 15;77(24):6795-6811.

## F. Probiotiques et la réponse à l'immunothérapie pour le cancer

Comme nous l'avons mentionné plus tôt dans ce numéro de *TraitementActualités*, des recherches émergentes portent à croire que les bactéries intestinales exercent des effets sur plusieurs systèmes organiques, y compris les intestins, le cerveau et le système immunitaire. Des équipes de chercheurs partout dans le monde étudient les façons dont on peut manipuler les bactéries intestinales afin de produire des effets bénéfiques pour le système immunitaire et de contribuer peut-être à atténuer certaines affections médicales. En particulier, certains chercheurs espèrent réussir à réduire l'inflammation et l'activation immunitaires grâce aux bactéries intestinales. D'autres chercheurs espèrent améliorer la réponse anticancéreuse du système immunitaire chez les personnes atteintes de cancer qui sont traitées par une classe émergente de médicaments appelés inhibiteurs des points de contrôle immunitaires. Nous parlerons de ceux-ci plus loin dans ce rapport, mais quelques renseignements contextuels sur le système immunitaire sont nécessaires pour commencer.

### Points de contrôle dans le système immunitaire

Pendant une réponse typique à une infection ou à une tumeur, le système immunitaire doit être mobilisé. Cette mobilisation se produit grâce à la libération de signaux chimiques de l'inflammation. Certaines cellules immunitaires qui combattent les microbes et les tumeurs sont activées, y compris les cellules T CD8+, les cellules tueuses naturelles et les macrophages. À la longue, après que l'infection ou la tumeur a été contrôlée ou détruite, le système immunitaire doit se calmer et mettre fin à sa réponse à l'infection ou au cancer, sinon les cellules qui demeurent activées pourraient endommager par inadvertance les tissus sains. De plus, l'inflammation excessive peut dégrader lentement les organes vitaux.

Pour aider à stopper ces réponses immunitaires, les cellules du système immunitaire commencent à exprimer des points de contrôle. Il s'agit de protéines à la surface des cellules qui transmettent des signaux aux cellules CD8+ et à d'autres cellules pour les avertir qu'il est temps de réduire et, finalement, de cesser leur activité.

### L'intérêt des inhibiteurs des points de contrôle

Les points de contrôle couramment étudiés incluent PD-1 et PD-L1 (il s'agit respectivement de la protéine de mort cellulaire programmée 1 et du ligand de mort cellulaire programmée 1). Certaines recherches laissent croire que l'infection au VIH incite les cellules du système immunitaire à exprimer ces points de contrôle et d'autres. Il est possible que ces points de contrôle jouent un rôle dans l'incapacité du système immunitaire de contenir et d'éliminer le VIH chez la vaste majorité des personnes. Des chercheurs aux États-Unis mènent de petites études sur les inhibiteurs des points de contrôle chez des personnes séropositives dans le cadre des tentatives visant la guérison de cette infection.

### Répondeurs et non-répondeurs

Certaines tumeurs expriment également des points de contrôle à leur surface, ce qui fait échec aux tentatives du système immunitaire de les vaincre. Chez certaines personnes souffrant de cancer, les inhibiteurs des points de contrôle peuvent être puissants : sous leur effet, les tumeurs rapetissent et dans certains cas disparaissent complètement. Cela se produit parce que, chez certaines personnes décrites comme des « répondeurs », les inhibiteurs des points de contrôle éliminent les entraves au système immunitaire et déclenchent une forte réponse immunologique contre la tumeur. Malheureusement, cette réponse immunitaire se déchaîne parfois et peut causer des effets secondaires intenses.

Les chercheurs essaient de découvrir quelles personnes souffrant de cancer sont susceptibles de connaître une réponse bénéfique sous l'effet des inhibiteurs des points de contrôle. De telles études seront peut-être utiles un jour dans le cadre de la recherche sur la guérison du VIH.



## Indices provenant du traitement du cancer

Des équipes de recherche en France et aux États-Unis ont étudié les bactéries intestinales de personnes souffrant de différentes sortes de cancers. Toutes ces personnes ont reçu un traitement par inhibiteurs des points de contrôle. Les participants ont été répartis en deux groupes, les répondeurs et les non-répondeurs. Certains aspects intéressants de cette recherche concernent le travail de l'équipe française de Bertrand Routy, Ph. D., et de ses collègues. Cette équipe a étudié des participants qui recevaient un traitement par inhibiteurs des points de contrôle pour les cancers suivants :

- cancer du poumon non à petites cellules
- carcinome des cellules rénales
- carcinome urothélial

Selon les chercheurs, lorsque les participants prenaient des antibiotiques pour traiter des infections, les inhibiteurs des points de contrôle induisaient une réponse relativement faible aux tumeurs. Ce résultat porte à croire que certaines espèces de bactéries peuvent interférer avec l'efficacité des inhibiteurs des points de contrôle.

L'équipe de M. Routy a analysé les matières fécales des participants (les selles contiennent un échantillon représentatif des bactéries intestinales) et a constaté un taux relativement élevé des bactéries *Akkermansia muciniphila* chez les participants ayant connu une réponse favorable aux inhibiteurs des points de contrôle ciblant la PD-1. On croit que ces bactéries possèdent une activité anti-inflammatoire. Lors d'expériences distinctes et non reliées où les chercheurs ont donné des régimes alimentaires différents à des souris, ils ont trouvé que les animaux dont l'alimentation était riche en huile de poisson avaient des taux relativement élevés de ces bactéries dans les intestins.

## Transplantation de microbiote fécal

La technique qui consiste à cultiver les bactéries fécales de personnes en bonne santé ou de personnes ayant une immunité à certaines infections bactériennes puis à les transférer à d'autres personnes s'appelle la transplantation de microbiote fécal (TMF). Cette technique a été utilisée pour traiter certains cas graves de diarrhées persistantes causées par la multiplication excessive de la bactérie *C. difficile*.

Bernard Routy et une équipe de chercheurs américains ont cultivé des bactéries prélevées dans les matières fécales de patients cancéreux traités par inhibiteurs des points de contrôle. Les chercheurs ont ensuite utilisé la technique TMF pour transplanter ces bactéries à des souris atteintes de tumeurs humaines. Seules les souris qui ont reçu les bactéries de personnes ayant répondu aux inhibiteurs des points de contrôle ont connu une amélioration de leur réponse aux tumeurs lorsqu'elles ont aussi reçu des inhibiteurs des points de contrôle. Les souris qui ont eu une faible réponse malgré la TMF ont ensuite reçu des suppléments d'*A. muciniphila* et leur réponse aux inhibiteurs des points de contrôle s'est améliorée.

Ces expériences et d'autres suggèrent fortement que les personnes souffrant de cancer doivent avoir le bon mélange de bactéries dans leur corps afin que les inhibiteurs des points de contrôle puissent leur procurer des bienfaits.

Nos lecteurs devraient noter que d'autres chercheurs étudiant le cancer (notamment le mélanome malin) ont trouvé que d'autres bactéries, telles que *Faecalibacterium*, ont rehaussé l'activité des inhibiteurs des points de contrôle lors d'études subséquentes sur des souris. Il est donc possible, voire probable, qu'il n'existe aucune variété idéale de bactéries intestinales qui puisse aider les personnes utilisant des inhibiteurs des points de contrôle. Un mélange de bactéries incluant une souche prédominante pourrait être utile contre certains cancers, alors qu'un mélange de bactéries diverses pourrait mieux réussir mieux contre d'autres cancers.

## Un avenir difficile

Les expériences sur les bactéries intestinales et les inhibiteurs des points de contrôle sont passionnantes et soulignent l'importance de telles bactéries pour le système immunitaire. Il reste maintenant beaucoup de travail à faire sur cet aspect de la recherche sur le cancer. Les chercheurs doivent mener des études pour déterminer précisément comment les bactéries bénéfiques peuvent aider à rehausser la réponse immunitaire dans les cas de cancer traités par inhibiteurs des points de contrôle.

De plus, comme nous l'avons déjà mentionné dans ce numéro de *TraitementActualités*, il existe des facteurs ayant un impact sur le mélange de bactéries

vivant dans les intestins. Étudier des souris dans une cage est une chose; c'est une toute autre affaire lorsqu'on étudie des êtres humains complexes atteints de cancer ainsi que les nombreux facteurs pouvant influencer la composition des bactéries intestinales, y compris l'usage d'antibiotiques et d'autres médicaments, l'alimentation, le stress, la prise de suppléments, etc. Les chercheurs ont un grand défi à relever pour mettre à l'épreuve les résultats expérimentaux obtenus avec les souris dans le cadre d'essais cliniques sur des humains souffrant de cancer et traités par inhibiteurs des points de contrôle. En raison des façons complexes et mal comprises dont les bactéries intestinales influencent la santé humaine, il pourrait s'écouler des années avant que les suppléments de bactéries bénéfiques soient utilisés de façon routinière en association avec les inhibiteurs des points de contrôle ou d'autres genres d'immunothérapies dans le cadre d'essais cliniques. Dans certains cas, si les chercheurs parviennent à découvrir comment les bactéries intestinales exercent leurs effets sur le système immunitaire, les essais cliniques ne porteront peut-être pas sur les suppléments de bactéries, mais sur des protéines dérivées de telles bactéries.

### Recherche sur la guérison du VIH

Des chercheurs en France et aux États-Unis mènent des essais cliniques sur les inhibiteurs des points de contrôle auprès de personnes ayant le VIH et le cancer. Comme les inhibiteurs des points de contrôle peuvent causer des effets secondaires intenses, les chercheurs avancent prudemment dans ces études. Si les résultats de celles-ci se révèlent positifs, les chercheurs pourront prévoir une investigation du rôle joué par les bactéries intestinales et les inhibiteurs des points de contrôle chez cette population.

### RÉFÉRENCES :

1. Wykes MN, Lewin SR. Immune checkpoint blockade in infectious diseases. *Nature Reviews. Immunology*. 2018 Feb; 18(2):91-104.
2. Thomas S, Izard J, Walsh E, et al. The host microbiome regulates and maintains human health: A primer and perspective for non-microbiologists. *Cancer Research*. 2017 Apr 15;77(8):1783-1812.
3. Jobin C. Precision medicine using microbiota. *Science*. 2018 Jan 5;359(6371):32-34.
4. Matson V, Fessler J, Bao R, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science*. 2018 Jan 5;359(6371):104-108.

5. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 2018 Jan 5;359(6371):91-97.
6. Zitvogel L, Daillère R, Roberti MP, et al. Anticancer effects of the microbiome and its products. *Nature Reviews. Microbiology*. 2017 Aug;15(8):465-478.
7. Sage PT, Schildberg FA, Sobel RA, et al. Dendritic cell PD-L1 limits autoimmunity and follicular T cell differentiation and function. *Journal of Immunology*. 2018; *in press*.

### G. Essais cliniques au Canada visant à réduire l'inflammation causée par le VIH

Plusieurs essais cliniques sont en cours pour étudier les thérapies qui peuvent aider à réduire l'inflammation et avoir d'autres effets bénéfiques pour les personnes qui prennent un traitement contre le VIH (TAR). En voici quelques-uns au Canada :

#### Reprise

La pitavastatine est approuvée aux États-Unis, mais pas au Canada pour le contrôle des taux de cholestérol. De petits essais cliniques suggèrent que la pitavastatine aide non seulement à normaliser les taux de cholestérol, mais peut également réduire certaines mesures d'inflammation. De plus, la pitavastatine n'augmente pas le risque de développer le diabète de type 2, un problème chez d'autres statines.

Le but principal de l'étude Reprise est de découvrir si l'utilisation de pitavastatine peut réduire le nombre de décès reliés aux crises cardiaques, aux accidents vasculaires cérébraux ou aux autres complications découlant d'une maladie cardiovasculaire.

Les chercheurs recherchent des volontaires ayant le profil de base suivant :

- vivant avec le VIH, entre 40 et 75 ans
- sous traitement antirétroviral (TAR) depuis au moins 6 mois avant l'entrée dans l'étude
- sans historique de maladies cardiovasculaires (y compris les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux)
- ne prenant pas actuellement de médicament statine

- risque faible à modéré de développer une maladie cardiaque
- pas enceinte ni en prévision de l'être

Pour en savoir davantage au sujet de Reprieve et pour considérer une participation, les lecteurs peuvent communiquer avec les centres d'études au Canada : <http://www.hivnet.ubc.ca/fr/clinical-trials/ctn-293-reprieve-trial/>

### **CTNPT 028**

Des chercheurs à l'Université McGill à Montréal étudient l'innocuité de deux composés trouvés dans la marijuana pour le système immunitaire des personnes atteintes du VIH. Pour de plus amples renseignements sur cette étude, consultez la page :

<http://www.hivnet.ubc.ca/fr/clinical-trials/ctnpt-028-cannabinoids-hiv-infected-individuals-effective-art-safety-tolerability-effect-immune-function/>.

### **CTNPT 022B**

Cette étude, qui se tient à Toronto, implique l'utilisation de bonnes bactéries (probiotiques). Les chercheurs espèrent que ces bactéries réduiront l'inflammation dans l'intestin et possiblement l'inflammation générale chez les hommes séropositifs ayant le profil suivant :

- au moins 18 ans
- qui prennent un traitement anti-VIH normal depuis au moins deux ans
- qui ont une charge virale VIH-1 indétectable (moins de 50 copies/ml) depuis les 2 dernières années (de rares « écarts » sont acceptables)
- taux de lymphocytes T CD4 systématiquement bas (moins de 350 cellules/mm<sup>3</sup> observées dans au moins 70 % des tests au cours des 2 dernières années)

Pour de plus amples renseignements sur le recrutement, communiquez avec Bryan Boyachuk, ou pour des questions sur l'étude en général, communiquez avec Rodney Rousseau. Pour de plus amples renseignements au sujet de cette étude, visitez : <http://www.hivnet.ubc.ca/fr/clinical-trials/ctnpt022b/>

### 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.

### 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).*

### Crédits

**Auteur**

**Sean Hosein**

**Révision**

**RonniLyn Pustil**

**Traduction**

**Alain Boutilier**

© CATIE, vol. 30, n° 3  
mars/avril 2018

ISSN 2369-9183

Numéro de catalogue du Centre de distribution de CATIE  
ATI-60257F

(also available in English, ATI-60257E)

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

### Que fait CATIE?

CATIE est la source d'information à jour et impartiale sur le VIH et l'hépatite C au Canada. Notre but est de partager les connaissances, les ressources et l'expertise avec les personnes vivant avec le VIH ou l'hépatite C, les communautés à risque, les fournisseurs de soins de santé et les organismes communautaires afin de diminuer la transmission des virus et d'améliorer la qualité de vie.

Depuis plus de 20 ans, CATIE travaille à fournir de l'information qui permet aux personnes de faire des choix avisés concernant leur santé et aide les fournisseurs de soins de santé et autres organismes de première ligne à répondre aux besoins de leurs clients.

CATIE fournit de l'information par le biais d'un site Web complet ([www.catie.ca](http://www.catie.ca)), de ressources électroniques et imprimées, de webinaires et d'autre apprentissage en ligne, d'une bibliothèque nationale de référence, de conférences régionales, d'abonnements à des bulletins électroniques et d'une ligne de renseignements sans frais confidentielle.

### Les publications de CATIE

#### TraitementActualités

La publication scientifique vedette de CATIE traitant des récentes percées de la recherche et des traitements sur le VIH/sida et l'hépatite C. Abonnez-vous à *TraitementActualités* et recevez automatiquement un courriel vous avisant dès qu'un nouveau numéro est disponible en ligne ou contactez CATIE à 1.800.263.1638 pour recevoir votre abonnement par la poste.

#### Nouvelles CATIE

Nouvelles concises de CATIE sur le VIH et l'hépatite C.

#### Actualités infobépatiteC

Bulletin électronique de CATIE qui paraît toutes les deux semaines et met l'accent sur de l'information importante en matière de prévention, traitement et épidémiologie de l'hépatite C.

#### Un guide pratique des effets secondaires des médicaments anti-VIH

Cet ouvrage fait le point sur les effets secondaires des traitements. En plus de décrire une gamme de problèmes allant de la perte de l'appétit aux troubles sexuels, le guide offre des conseils pour combattre et prévenir les effets secondaires.

#### Magazine Vision positive

Renseignements et opinions holistiques écrits par et pour des personnes vivant avec le VIH.

#### Feuillets d'information

Ces documents offrent un aperçu concis des troubles, des symptômes, des médicaments, des effets secondaires, des thérapies complémentaires, des vitamines et des plantes médicinales, entres autres.

#### Communiquez avec nous

Par courrier : [info@catie.ca](mailto:info@catie.ca)

Via le Web : [www.catie.ca](http://www.catie.ca)

Par téléphone : 416.203.7122

(sans frais) 1.800.263.1638

Par télécopieur : 416.203.8284

Via les médias sociaux : [www.facebook.com/CATIEInfo](https://www.facebook.com/CATIEInfo);  
[www.twitter.com/CATIEInfo](https://www.twitter.com/CATIEInfo)

par la poste :  
555, rue Richmond Ouest,  
bureau 505, boîte 1104  
Toronto (Ontario) M5V 3B1  
Canada