

Table des matières

I INFLAMMATION, VIH ET MARIJUANA

- | | |
|---|---|
| A. Certaines recherches font face à des enjeux concernant la marijuana, le VIH et l'inflammation | 1 |
| B. La marijuana peut-elle réduire le risque de développement de stéatose hépatique? | 5 |
| C. Liens entre la consommation intensive de marijuana et les problèmes cardiaques chez les personnes séropositives | 6 |
| D. L'association entre la consommation intensive de marijuana et la diminution de l'activation du système immunitaire | 7 |
| E. Les essais cliniques au Canada visant à réduire l'inflammation causée par le VIH | 9 |

I INFLAMMATION, VIH ET MARIJUANA

A. 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.

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
numéro d'organisme de bienfaisance : 13225 8740 RR

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 *TraitementActualités 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?

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 β 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- γ -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. Δ 9-tetrahydrocannabinol suppresses secretion of IFN α 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 Δ -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.

B. La marijuana peut-elle réduire le risque de développement de stéatose hépatique?

Compte tenu des voies de transmission partagées, la co-infection par le VIH et le virus de l'hépatite C (VHC) est relativement fréquente. Le VHC infecte et endommage le foie. Si l'infection par le VHC devient chronique, les dommages au foie s'étendent graduellement dans cet organe vital. À terme, le foie devient dysfonctionnel, ce qui cause des complications, comme un risque accru de cancer du foie, d'insuffisance hépatique et de décès.

Les personnes atteintes uniquement du VIH ou à la fois du VIH et du VHC peuvent avoir des risques accrus de développer une stéatose hépatique. Cette condition est une accumulation excessive de gras (stéatose) qui peut endommager le foie. Si la cause de l'accumulation du gras dans le foie n'est pas résolue, le foie devient endommagé et, avec le temps, cet endommagement causé par la stéatose s'étend dans l'organe. Cela peut entraîner de sérieuses complications.

Selon une équipe de chercheurs en France, certaines personnes co-infectées ont des facteurs de risque qui augmentent leurs probabilités de développer une stéatose hépatique, y compris :

- l'exposition à un ou plusieurs médicaments d'un ancien groupe de médicaments contre le VIH, surnommés « médicaments d-ddC (Hivid), dDI (Videx, didanosine) et d4T (Zerit, stavudine) »
- la consommation excessive d'alcool
- la présence de prédiabète ou de diabète
- l'infection par une souche de VHC appelée le génotype 3

Dans une étude précédente, les chercheurs français ont découvert que certaines personnes co-infectées qui consommaient de la marijuana sur le long terme avaient un risque réduit de développer une condition de prédiabète. Une association similaire a été constatée dans les situations de consommation de marijuana par les personnes sans le VIH ni co-infection par le VIH et le VHC. Les chercheurs ont

donc soupçonné que l'exposition à la marijuana pourrait réduire le risque de stéatose hépatique. Pour explorer cette situation, ils ont mené une étude observationnelle auprès de 838 personnes co-infectées par le VIH et le VHC. Les chercheurs ont utilisé des échographies du foie. Les participants visitaient régulièrement des cliniques d'études où des tests supplémentaires étaient effectués et des sondages au sujet de la consommation de marijuana, réalisés.

Les chercheurs ont découvert que les participants qui avaient rapporté une consommation quotidienne de marijuana avaient un risque réduit de développer une stéatose hépatique. Une étude américaine beaucoup plus élargie avec des personnes non atteintes de VHC ni du VIH, dont aucune ne consommait de l'alcool de façon excessive, a également découvert que les consommateurs de marijuana avaient un risque réduit de développer une stéatose hépatique.

À garder en tête

Les deux études, française et américaine, étaient de conception observationnelle. De telles études ne peuvent pas prouver un lien « de cause à effet ». Ainsi, elles ne peuvent pas prouver que l'exposition à la marijuana entraîne une réduction du risque de stéatose hépatique. Toutefois, ces études constituent des bases solides auxquelles les études robustes (et dispendieuses) sur la marijuana peuvent se fier.

Dans l'étude française, les chercheurs ont découvert que la consommation quotidienne de marijuana était la fréquence apparemment bénéfique. Cependant, dans l'étude américaine, les chercheurs ont posé des questions moins précises, alors la quantité de marijuana qui pourrait être nécessaire pour avoir un effet sur la prévention de la stéatose hépatique est peu claire. Les prochaines études sur la marijuana avec des personnes co-infectées doivent minimalement poser les questions suivantes :

- 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 co-infectées?
- Y a-t-il des différences dans les effets de la marijuana selon les genres?

Ressources :

Une étude française laisse soupçonner que la marijuana peut réduire le risque de diabète — *Nouvelles CATIE*

Un sondage canadien compare l'utilisation de la marijuana en fonction de diverses affections médicales — *Nouvelles CATIE*

L'alcool et non la marijuana est associé aux dommages hépatiques chez les femmes atteintes du VIH et de l'hépatite C — *Nouvelles CATIE*

RÉFÉRENCES :

1. 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.
2. 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.

C. Liens entre la consommation intensive de marijuana et les problèmes cardiaques chez les personnes séropositives

Les personnes séropositives sont généralement à plus haut risque de maladies cardiovasculaires, à cause d'un certain nombre de facteurs de risque contributeurs, dont :

- la consommation élevée de tabac ou d'autres drogues
- des taux anormaux de cholestérol et de triglycérides dans le sang
- des taux élevés d'inflammation
- une activité physique insuffisante

Par ailleurs, certaines études suggèrent que la consommation de marijuana est relativement commune chez les personnes séropositives. De plus, certaines études laissent entendre que la consommation de cette herbe pourrait contribuer

aux maladies cardiovasculaires chez les personnes séronégatives. Il est possible que la même chose soit vraie au sujet de la consommation de marijuana par les personnes séropositives.

Des chercheurs de l'université Harvard ont mené une étude observationnelle auprès de 558 hommes séropositifs entre 1990 et 2010. Ils ont découvert que la consommation « intensive » de marijuana augmentait le risque de complications des maladies cardiovasculaires (y compris les crises cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux), peu importe si l'homme fumait aussi du tabac, et peu importe la présence d'autres facteurs de risques traditionnels.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont utilisé la base de données d'une étude appelée MACS (Multicenter AIDS Cohort Study), qui est en cours depuis plusieurs années.

Les participants ont visité des cliniques d'études tous les six mois pour y passer des entrevues et des examens physiques, en plus de participer à des prises de sang et d'autres liquides corporels à des fins d'analyse.

Il y a des milliers de participants dans MACS et les chercheurs ont exclu de leur analyse les personnes atteintes d'une co-infection par le virus de l'hépatite C (VHC), de même que les personnes qui consommaient d'autres substances comme la cocaïne et l'héroïne parce qu'ils voulaient essayer de se concentrer sur les effets de la marijuana.

Selon les divulgations des participants, les chercheurs les ont mis dans les catégories suivantes :

- Utilisateurs intensifs — consommation quotidienne ou hebdomadaire à 50 % ou plus des visites d'étude
- Utilisateurs occasionnels — consommation de marijuana moins fréquemment qu'une fois par mois
- Non-utilisateurs

Les participants qui ont déclaré fumer au moins le quart d'un paquet de cigarettes quotidiennement étaient classés par les chercheurs comme consommateurs de tabac « intensifs ».

Au début de l'étude, les participants avaient en moyenne 41 ans et environ 20 % étaient

classés comme étant des consommateurs de marijuana intensifs.

Les chercheurs se sont penchés sur ce qu'ils appellent des « événements cardiovasculaires », ce qui comprend les crises cardiaques, les accidents vasculaires cérébraux, les douleurs cardiaques, l'insuffisance cardiaque et les événements associés.

Résultats

Après avoir pris en considération plusieurs facteurs, les chercheurs ont découvert les associations suivantes :

- La consommation active de marijuana était reliée à une augmentation de 2,5 fois du risque d'événement cardiovasculaire
- Les participants qui consommaient de la marijuana et qui fumaient du tabac étaient pratiquement 5 fois plus à risque d'un événement cardiovasculaire

Ces associations étaient statistiquement significatives.

Cellules sanguines

D'autres études, avec des personnes séronégatives, ont montré une association entre avoir un taux de globules blancs élevé et de graves maladies cardiovasculaires. Dans l'étude actuelle, les participants qui consommaient de la marijuana ou du tabac avaient généralement un taux plus élevé de globules blancs. De plus, les participants (peu importe les substances consommées) qui avaient un taux de globules blancs de 6500 cellules/mm³ ou plus étaient quatre fois plus à risque d'un événement cardiovasculaire.

Autres enjeux

Il n'y a pas d'association significative entre la consommation intensive de marijuana à long terme et les changements dans la charge virale, le compte de cellules CD4+, le risque de développement du sida, du cancer, ou du décès. Au contraire, les fumeurs de cigarettes avaient un risque accru à la fois pour les crises cardiaques et les cancers sans lien avec le sida.

À garder en tête

La présente étude a découvert des associations entre la consommation intensive de marijuana et un risque accru d'événements cardiovasculaires chez les hommes âgés de 40 et à 60 ans. Cette augmentation était indépendante de la consommation de tabac.

Des études supplémentaires seront nécessaires pour découvrir les raisons de cette association entre la consommation intensive de marijuana et les événements cardiovasculaires.

La présente étude est de conception observationnelle. De telles études ne peuvent pas prouver que la marijuana (ou quoi que ce soit d'autre) cause des événements cardiovasculaires. Cependant, la présente étude fournit des bases solides pour de futures enquêtes portant sur tout lien entre la santé cardiovasculaire, la consommation de marijuana et le VIH. De telles études futures doivent comprendre des femmes et poser minimalement les questions suivantes :

- 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 co-infectées?
- Y a-t-il des différences dans les effets de la marijuana selon les genres?

RÉFÉRENCES :

1. 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.
2. 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.

D. L'association entre la consommation intensive de marijuana et la diminution de l'activation du système immunitaire

La marijuana est une substance largement utilisée, particulièrement chez les personnes séropositives qui la consomment pour réduire la douleur chronique, la nausée, l'anxiété et la dépression et pour améliorer l'appétit.

Comme mentionné dans *TraitementActualités 223*, une inflammation excessive et l'activation du système immunitaire chez les personnes séropositives est seulement partiellement réduite avec le traitement (TAR). Ainsi, les chercheurs étudient les options supplémentaires pour essayer de réduire ces conséquences de l'infection par le VIH.

La recherche en laboratoire suggère que la marijuana ou ses extraits peuvent réduire l'inflammation et l'activation du système immunitaire. Il y a un intérêt en ce qui concerne la détermination à savoir si la marijuana peut avoir les mêmes effets chez tout le monde.

Une équipe de chercheurs de San Francisco a analysé les échantillons sanguins entreposés de 185 utilisateurs de TAR séropositifs, dont certains ont déclaré consommer de la marijuana. Les chercheurs ont découvert que les participants avaient des niveaux de cellules actives du système immunitaire réduits, surtout les cellules T, dans leur sang. Ils ont également découvert qu'il y avait des niveaux réduits des autres cellules du système immunitaire qui pourrait inciter l'inflammation et la maintenir.

Ces découvertes devraient être considérées comme préliminaires, puisque la présente étude n'était pas en mesure de prouver que la consommation de marijuana jouait un rôle dans la diminution de l'activation du système immunitaire. Toutefois, la présente étude était nécessaire et fournit des bases solides afin de concevoir des études robustes pour déterminer si la consommation intensive ou légère de marijuana peut mener à une réduction des conditions inflammatoires et à une santé améliorée.

Détails de l'étude

Dans le cadre d'une étude auprès de plus de 1500 personnes séropositives, les chercheurs ont analysé des échantillons sanguins provenant de 198 participants. Parmi ce dernier groupe, 65 participants ont déclaré une consommation quotidienne de marijuana (ce que les chercheurs ont qualifié d'« intensif »). Les chercheurs ont assujéti les échantillons sanguins à des analyses poussées, y compris pour vérifier la présence de plusieurs cannabinoïdes, les composés dans la marijuana responsables de ses effets.

Le profil moyen des participants au moment de leur entrée dans l'étude était le suivant :

- 87 % d'hommes, 13 % de femmes
- Âge — 53 ans
- Compte de CD4+ — 533 cellules/mm³
- Compte de CD8+ — 972 cellules/mm³
- Charge virale — moins de 75 copies/ml (la plus basse limite de quantification utilisée dans cette étude)
- Durée de la suppression virale — quatre ans
- Temps écoulé depuis le diagnostic de VIH — 17 ans

Résultats — Vérifier l'exposition à la marijuana

Comme mentionné précédemment, les chercheurs ont assujéti les échantillons sanguins des participants à des tests exhaustifs, y compris l'analyse du sang pour la présence de cannabinoïdes.

Parmi les cinq personnes ayant déclaré ne pas consommer de marijuana, les chercheurs ont trouvé la présence de deux cannabinoïdes ou plus dans leur sang. Parmi les huit personnes ayant déclaré une consommation quotidienne de marijuana, les chercheurs n'ont pas trouvé de taux significatifs de cannabinoïdes dans leur sang. Ils ont donc décidé d'exclure ces 13 personnes des analyses futures, portant le compte des échantillons des gens à utiliser pour l'étude à 185.

Résultats — Inflammation et activation du système immunitaire

- Les chercheurs ont découvert que les consommateurs de marijuana intensifs avaient des taux significativement réduits de cellules activées CD4+ et CD8+ (écrit tel que CD4+

HLA-DR+ CD38+ et CD8+ HLA-DR+ CD38+), en comparaison avec les non-consommateurs.

- Les taux d'un autre groupe de cellules (monocytes) du système immunitaire qui libèrent les protéines CD14+ et CD16+ à leur surface étaient réduits chez les consommateurs intensifs et modérés de marijuana en comparaison avec les non-consommateurs.
- Un autre groupe de cellules du système immunitaire s'appelle les cellules dendritiques. Les chercheurs ont découvert qu'une sous-catégorie de ces cellules, les cellules dendritiques myéloïdes, était « significativement plus basse chez les groupes de consommateurs intensifs ou modérés de cannabis en comparaison avec le groupe des non-consommateurs ».
- Un autre groupe de cellules du système immunitaire appelées les CPA (cellules présentatrices d'antigènes), qui produisent des signaux chimiques de l'inflammation, était réduit de manière significative chez les consommateurs intensifs par rapport aux autres participants.

À garder en tête

Mises ensemble, les découvertes de la présente étude étaient hautement suggestives de la capacité de la marijuana à réduire l'activation du système immunitaire et jusqu'à un certain point, l'inflammation. L'étude était renforcée par la capacité qu'avaient les chercheurs à analyser les échantillons de sang des participants pour déterminer la présence de composés clés trouvés dans la marijuana. La réduction de l'activation du système immunitaire et de l'inflammation se produisait parce que certains composés de la marijuana étaient en mesure d'interférer avec le fonctionnement du système immunitaire. Il n'y avait pas de signe dans la présente étude que cette interférence avec le système immunitaire était nocive (même si les chercheurs ne semblaient pas évaluer cet aspect). Des études sont nécessaires pour évaluer l'innocuité à court terme et à long terme de la consommation de marijuana.

Cependant, puisque la présente étude était de conception observationnelle, elle ne prouve pas que la consommation de marijuana causait la diminution de l'activation du système immunitaire et de l'inflammation. Toutefois, la présente étude fournit une fondation pour concevoir une étude

ultérieure plus robuste. Une telle étude devrait examiner minimalement les points 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 co-infectées?
- Y a-t-il des différences dans les effets de la marijuana selon les genres?

RÉFÉRENCE :

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*.

E. Les essais cliniques au Canada visant à réduire l'inflammation causée par 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-unes 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 de 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/mm³ 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 (bryan.boyachuk@uhn.ca), ou pour des questions sur l'étude en général, communiquez avec Rodney Rousseau (r.rousseau@utoronto.ca).

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.*

Crédits

Auteur
Révision
Traduction

Sean Hosein
RonniLyn Pustil
Alain Boutilier

© CATIE, vol. 30, n° 2
février 2018

ISSN 2369-9183

Numéro de catalogue du Centre de distribution de CATIE
ATI-60255F

(also available in English, ATI-60255E)

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), 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

Via le Web : 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
www.twitter.com/CATIEInfo

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