Une équipe de chercheurs dirigée par **Pierre Delobel** (Unité 1043 « **Centre de physiopathologie de Toulouse Purpan** / CHU de Toulouse) a mis en évidence un des **mécanismes** clés de l' **inflammation généralisée chronique** qui persiste chez la plupart des **patients infectés par le VIH malgré le**

traitement antirétroviral . Cette inflammation est notamment liée à un défaut de reconstitution de l'immunité de la muqueuse intestinale conduisant au passage de bactéries de la flore intestinale dans le sang. L' **étude Anrs EP44 PERSIST** montre qu'un **défaut de production d'une chimiokine par la muqueuse intestinale** empêche les **lymphocytes CD4** de migrer vers celle-ci et de reconstituer son immunité. Cette observation ouvre des voies de recherche pour lutter contre l'inflammation, qui se révèle délétère à long terme pour les patients.

La majorité des patients infectés par le VIH présente une inflammation généralisée persistante, même sous traitement antirétroviral efficace. Si cette inflammation est asymptomatique sur le plan clinique, elle contribue à altérer le pronostic à long terme, notamment en favorisant le vieillissement accéléré et la survenue de pathologies cardiovasculaires. Une altération de l'immunité de la muqueuse intestinale est en cause. Celle-ci, en effet, conduit au passage constant de bactéries de la flore intestinale vers la circulation sanguine, entrainant ainsi un état inflammatoire chronique.

Les résultats de l'étude Anrs EP44 PERSIST, publiés dans le *Journal of Clinical Investigation* du 12 décembre (1) décrivent pour la première fois un des mécanismes clés de l'altération immunitaire de la muqueuse intestinale. Réalisée sous la direction du Dr Pierre Delobel au CHU de Toulouse, et ses collègues de l'Inserm, cette étude a concerné 20 patients infectés par le VIH en succès thérapeutique et 10 témoins séronégatifs. Elle montre que, chez les patients infectés par le VIH, certains lymphocytes CD4, qui sont normalement destinés à migrer vers la muqueuse intestinale, restent bloqués dans la circulation sanguine. Ces CD4, porteurs des marqueurs CCR9 et
a
4ß7, ont pour rôle de faire « barrière » entre le tube digestif et la circulation sanguine et donc d'empêcher le passage des bactéries vers le sang. Les chercheurs retrouvent, chez les patients VIH+, ces CD4 en nombre anormalement diminué dans la muqueuse intestinale mais paradoxalement en nombre élevé dans le sang. Inversement, chez les témoins non infectés par le VIH, ces CD4 sont peu nombreux dans le sang car ils ont migré normalement vers la muqueuse intestinale. Les chercheurs mettent en évidence que ce phénomène est lié à un défaut de sécrétion d'une chimiokine, appelée CCL25 par les cellules intestinales. Cette protéine a pour fonction d'attirer les lymphocytes CD4 exprimant CCR9 et
a
4ß7 vers la muqueuse intestinale.

« Lorsque les patients prennent un traitement antirétroviral efficace, le nombre de leurs lymphocytes CD4 sanguins, y compris ceux exprimant CCR9 et a4ß7, remonte sensiblement, explique Pierre Delobel. Ces lymphocytes devraient donc en toute logique être attirés vers la muqueuse intestinale. Mais comme la production de la chimiokine CCL25 y est insuffisante, ces lymphocytes n'atteignent pas leur cible au niveau de l'intestin.

Il ajoute : « C'est un vrai cercle vicieux : le déficit immunitaire de la muqueuse conduit à une altération de celle-ci, qui entraîne le déficit en CCL25, qui lui même entretient le déficit immunitaire de la muqueuse ».

La description de ce mécanisme ouvre des perspectives intéressantes pour la prise en charge de l'inflammation systémique persistante observée chez les patients VIH+, malgré le traitement antirétroviral. Cela constitue tout d'abord un argument supplémentaire en faveur d'un traitement antirétroviral précoce de l'infection par le VIH, avant que l'immunité de la muqueuse intestinale ne soit profondément altérée. Cela permet par ailleurs de rechercher désormais des traitements immunologiques susceptibles de restaurer la production intestinale de CCL25.

L'étude ANRS EP44 PERSIST a été financée par l'Anrs qui en est le promoteur et a été réalisée dans le cadre d'une collaboration entre le service des Maladies Infectieuses et Tropicales des Prs Bruno Marchou et Patrice Massip, le pôle Digestif du Pr Jean-Pierre Vinel, et le laboratoire de Virologie du Pr Jacques Izopet (Inserm UMR1043) au sein du CHU de Toulouse.

(1) Altered CD4+ T-cell homing to the gut impairs mucosal immune reconstitution in treated HIV-infected individuals. Journal of Clinical Investigation . Maud Mavigner[1], Michelle Cazabat
[1,2]
, Martine Dubois
[1,2]
, Fatima-Ezzahra L'Faqihi
[1]
, Mary Requena
[1]

, Christophe Pasquier
1,2

, Pascale Klopp
3

, Jacques Amar
3,4

, Laurent Alric
5,6

, Karl Barange
6

, Jean-Pierre Vinel
6

, Bruno Marchou
7

, Patrice Massip
7

, Jacques Izopet
1,2

, Pierre Delobel
1,7

.

1. INSERM, UMR1043, Toulouse

2. CHU de Toulouse, hôpital Purpan, laboratoire de Virologie, Toulouse

3 INSERM, UMR1048, Toulouse

4 CHU de Toulouse, hôpital Rangueil, service de Médecine Interne et Hypertension Artérielle, Toulouse

5 UMR-MD3 EA2405, Toulouse

6 CHU de Toulouse, hôpital Purpan, pôle Digestif, Toulouse

7 CHU de Toulouse, hôpital Purpan, service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Toulouse