



Microbiote intestinal & Infection VIH

Pr Pierre DELOBEL

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
& Inserm UMR1291 Infinity
CHU de TOULOUSE

Déclaration d'intérêts de 2014 à 2020

- Intérêts financiers : néant
- Liens durables ou permanents : néant
- Interventions ponctuelles : MSD, Janssen (physiopathologie: hors champ thérapeutique)
- Intérêts indirects : investigateur principal essais VIH : ViiV/GSK, MSD



Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : DELOBEL Pierre

Titre : Infection VIH et microbiote intestinal

L'orateur ne souhaite pas répondre

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

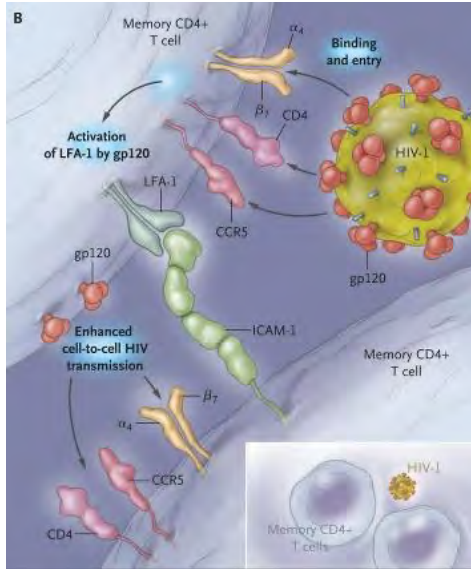
OUI NON

OUI NON

OUI NON

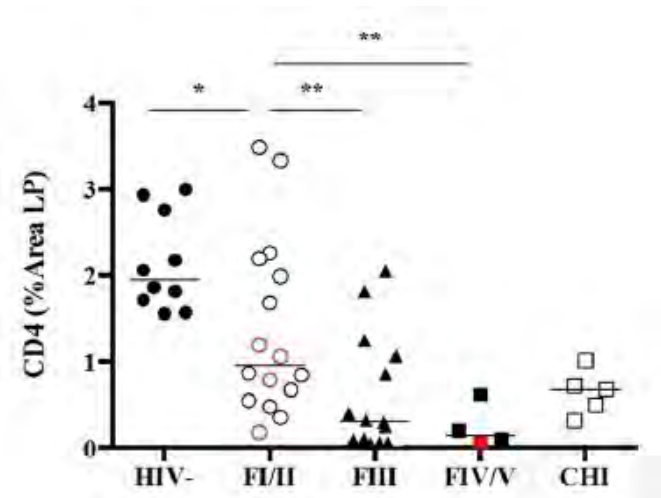
OUI NON

Muqueuse intestinale : une cible majeure du VIH-1



T CD4+ CCR5+ CCR6+ $\alpha 4\beta 7$ +

Johnson *NEJM* 2008



Schuetz *PLoS Path* 2014

➔ Déplétion profonde des T CD4+ intestinaux dès la primo-infection

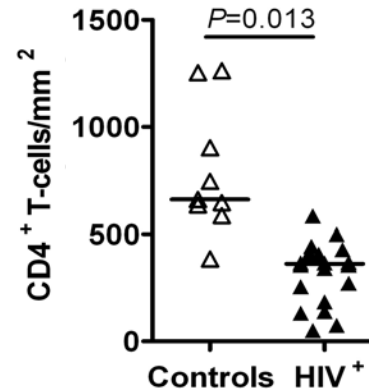
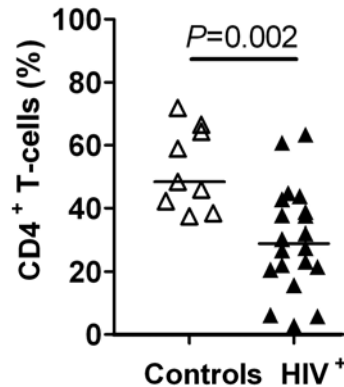
La reconstitution T CD4+ de la muqueuse intestinale est incomplète sous ARV

Traitement débuté en phase chronique

Etude ANRS EP44

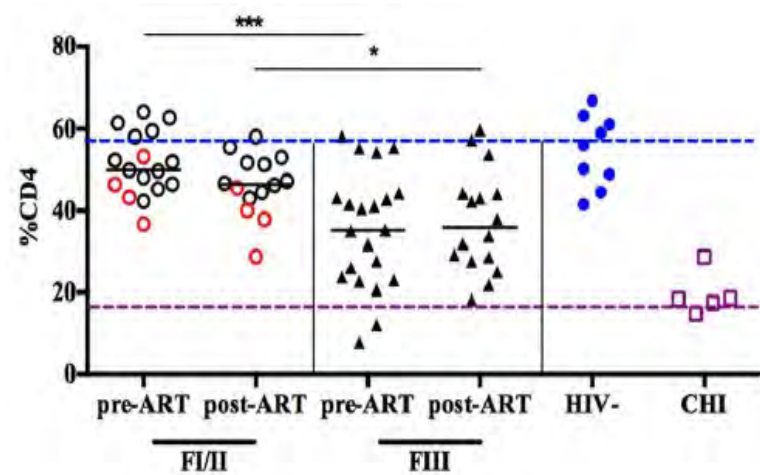
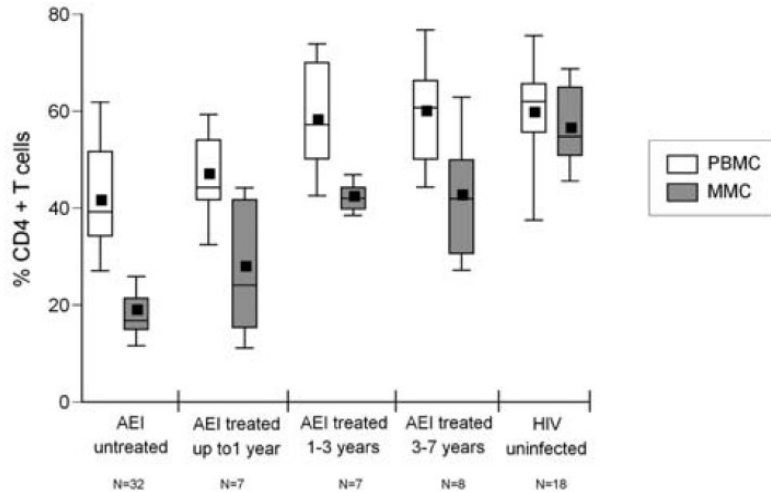
ARN VIH-1 < 20 copies/ml depuis 5 ans en médiane
T CD4+ dans le sang > 500/ μ l

⇒ Biopsies duodénales



La reconstitution T CD4⁺ de la muqueuse intestinale est incomplète sous ARV

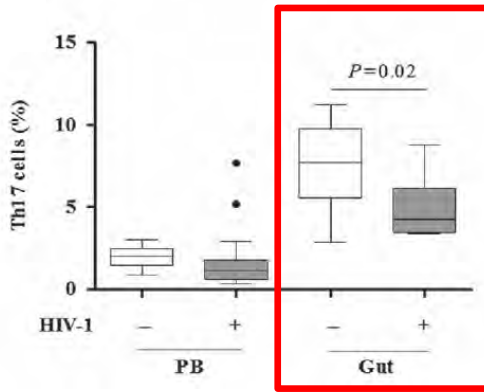
Traitement débuté en primo-infection



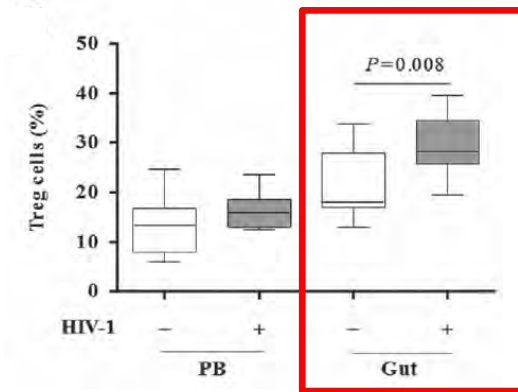
Mehandru *PLoS Med* 2006

Schuetz *PLoS Path* 2014

Déséquilibre persistant de la balance Th17/Treg dans la muqueuse intestinale sous ARV



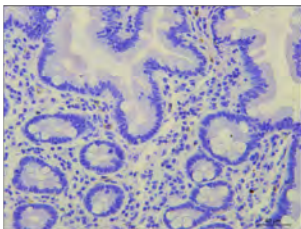
↘ Th17 cells



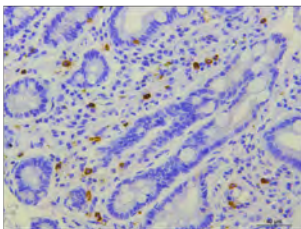
↗ Treg cells

Augmentation des lymphocytes Th1 et CD8⁺ effecteurs mémoires dans la muqueuse intestinale sous ARV

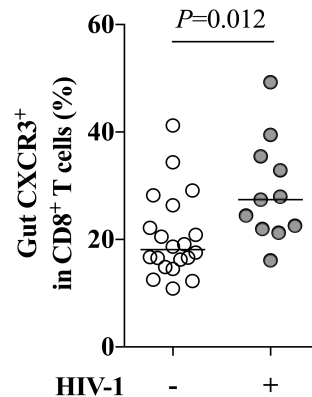
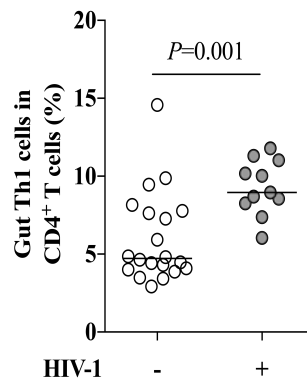
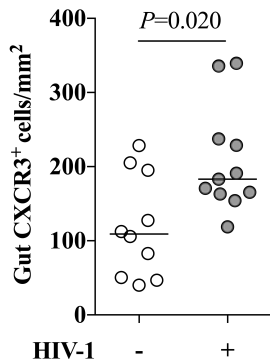
HIV-1-



HIV-1+



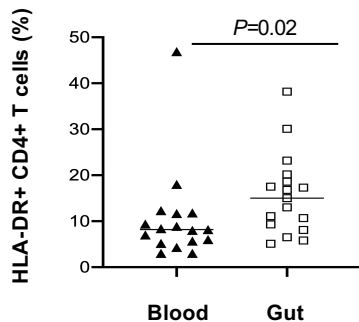
CXCR3⁺ cells



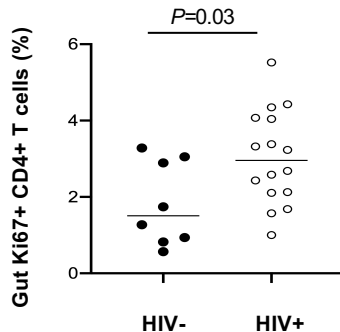
Loiseau *J Inf Dis* 2019

Stimulus inflammatoire lié à la persistance du VIH? au microbiote intestinal?

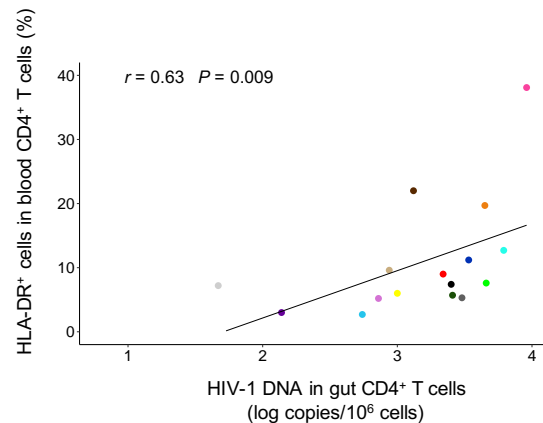
Les lymphocytes T dans la muqueuse intestinale restent anormalement activés sous ARV



Activation



Prolifération



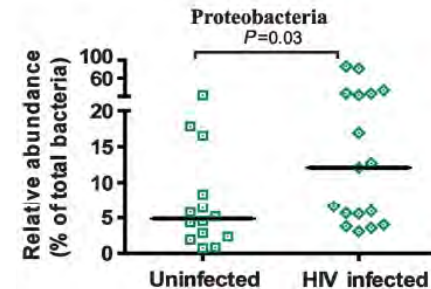
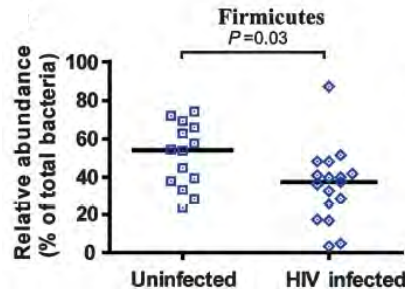
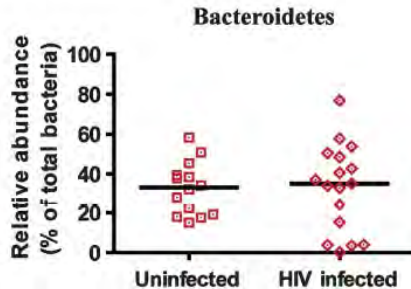
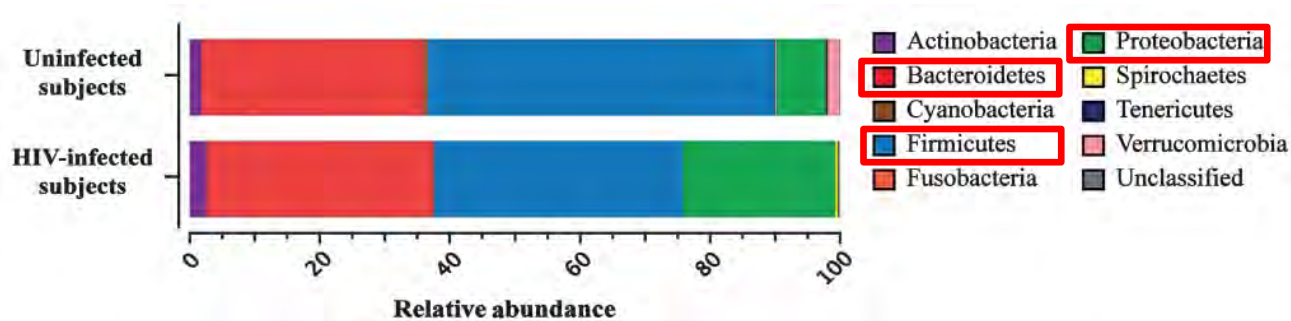
Persistance du VIH ?

Nayrac, non publié

Stimulus inflammatoire lié à la persistance du VIH? au microbiote intestinal?

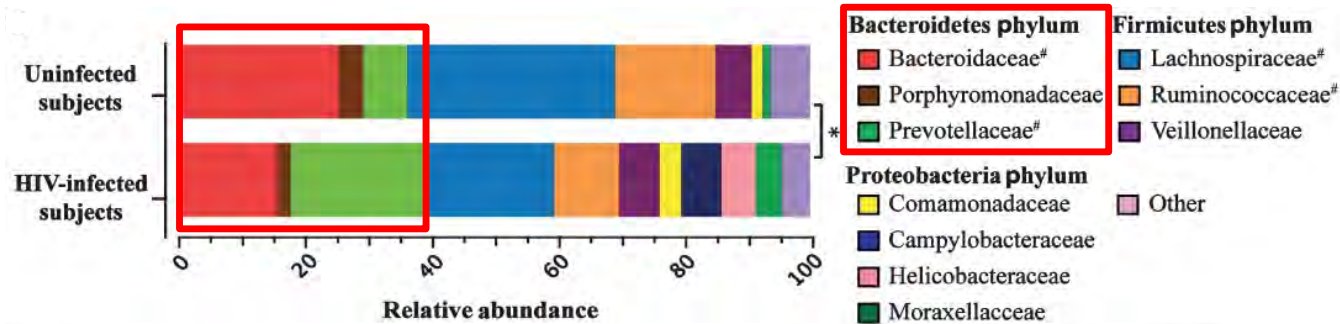
Altérations du microbiote intestinal au cours de l'infection VIH

Phylum

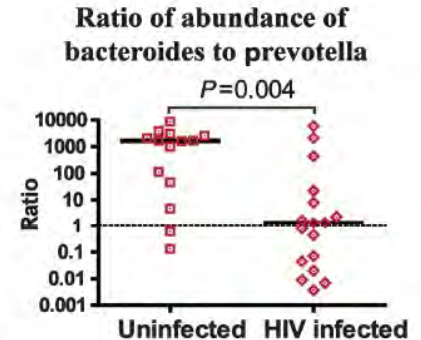
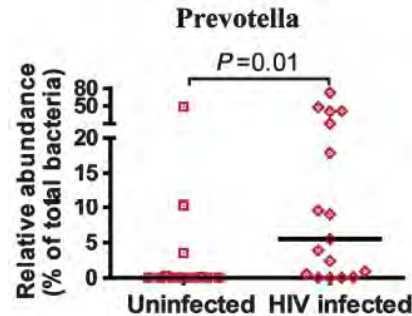
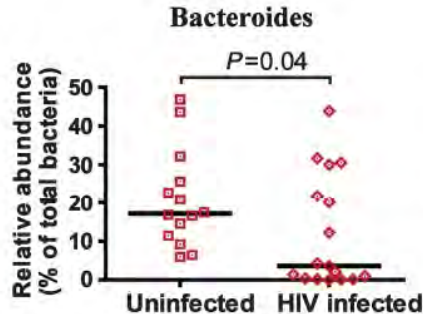


Altérations du microbiote intestinal au cours de l'infection VIH

Familles



Dillon *Mucosal Immunol* 2014

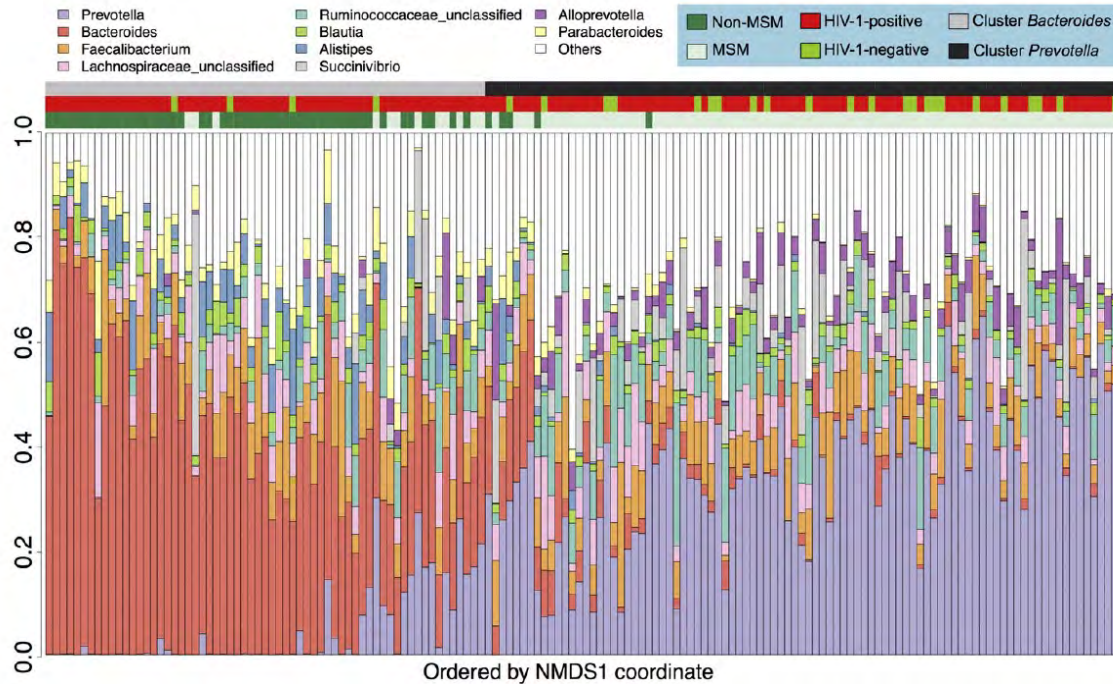


Altérations du microbiote intestinal au cours de l'infection VIH

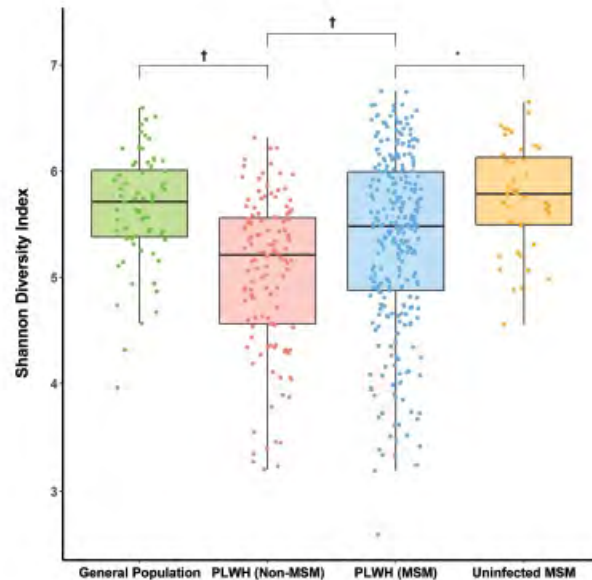
Study (year)	Participants		Sample site(s)	Technology used	Main Findings				
	HIV (ART)	Controls			Diversity	<i>Prevotella</i>	<i>Bacteroides</i>	Proteobacteria	Others
[19] (2015)	28(14)	13	feces	454 pyrosequencing	↓	↑	↓	↓	
[26] (2013)	40 (20)	20	mucosal (sponge)	Illumina sequencing	↓				
[24] (2013)	32 (18)	9	rectal biopsies	Phylochip analysis			↓	↑	Depletion of Clostridia in HIV subjects
[20] (2014)	21 (19)	22	Multiple	454 pyrosequencing	↓	↑	↓		
[21] (2014)	18 (0)	14	colon biopsies	Illumina sequencing		↑	↓	↑	Firmicutes decreased in HIV
[22] (2014)	21(21)	16	feces	454 pyrosequencing				↑	<i>Enterobacteriaceae</i> are correlated with immune activation markers <i>Bacteroides</i> and <i>Rickettsiaceae</i> are decreased in HIV patients
[27] (2015)	31(19)	9	feces	Illumina sequencing	↓			↑	Alpha diversity is a predictor of CD4 T-cells count
[11] (2016)	206	34 MSM	feces	Illumina sequencing					Increase of <i>Prevotella</i> and decrease of <i>Bacteroides</i> among MSM Richness is decreased among HIV
[23] (2016)	67 (32)	16	feces	454 pyrosequencing		↑	↓	↑	<i>Bacteroides</i> and Synergistetes increased in HAART Firmicutes and Proteobacteria decreased
[25] (2016)	32 (18)	27	feces	Illumina sequencing	↓			↑	Bacteria enriched are tolerant to oxygen; Bacteria enriched in controls are strictly anaerobic Depletion of Ruminococcaceae including <i>F. prausnitzii</i>



Altérations du microbiote intestinal au cours du VIH: Facteurs confondants HSH vs. non HSH



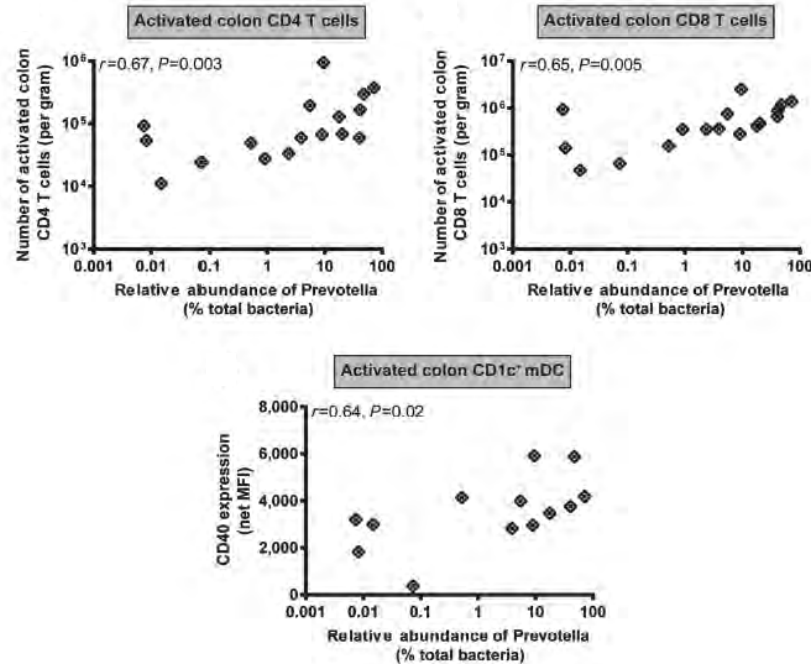
Altérations du microbiote intestinal au cours du VIH: Facteurs confondants HSH vs. non HSH



Gelpi CID 2020

➔ Diversité diminuée du microbiote au cours de l'infection VIH

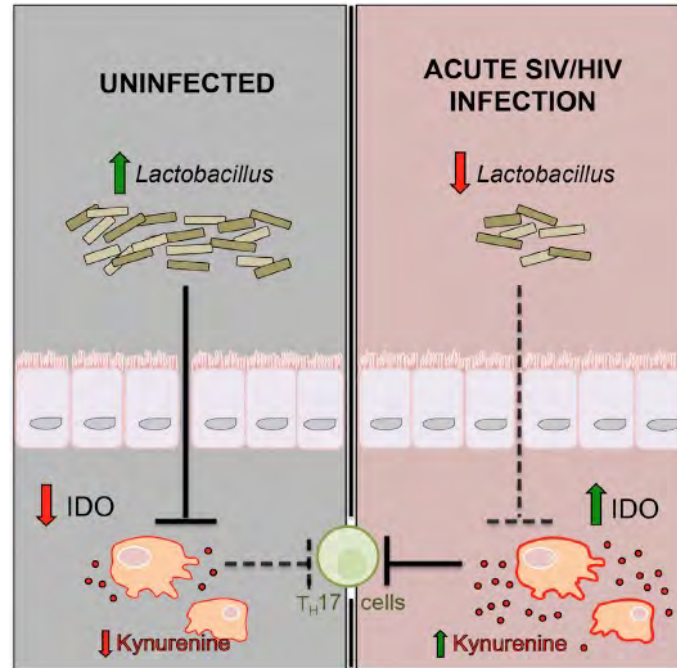
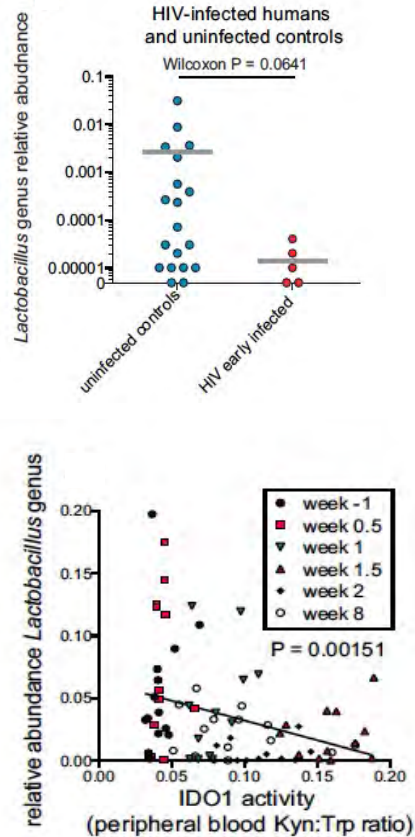
Liens entre microbiote et inflammation muqueuse



Dillon *Mucosal Immunol* 2014

➔ Corrélation entre la fréquence des *Prevotella* et l'activation des lymphocytes T et cellules dendritiques de la muqueuse colique

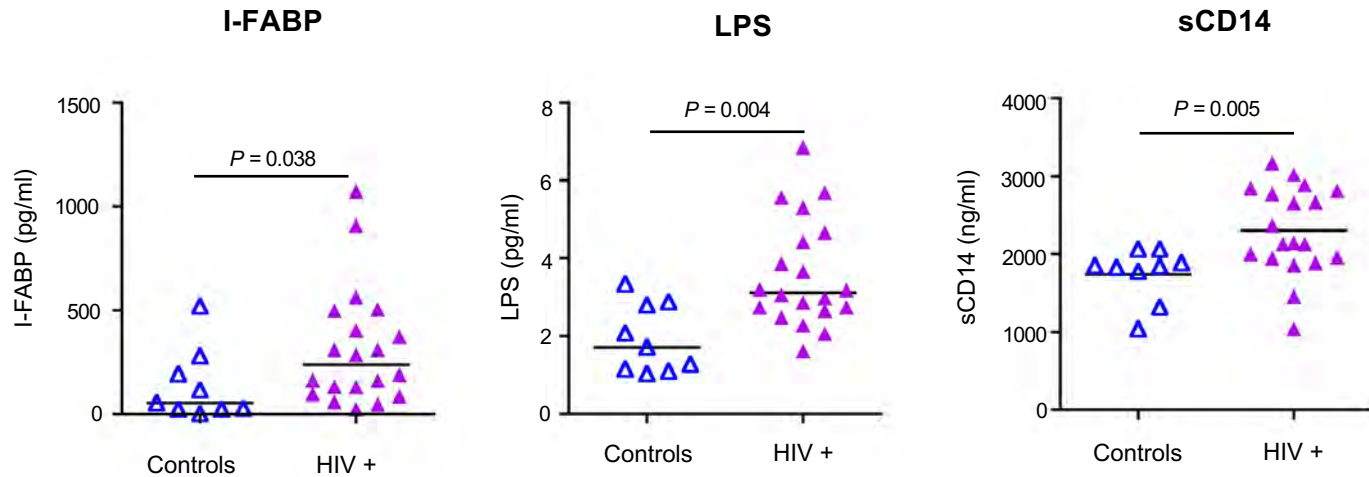
Microbiote, métabolisme du Tryptophane & inflammation



➡ Ratio Th17 /Treg

Translocation microbienne au cours de l'infection VIH

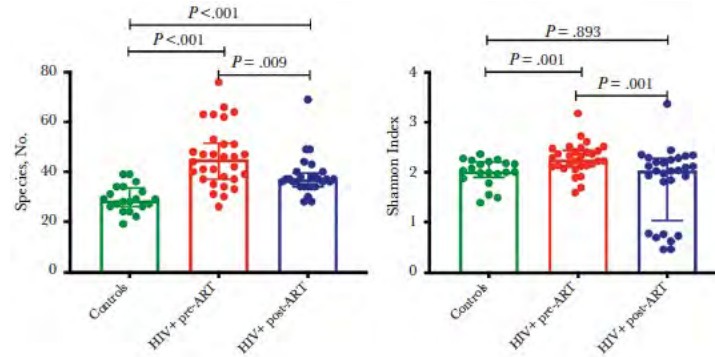
Etude ANRS EP44: CV indétectable, CD4>500 sous ART initié au stade chronique



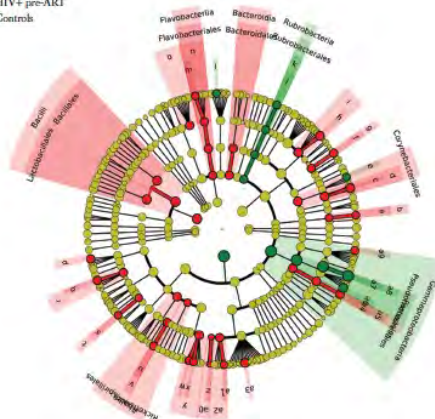
Mavigner *J Clin Invest* 2012

⇒ **Persistance d'une translocation microbienne sous ART**

Analyse du microbiote transloqué dans le sang

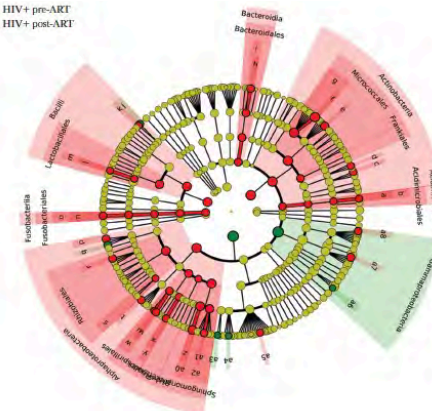


■ HIV+ pre-ART
■ Controls



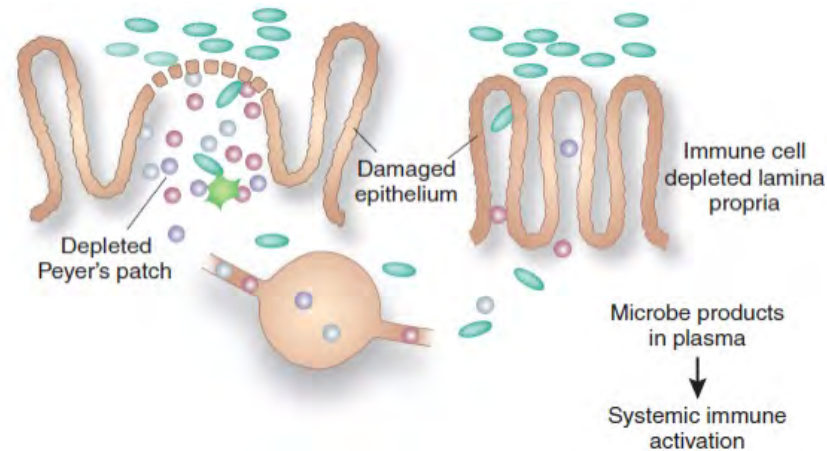
- a: Unknown
- b: Unknown
- c: Corynebacterium/
- d: Gorynebacteriaceae
- e: Williamsia
- f: Bifidobacterium
- g: Dermabacteriaceae
- h: Clostridia
- i: Microbacteriaceae
- j: Bacteroidia
- k: Rubrobacteriaceae
- l: Spirochaeta
- m: Flavobacterium
- n: Flavobacteriaceae
- o: Chitinophagaceae
- p: Brevitardimonia
- q: Bradyrhizobium
- r: Bradyrhizobiaceae
- s: Unknown
- t: Unknown
- u: Unknown
- v: Unknown
- w: Neosporangium
- x: Sporangium
- y: Sporangiomonadaceae
- z: Multiaffiliation
- a1: Acidigeneraceae
- a2: Burkholderiaceae
- a3: Multiaffiliation
- a4: Hamphelia
- a5: Pasteurellaceae
- a6: Acinetobacter
- a7: Pasteurella
- a8: Pseudomonadaceae
- a9: Flavobacterium

■ HIV+ pre-ART
■ HIV+ post-ART



- a: Unknown
- b: Unknown
- c: Lactonella
- d: Rhodococcus
- e: Clostridia
- f: Acidobacteria
- g: Micrococcales
- h: Alphaproteobacteria
- i: Prevotellaceae
- j: Bacillus
- k: Oceanobacterium
- l: Multiaffiliation
- m: Multiaffiliation
- n: Leptotrichiaceae
- o: Brevitardimonia
- p: Unknown
- q: Bradyrhizobium
- r: Xanthobacteriaceae
- s: Acidobacteria
- t: Roseomonas
- u: Unknown
- v: Acetobacteriaceae
- w: Unknown
- x: Unknown
- y: Multiaffiliation
- a1: Sphingobium
- a2: Sphingomonadaceae
- a3: Acidobacteria
- a4: Roseomonas
- a5: Rhizobium
- a6: Escherichia/Shigella
- a7: Psychrobacter
- a8: Flavobacterium

Translocation microbienne et maladies métaboliques



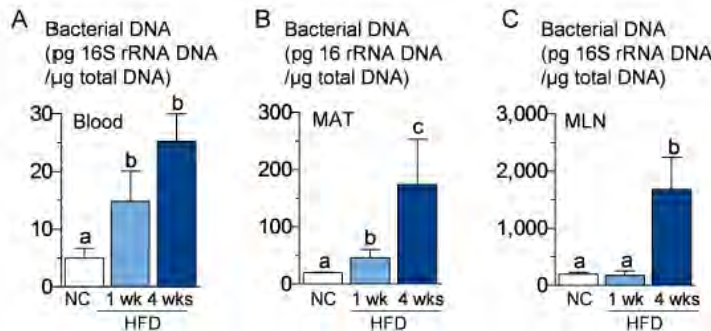
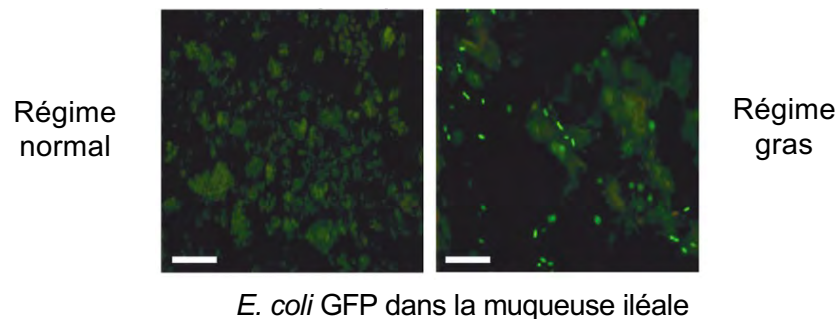
Haynes *Nat Med* 2006

=> Dépassement des capacités de phagocytose des produits microbiens par les macrophages intestinaux

↗ produits microbiens dans le sang et les tissus => inflammation

↗ activation des monocytes via l'interaction du LPS sur TLR4/CD14

Translocation microbienne et maladies métaboliques

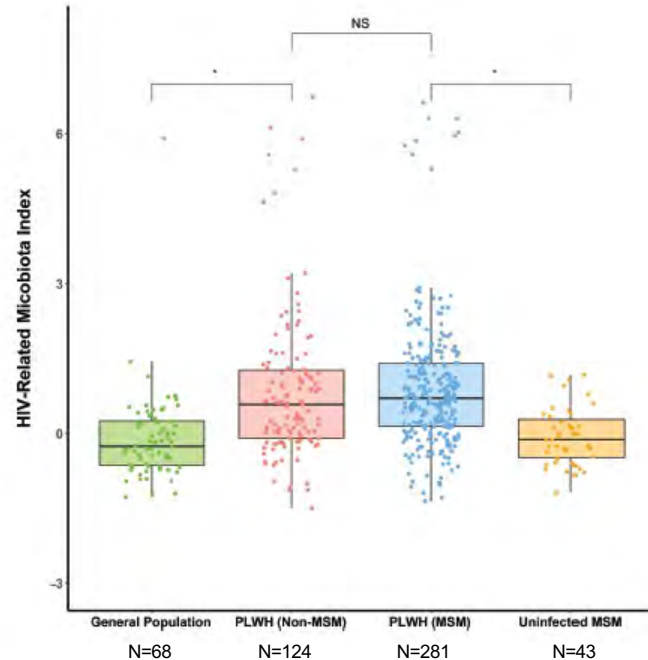
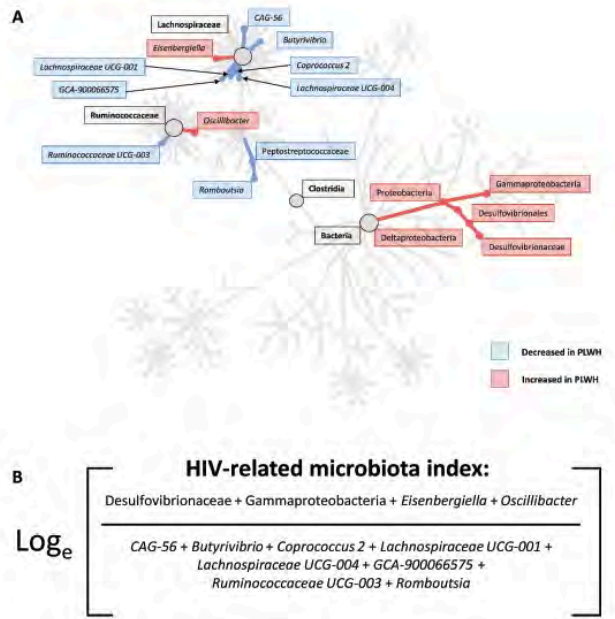


Amar *EMBO Mol Med* 2011

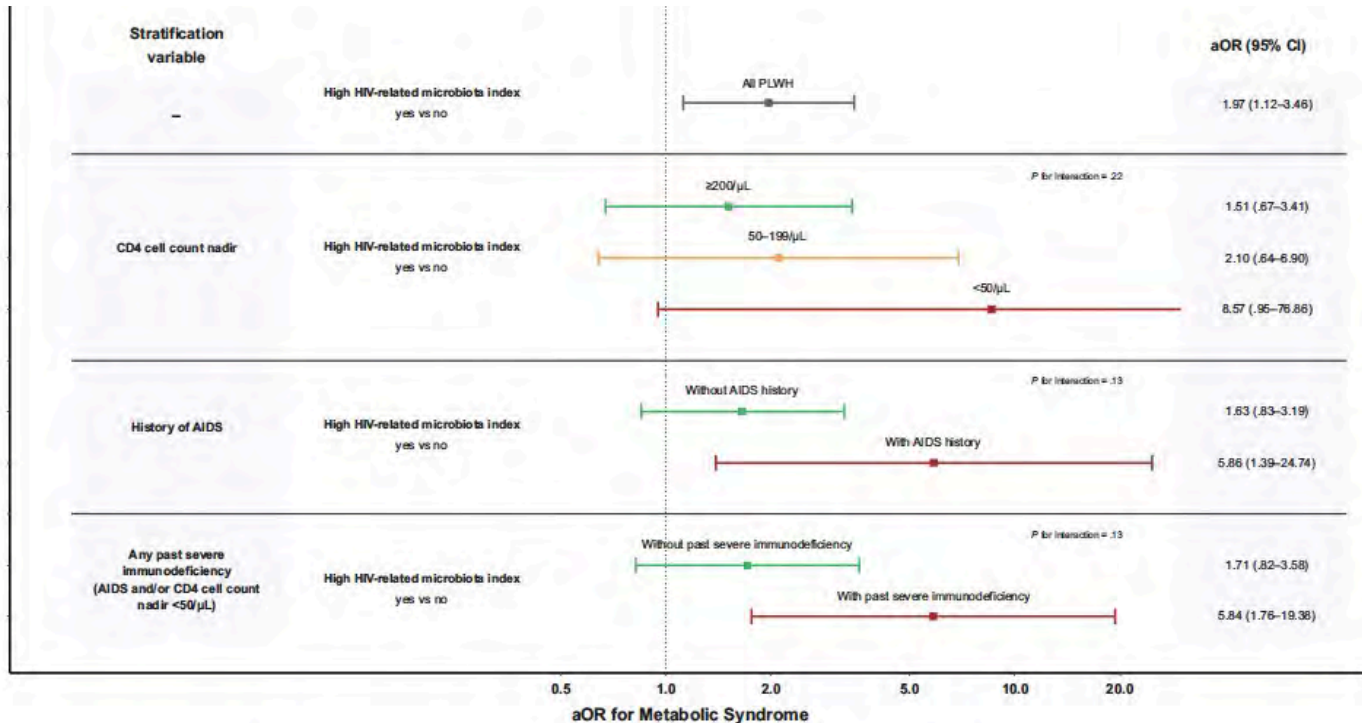
- Présence d'ADN bactérien dans le sang, tissu adipeux et ganglions mésentériques
- Translocation bactérienne associée au développement du diabète de type 2

Translocation microbienne et maladies métaboliques

Impact of Human Immunodeficiency Virus–Related Gut Microbiota Alterations on Metabolic Comorbid Conditions



Translocation microbienne et maladies métaboliques



Gelpi CID 2020

Figure 4. Association of high human immunodeficiency virus (HIV)-related microbiota index (highest quartile) with metabolic syndrome before and after stratification according to CD4 cell count nadir, history of AIDS and any past severe immunodeficiency (AIDS and/or CD4 cell count nadir <50/μL). Confounders included in the base model were age, sex, body mass index, smoking, origin, men who have sex with men (MSM) status, and physical activity. Abbreviations: aOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval.

Interventions thérapeutiques sur le microbiote

→ Prébiotiques:

Nutriments non digérés (ex: oligosaccharides) favorisant la croissance de certaines bactéries => modification du microbiote

→ Probiotiques:

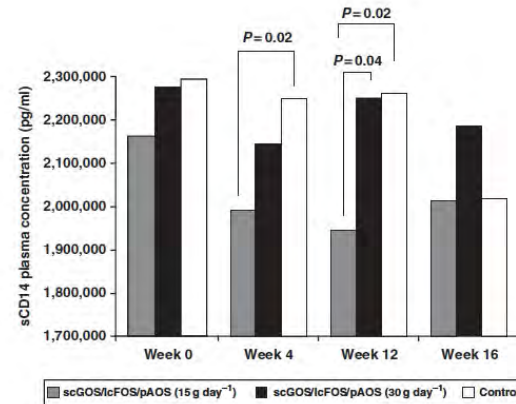
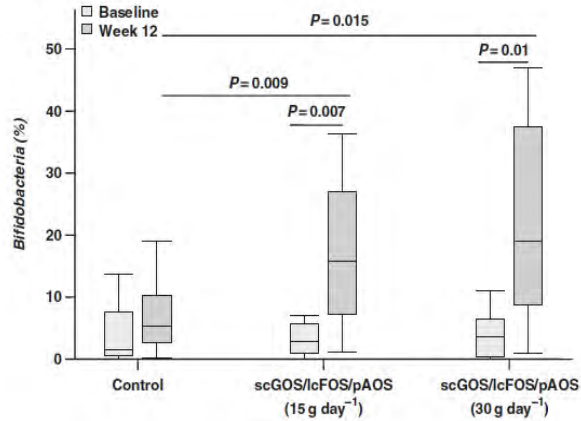
Apport d'espèces choisies de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*...

→ Transplantation de microbiote fécal:

Remplacement à visée thérapeutique du microbiote dysbiotique par un microbiote « équilibré » de donneur

Interventions thérapeutiques sur le microbiote

Prébiotiques oligosaccharidiques



Interventions thérapeutiques sur le microbiote

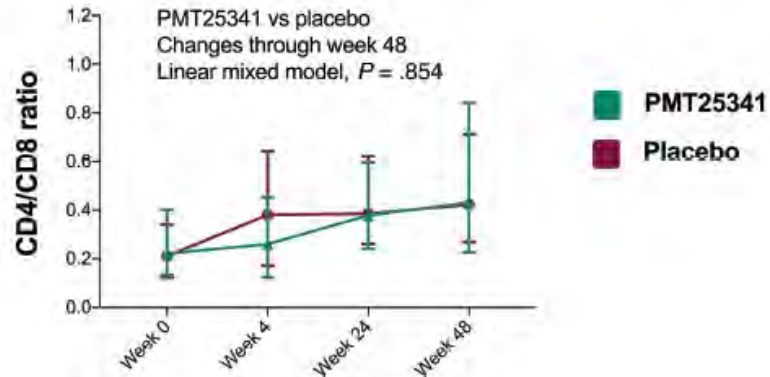
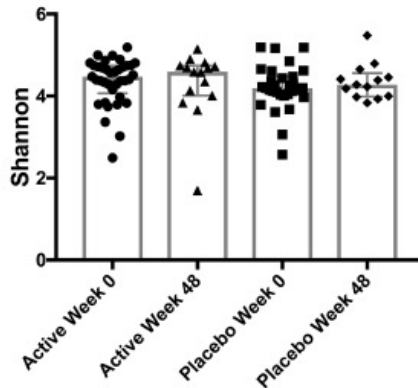
Symbiotiques: prébiotiques + probiotiques

Effects of Immunonutrition in Advanced Human Immunodeficiency Virus Disease: A Randomized Placebo-controlled Clinical Trial (Promaltia Study)

Patients avec $CD4 < 350/mm^3$

Essai randomisé vs. placebo (n=40/bras)

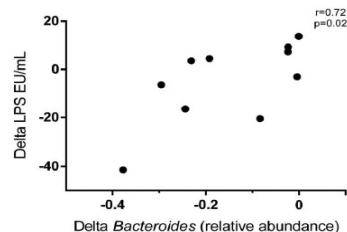
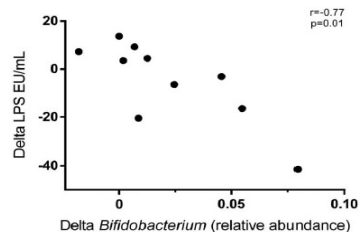
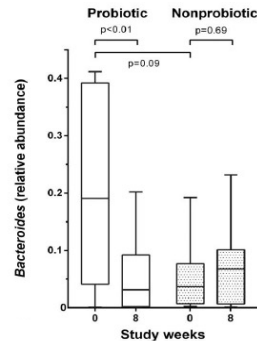
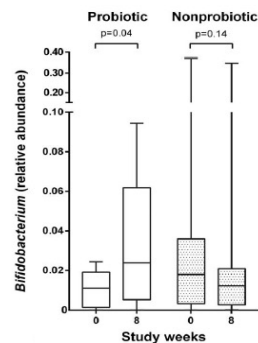
Intervention : prébiotiques + probiotiques, acides gras omega 3-6, acides aminés



Interventions thérapeutiques sur le microbiote

Probiotiques

→ Etude randomisée en double aveugle chez 32 patients sous ARV



Interventions thérapeutiques sur le microbiote

Effect of Probiotic Supplementation on CD4 Cell Count in HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-analysis

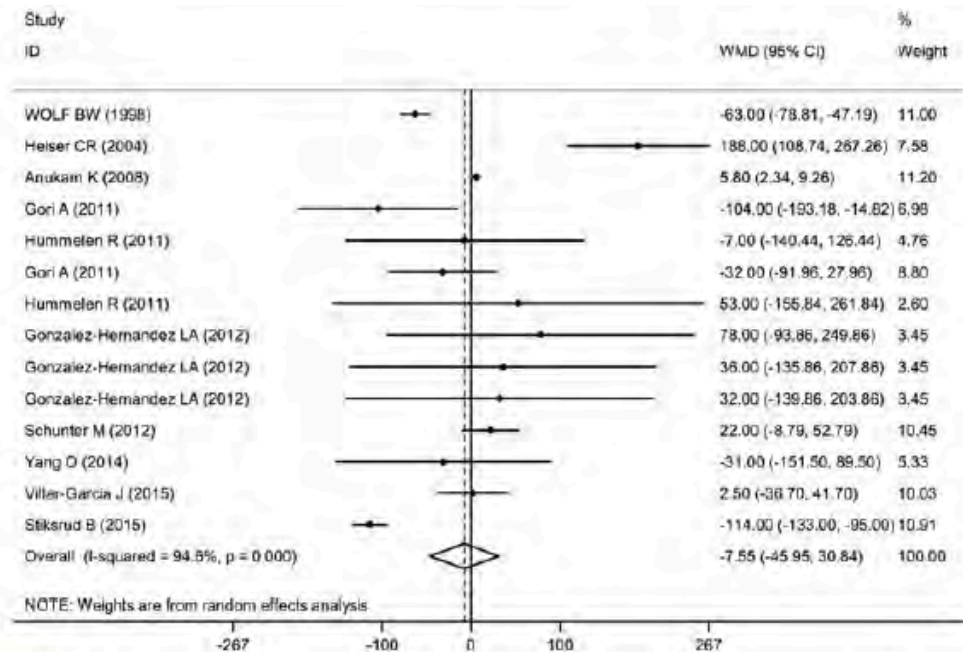


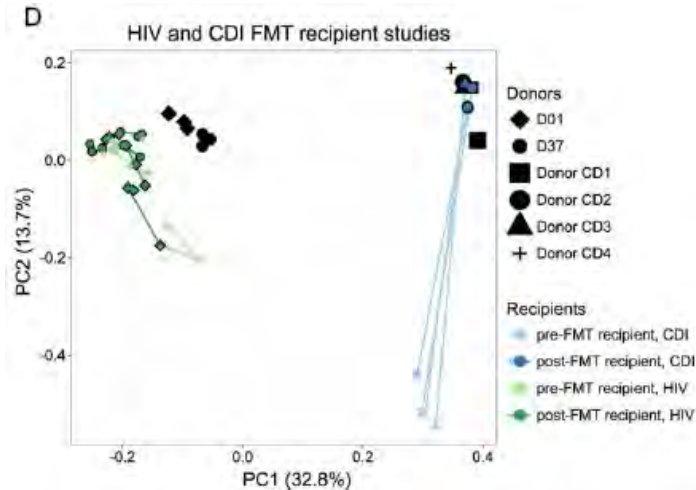
Figure 2. Pooled effect size of probiotic/prebiotic/synbiotic supplementation on CD4 cell counts (cell/ μ L).

Interventions thérapeutiques sur le microbiote

Transplantation de microbiote fecal

Limited engraftment of donor microbiome via one-time fecal microbial transplantation in treated HIV-infected individuals

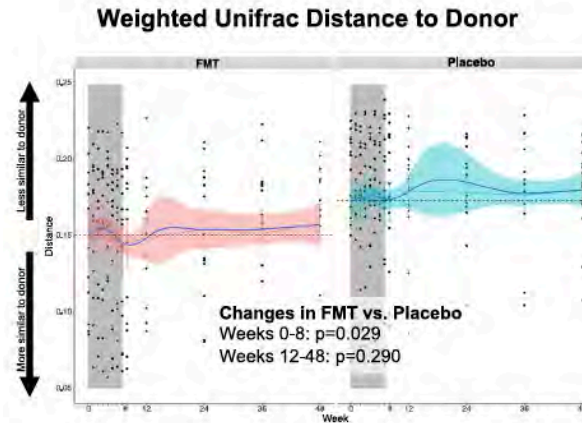
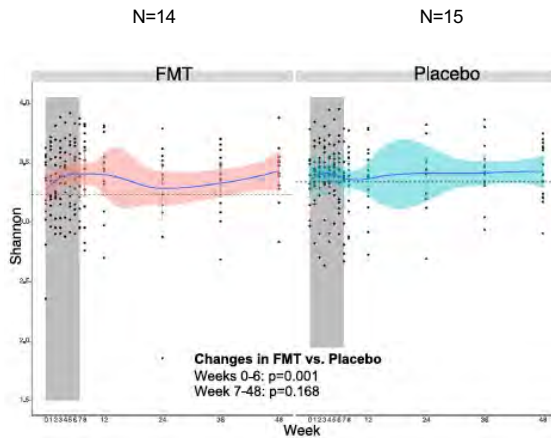
Ivan Vujkovic-Cvijin, Rachel L. Rutishauser, Montha Pao, Peter W. Hunt, Susan V. Lynch, Joseph M. McCune & Ma Somsouk



Interventions thérapeutiques sur le microbiote

Transplantation de microbiote fecal

Fecal microbiota transplantation in HIV: A pilot placebo-controlled study



Serrano-Villar Nat Comm 2019

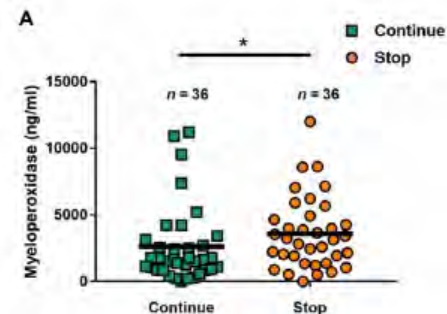
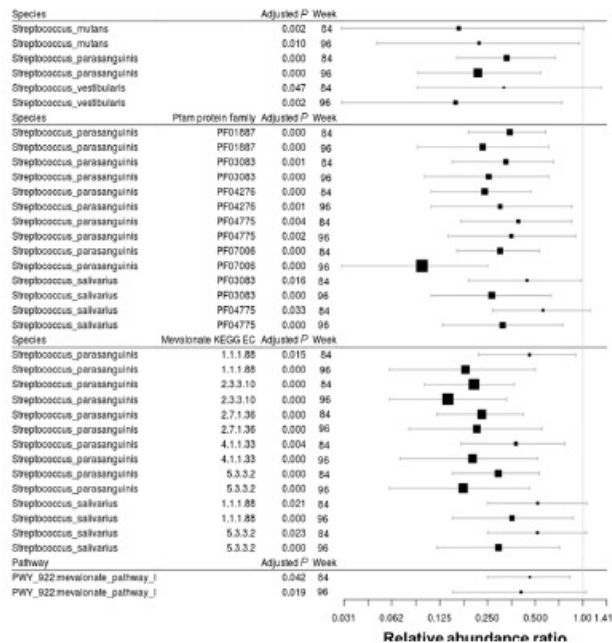
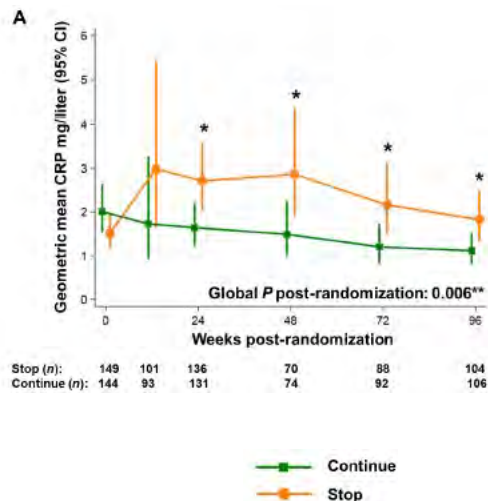
⇒ Effet modeste et transitoire, dépendant du donneur, plus important si ATB reçus en pré-TMF

⇒ Pas d'effet sur CD4, ratio CD4/CD8, activation LT et marqueurs inflammatoires sauf IFABP

Interventions thérapeutiques sur le microbiote

Cotrimoxazole reduces systemic inflammation in HIV infection by altering the gut microbiome and immune activation

ARROW study: enfants VIH+, Ouganda/Zimbabwe
ART + TMP/SMX pendant 96 sem
Randomisation stop (n=382) ou poursuite TMP/SMX (n=386)



Conclusions

➤ Défaut de reconstitution des T CD4+ dans la muqueuse intestinale sous ARV

Réplication virale résiduelle? Inflammation muqueuse liée au microbiote?

Défaut de recrutement lymphocytaire via CCR9-CCL25 et CCR6-CCL20

=> Déséquilibre persistant ↘ Th17 ↗ Treg

➤ Dysbiose intestinale au cours de l'infection VIH

↘ diversité du microbiote

↘ Bacteroides ↗ Prevotella

↘ Firmicutes

↗ Proteobacteria

⇒ Liens avec l'inflammation muqueuse et systémique

Conclusions

- **Translocation microbienne et maladies métaboliques**
 - « Microbiote » sanguin et tissulaire transloqué
 - => Lien avec le développement de troubles métaboliques**

- **Perspectives thérapeutiques**
 - Prébiotiques?
 - Probiotiques? Lesquels?
 - Transplantation de microbiote fécal?

Etude ANRS EP61 GALT

➤ **Prélèvements étagés** : n=42 patients VIH+ sous ARV CV <50 copies/ml et n=42 témoins

Gastroscopie => **biopsies duodénales**

et/ou coloscopie => **biopsies iléales**

=> **biopsies coliques**

⇒ **Persistance du VIH-1 intestin vs. sang :**

- **Réservoir viral** : ADN et ARN VIH résiduel, provirus intacts
- Complexité des quasi-espèces virales et compartimentation intestin/sang

⇒ **Immunologie muqueuse et systémique:**

- **Inflammation muqueuse et systémique, activation et épuisement lymphocytaire**
- **Activité IDO-1 et métabolisme Trp/Kyn**
- **Microbiote tissulaire étagé et sanguin transloqué**



Remerciements

Institut Toulousain des Maladies Infectieuses et Inflammatoires (Infinity)

Equipe «Infections virales: persistance, réponse de l'hôte et physiopathologie» J. Izopet

C. Vellas, M. Requena, N. Collercandy, M. Nayrac, M. Cazabat, P. Delobel

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Toulouse

P. Delobel, G. Martin-Blondel

Pôle digestif, CHU de Toulouse

L. Alric, K. Barange, B. Suc, N. Carrere

