

Activation immunitaire au cours de l'infection

VIH:

Quels patients? Quelles causes? Quels marqueurs?

Quel impact clinique?

Pierre DELOBEL

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales

& INSERM UMR1043

CHU de Toulouse

anRS

Agence nationale de recherches
sur le sida et les hépatites virales
| Agence autonome de l'Inserm |



Activation immunitaire au cours de l'infection VIH

Quels patients?

❑ Patients **virémiques** ⇒ *traitement ARV !*

❑ Rebond de virémie à l'arrêt des ARV ⇒ « orage inflammatoire »

↳ association à la survenue d'évènements cardio-vasculaires (SMART)

❑ Patients **avirémiques**:

• Patients ayant une CV « indétectable » sous ARV:

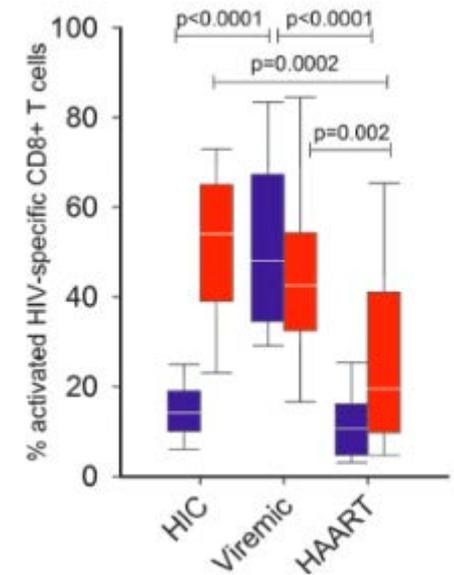
Hétérogénéité du niveau d'activation résiduelle

et des mécanismes impliqués

• Patients « HIV controllers »:

Fréquence élevée de T CD8⁺ HLA-DR⁺

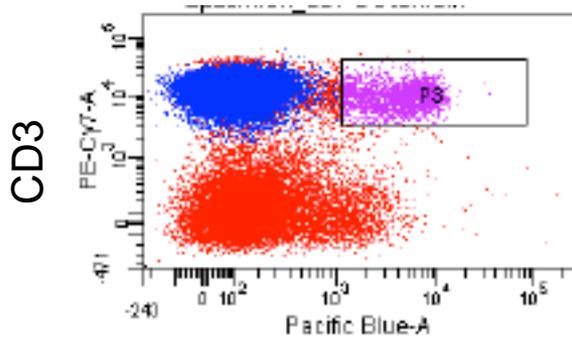
■ CD38
■ HLA-DR



Différents phénotypes parmi les patients ayant une CV « indétectable » sous ARV

Patient VIH+ traitement précoce

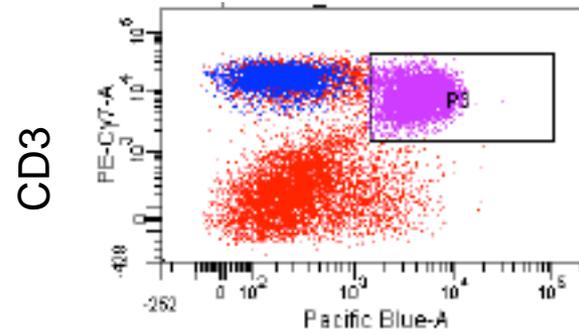
Profil « normal »



T CD8⁺
10 %

Patient VIH+ traitement tardif

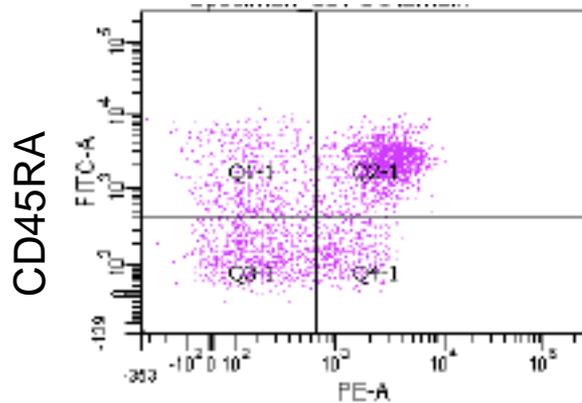
Profil « activation T chronique »



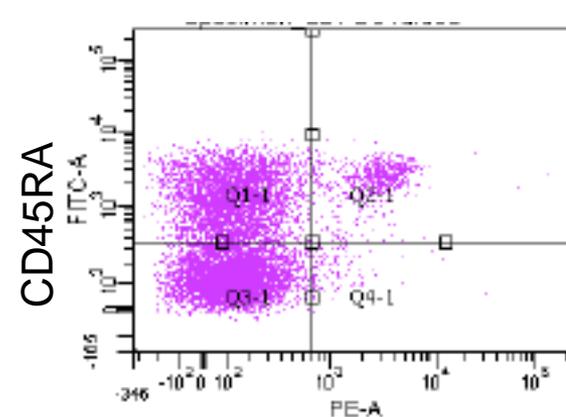
T CD8⁺
48 %

CD8

CD8



T _{EMRA} 16 %	T _N 51 %
T _{EM} 22 %	T _{CM} 11 %



T _{EMRA} 39 %	T _N 6 %
T _{EM} 54 %	T _{CM} 1 %

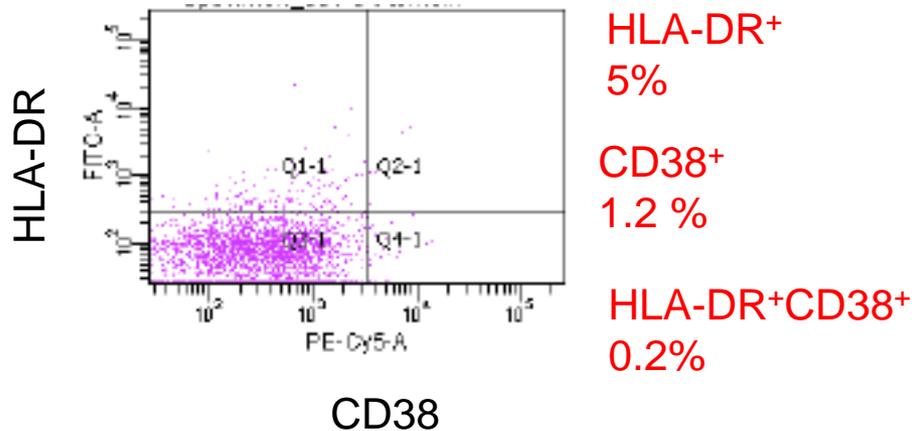
CCR7

CCR7

Différents phénotypes parmi les patients ayant une CV « indétectable » sous ARV

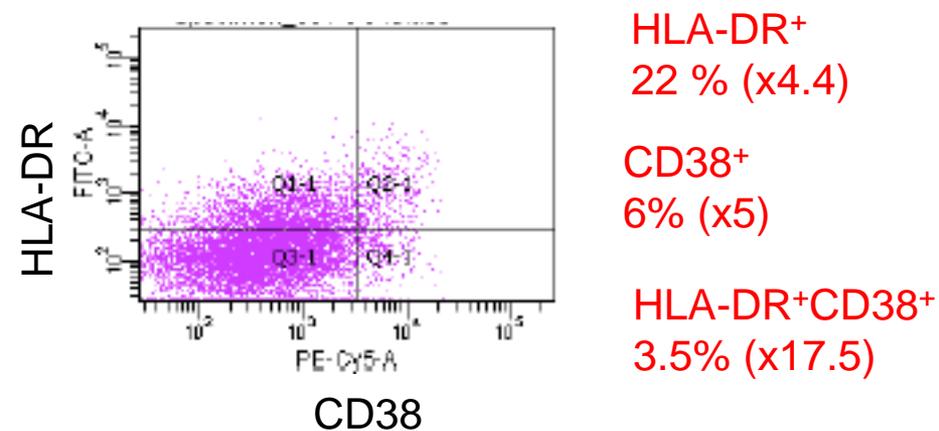
Patient VIH+ traitement précoce

Profil « normal »



Patient VIH+ traitement tardif

Profil « activation T chronique »

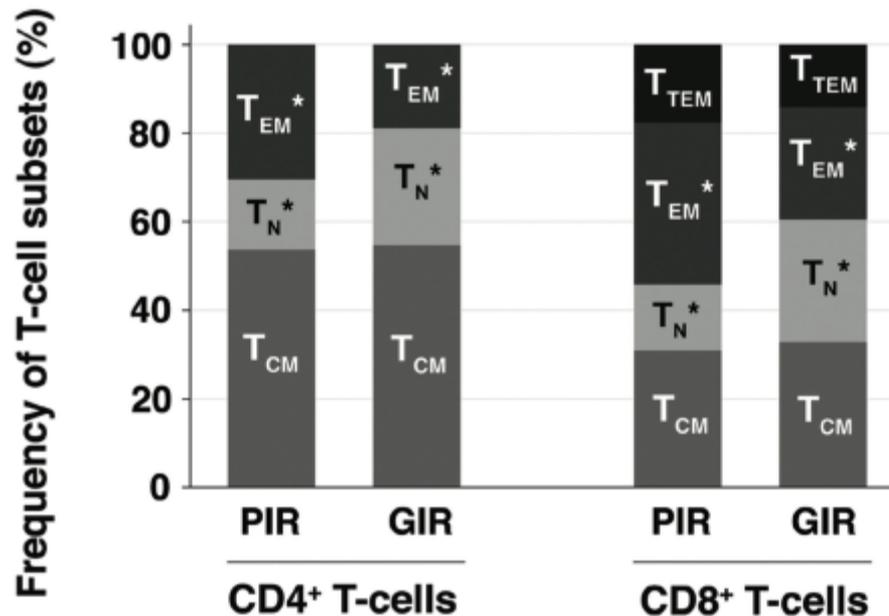


↘ ratio CD4:CD8

↗ T CD8⁺ HLA-DR⁺ CD38⁺

Différents phénotypes parmi les patients ayant une CV « indétectable » sous ARV

- Bons répondeurs immunologiques: gain > 500 CD4/mm³
- Mauvais répondeurs immunologiques: gain < 200 CD4/mm³

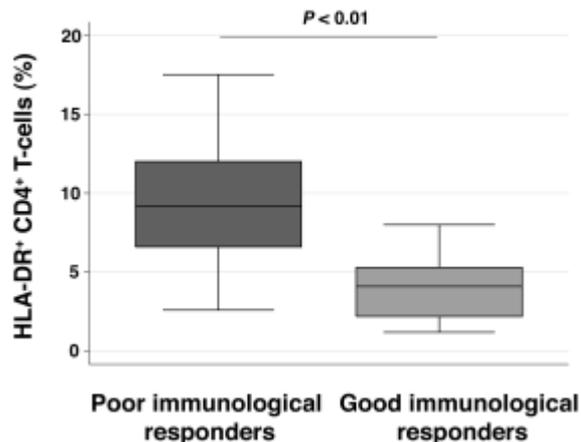


Delobel J Virol 2006

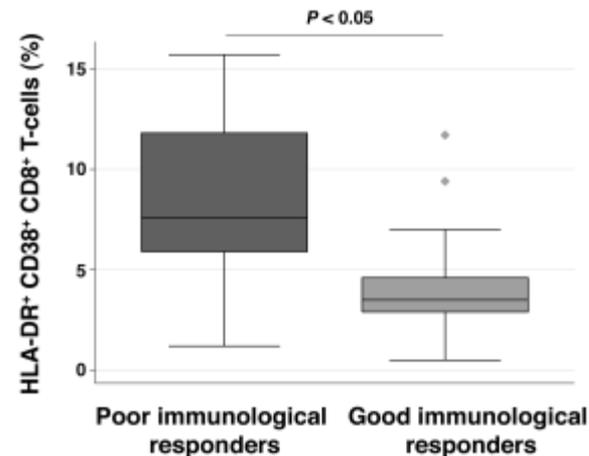
⇒ **Expansion des populations effectrices mémoires activées chez les mauvais répondeurs immunologiques**

Différents phénotypes parmi les patients ayant une CV « indétectable » sous ARV

⇒ Persistance de lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ activés sous ARV notamment chez les mauvais répondeurs immunologiques



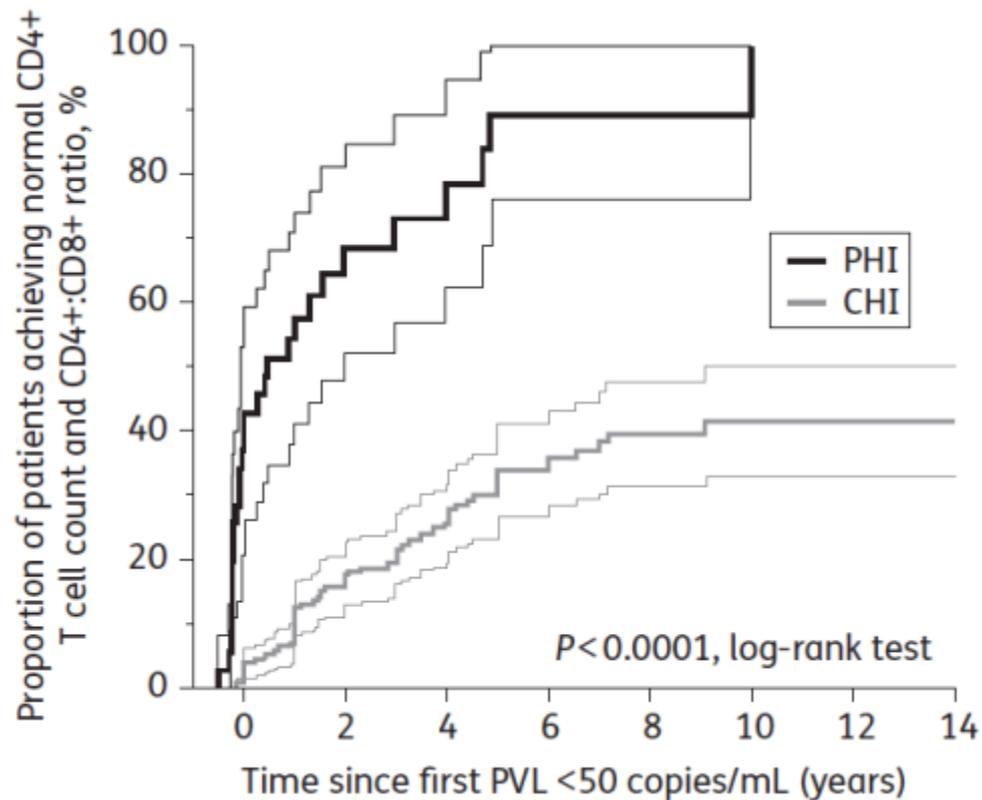
T CD4⁺ HLA-DR⁺



T CD8⁺ HLA-DR⁺ CD38⁺

Différents phénotypes parmi les patients ayant une CV « indétectable » sous ARV

CD4 >500/mm³
et CD4:CD8 >1



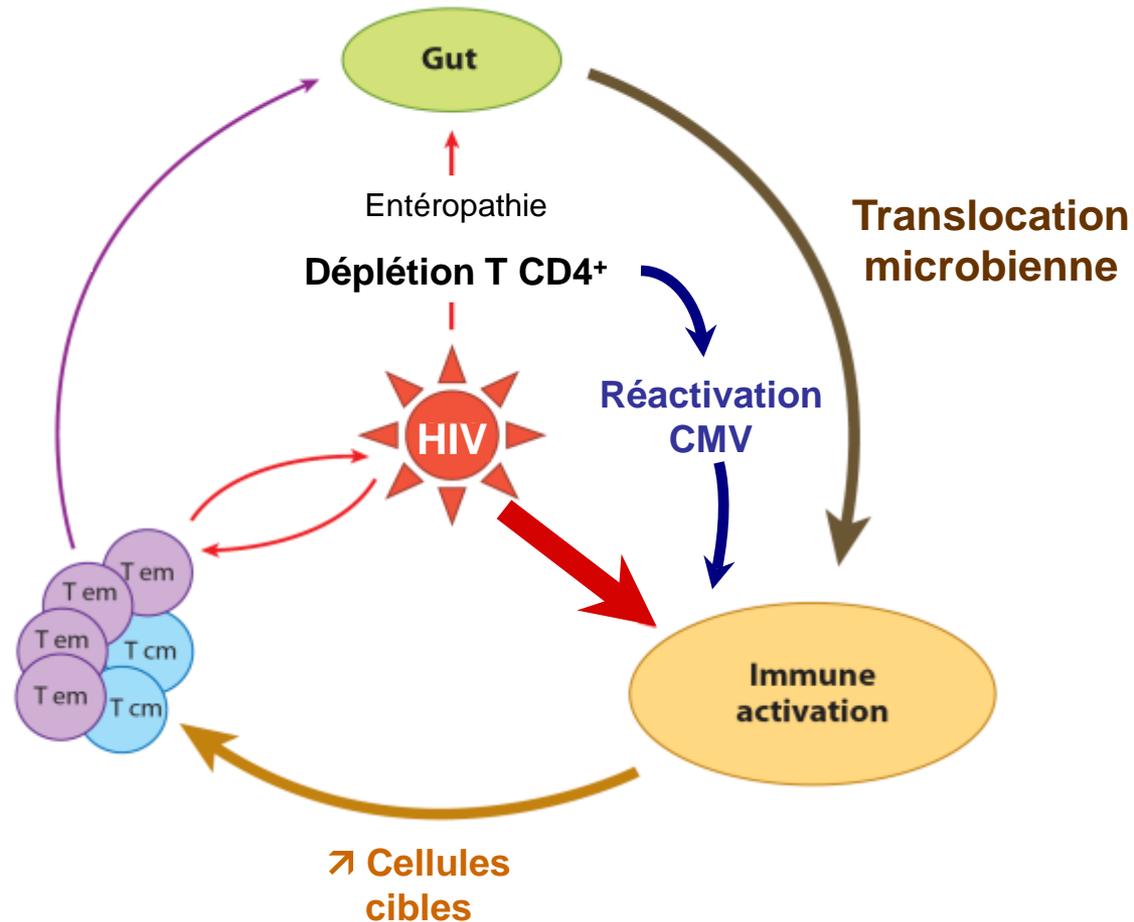
Traitement initié en
Primo-Infektion

Traitement initié en
phase chronique

⇒ Intérêt d'un traitement précoce, idéalement en primo-infection

Activation immunitaire au cours de l'infection VIH

Quelles causes?



Activation immunitaire sous ARV: rôle direct du VIH?

↳ **Production de protéines virales solubles/virions dans le micro-environnement d' une cellule infectée:**

gp120 }
Tat } ⇒ activation/apoptose de cellules non-infectées
Nef }

ARN VIH ⇒ production d' IFN α par les pDCs via TLR7

Ag viraux ⇒ présentation par APC ⇒ réponses B et T anti-VIH

Production de protéines virales par les cellules infectées sous traitement ARV « efficace »

Persistence of HIV-1 structural proteins and glycoproteins in lymph nodes of patients under highly active antiretroviral therapy

Mikulas Popovic^{*†}, Klara Tenner-Racz[‡], Colleen Pelsler^{*}, Hans-Jurgen Stellbrink[§], Jan van Lunzen[§], George Lewis^{*}, Vaniambadi S. Kalyanaraman[¶], Robert C. Gallo^{*†}, and Paul Racz[‡]

^{*}Institute of Human Virology, University of Maryland Biotechnology Institute, University of Maryland, Baltimore, MD 21201; [†]Bernhard-Nocht Institute for Tropical Diseases, 2000 Hamburg 4, Germany; [‡]University Hospital Eppendorf, D-20246 Hamburg, Germany; and [§]Advanced BioScience Laboratories, Kensington, MD 20895

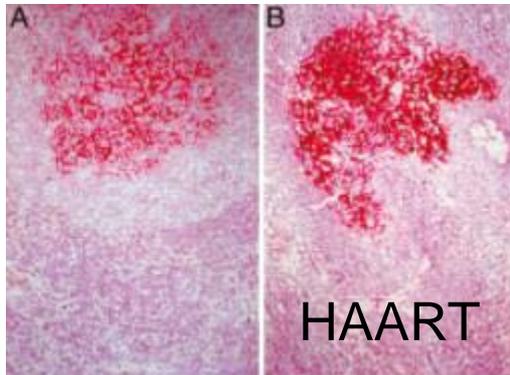
PNAS | October 11, 2005 | vol. 102 | no. 41 | 14807–14812

HIV-1 Envelope Protein gp120 Is Present at High Concentrations in Secondary Lymphoid Organs of Individuals with Chronic HIV-1 Infection

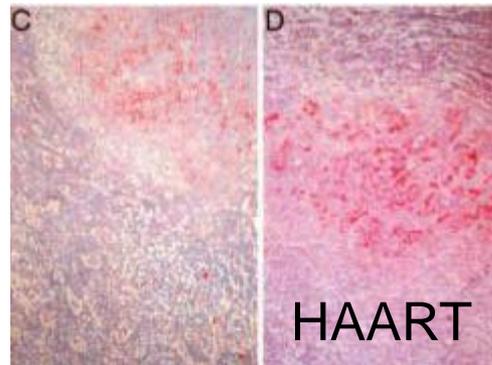
Michael Santosuosso,¹ Elda Righi,^{1,2} Victoria Lindstrom,¹ Pierre R. Leblanc,¹ and Mark C. Poznansky¹

The Journal of Infectious Diseases 2009;200:1050–3

p24



p17



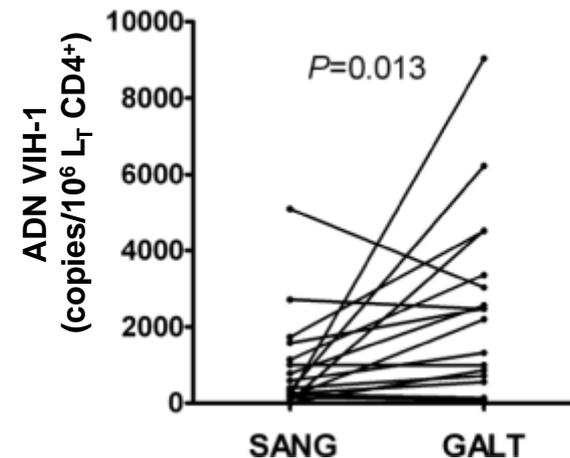
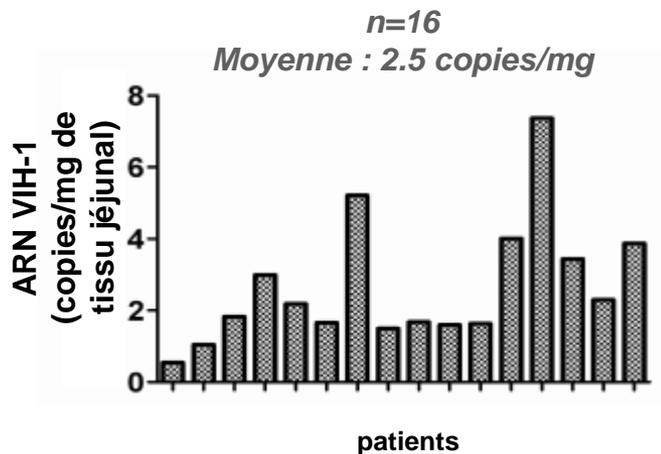
gp120



Persistance virale au niveau de la muqueuse intestinale

⇒ Etude ANRS EP44:

20 patients sous ARV avec CV < 50 copies depuis > 5 ans, T CD4⁺ 668/mm³



- ↪ **Persistance d'ARN VIH chez tous les patients mais niveau faible**
- ↪ **ADN VIH 6x plus important dans les T CD4⁺ du jejunum vs sang**

Virémie résiduelle chez les patients avec une charge virale « indétectable »

➤ **Virions relargués à partir des réservoirs?**

⇒ Activation de cellules hébergeant des provirus latents

↳ Production virale sporadique

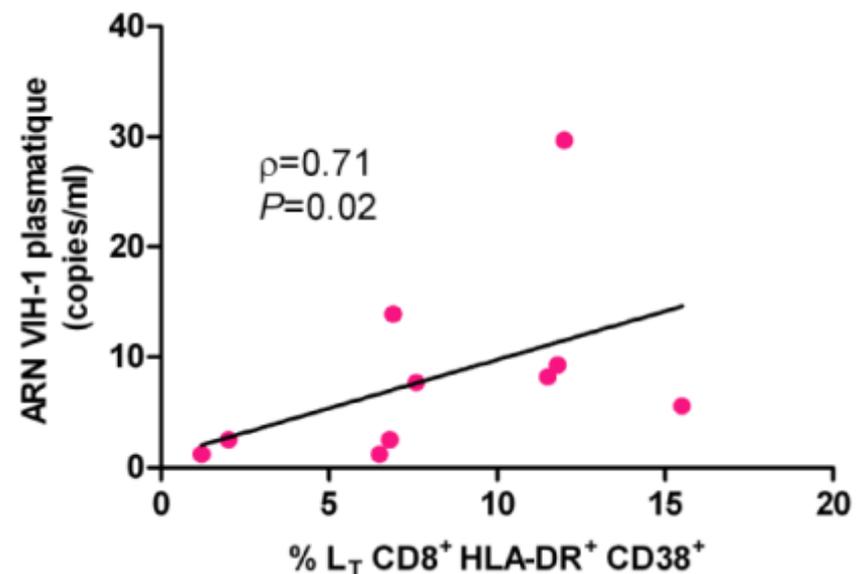
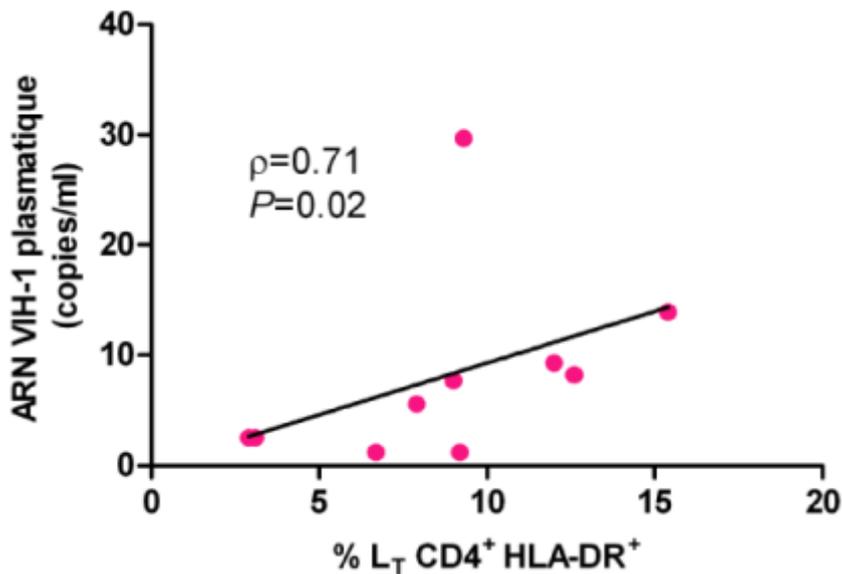
➤ **Réplication résiduelle active sous traitement?**

⇒ Sanctuaires pharmacologiques

↳ Cycles complets de réplication virale résiduelle?

Corrélation entre virémie résiduelle et activation des L_T CD4⁺ et CD8⁺

- ❑ Niveau de virémie résiduelle : mauvais > bons répondeurs immunologiques
- ❑ Niveau de virémie résiduelle corrélé à l'activation des L_TCD4⁺ et CD8⁺ chez mauvais répondeurs immunologiques



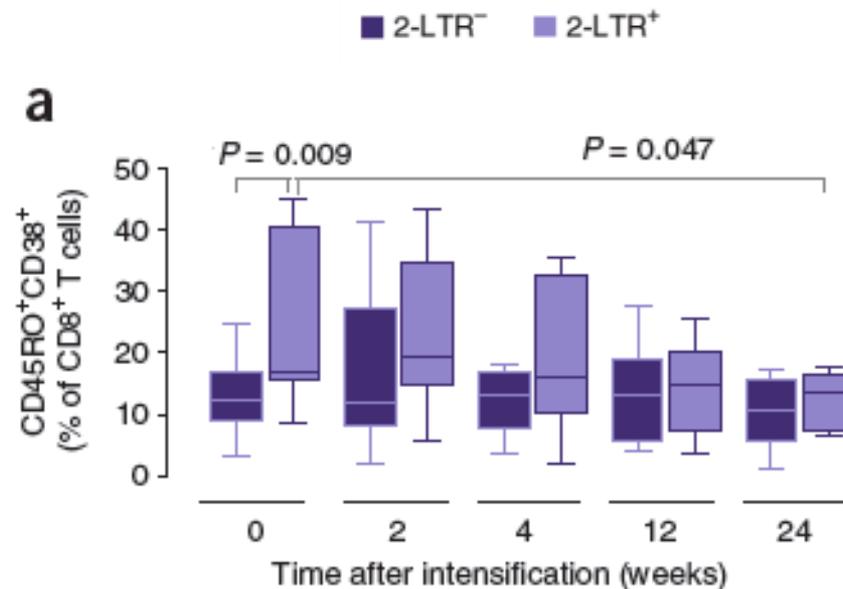
Cause ou conséquence?

Intensification thérapeutique et réduction de l'activation lymphocytaire T

HIV-1 replication and immune dynamics are affected by raltegravir intensification of HAART-suppressed subjects

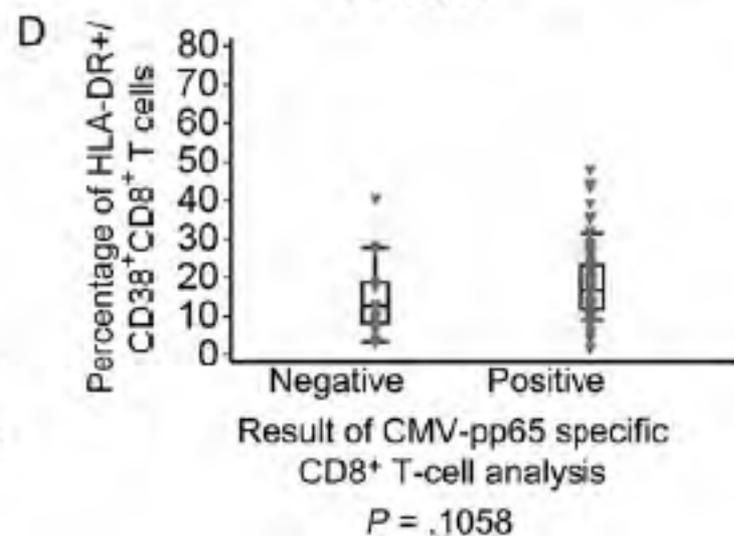
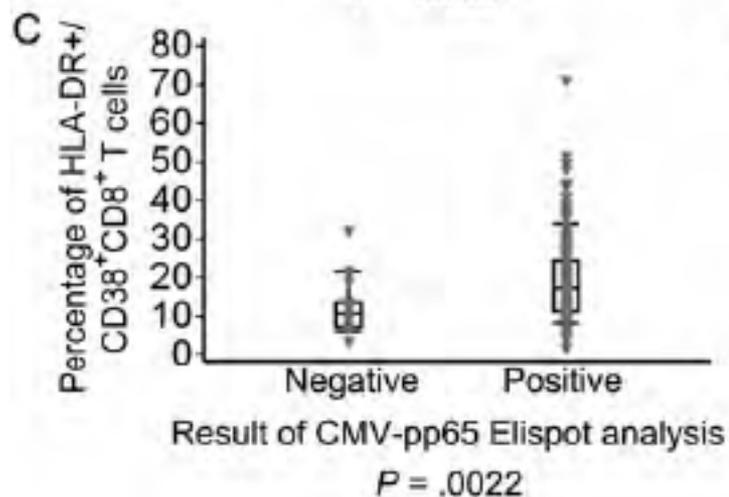
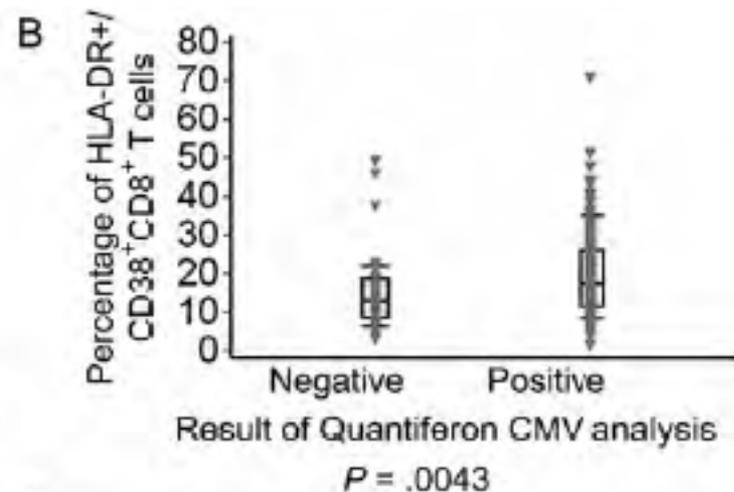
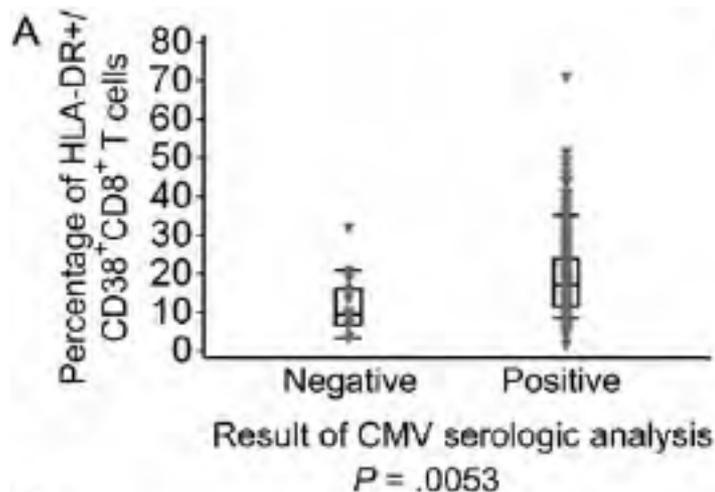
Maria J Buzón^{1,9}, Marta Massanella^{1,9}, Josep M Llibre², Anna Esteve³, Viktor Dahl⁴, Maria C Puertas¹, Josep M Gatell⁵, Pere Domingo⁶, Roger Paredes^{1,2}, Mark Sharkey⁷, Sarah Palmer⁴, Mario Stevenson⁷, Bonaventura Clotet^{1,2}, Julià Blanco¹ & Javier Martinez-Picado^{1,8}

VOLUME 16 | NUMBER 4 | APRIL 2010 NATURE MEDICINE



⇒ *Chez certains patients uniquement...*

Réactivation du CMV et activation immunitaire

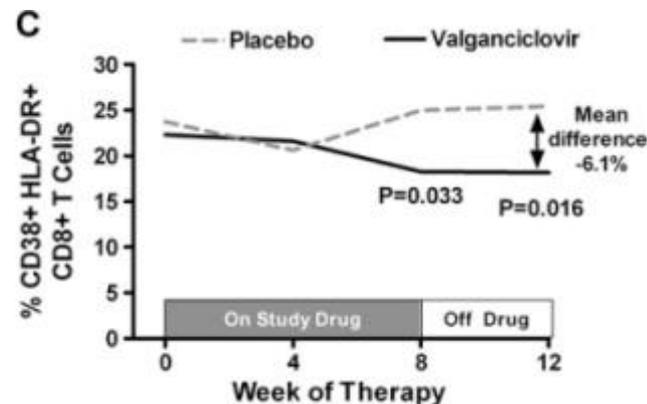
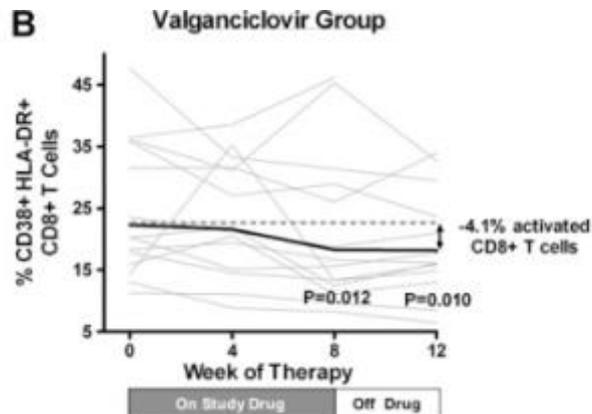
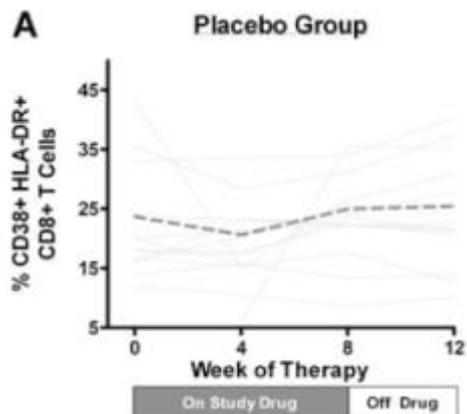


Réactivation du CMV et activation immunitaire

Valganciclovir Reduces T Cell Activation in HIV-Infected Individuals With Incomplete CD4⁺ T Cell Recovery on Antiretroviral Therapy

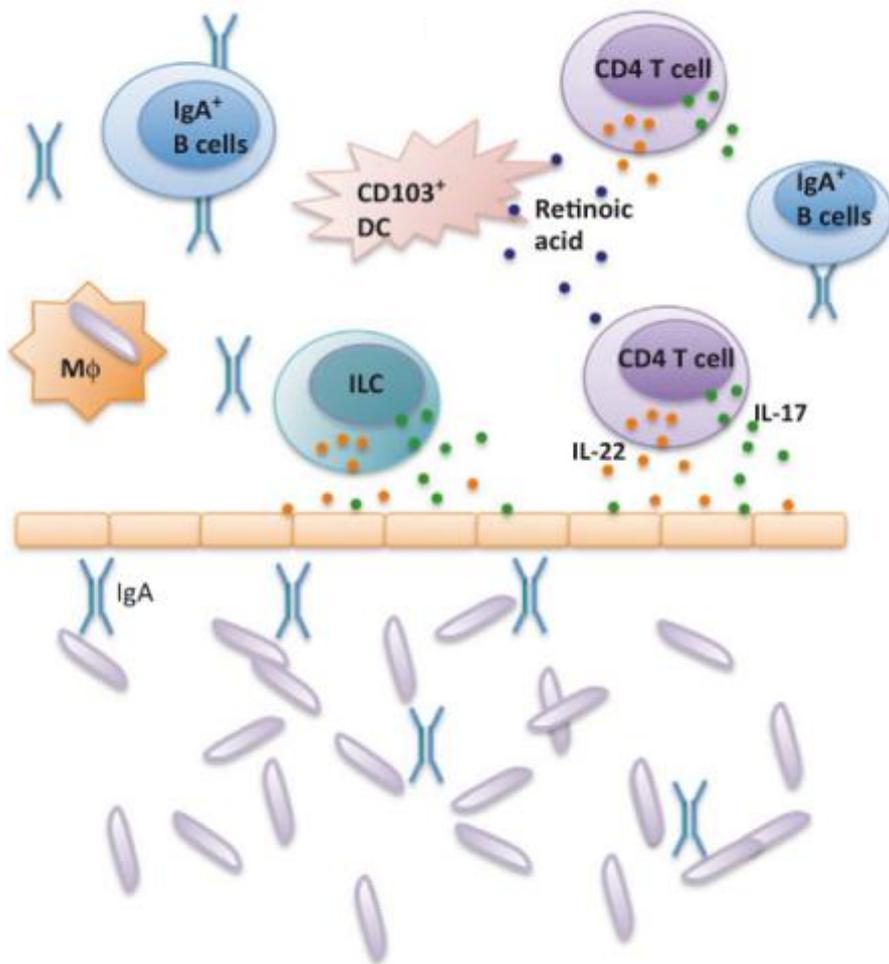
Peter W. Hunt,¹ Jeffrey N. Martin,¹ Elizabeth Sinclair,¹ Lorrie Epling,¹ Juli Teague,¹ Mark A. Jacobson,¹ Russell P. Tracy,² Lawrence Corey,³ and Steven G. Deeks¹

JID 2011;203 (15 May)

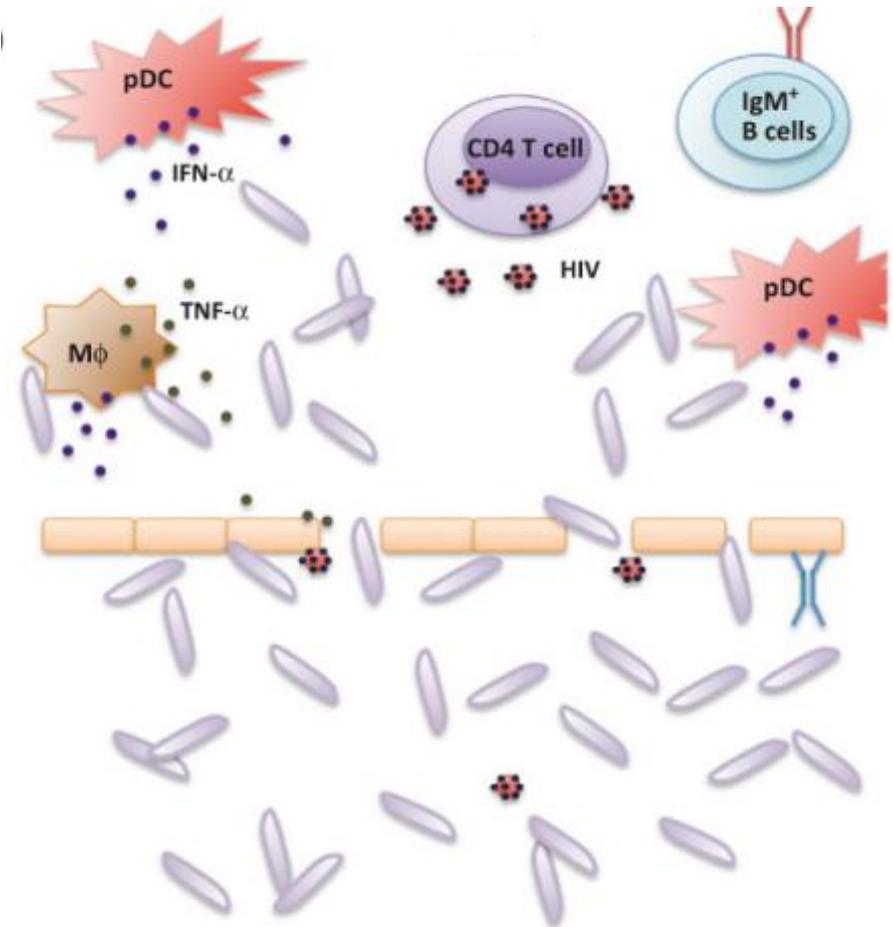


Translocation microbienne au cours de l'infection VIH

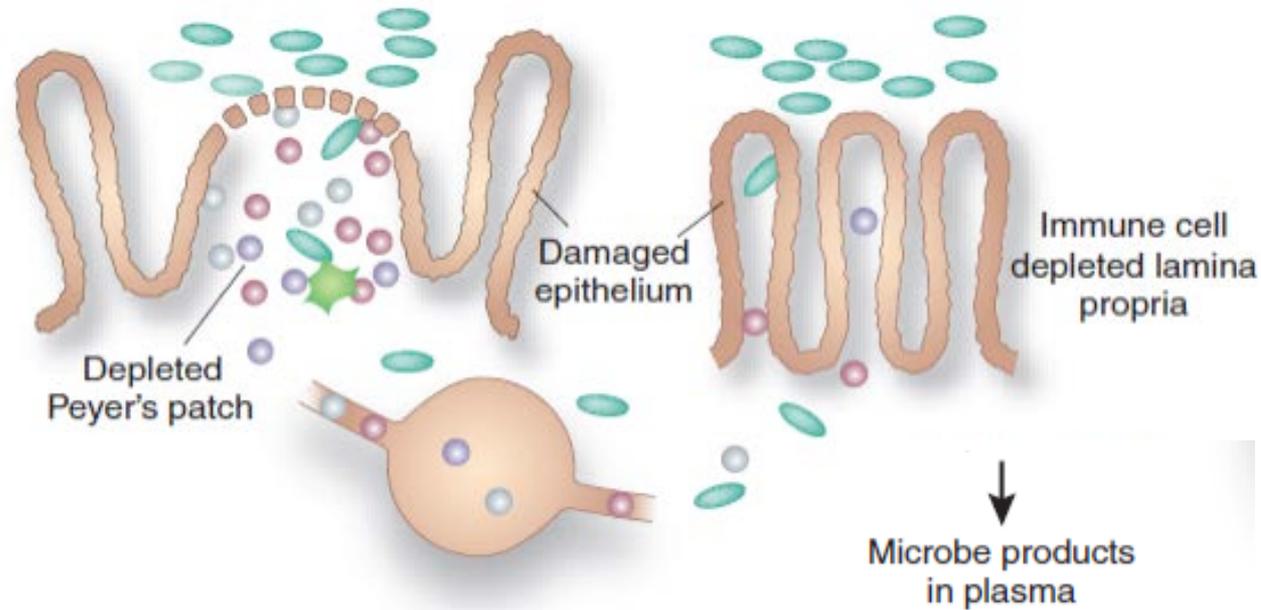
VIH -



VIH +



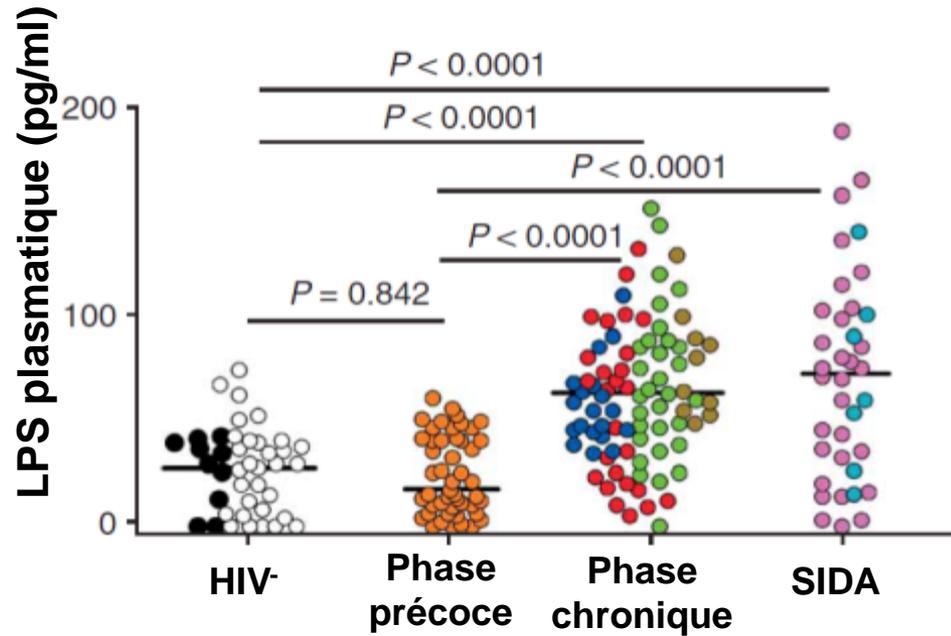
Translocation microbienne au cours de l'infection VIH



Adapted from Haynes *Nat Med* 2006

- ❑ Perméabilité de la barrière intestinale
- ❑ Insuffisance de phagocytose des produits microbiens par les MΦ
- ❑ ↘ clairance du LPS dans le plasma

Translocation microbienne au cours de l'infection VIH

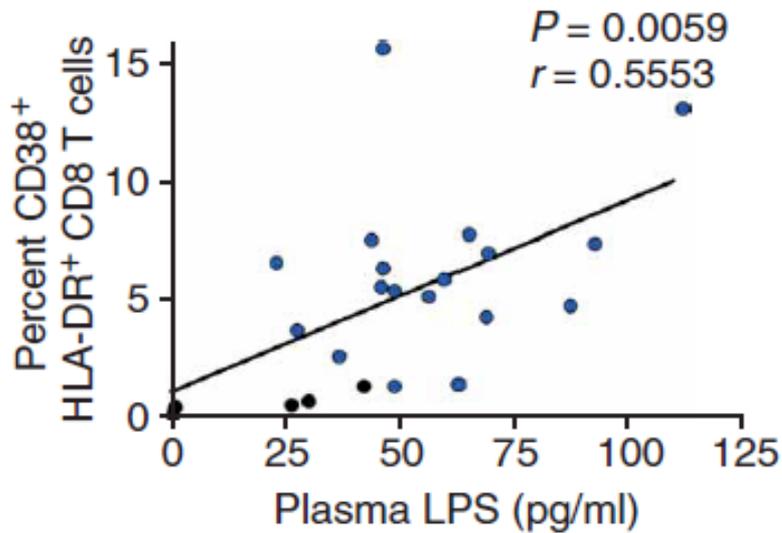


Brenchley *Nat Med* 2006

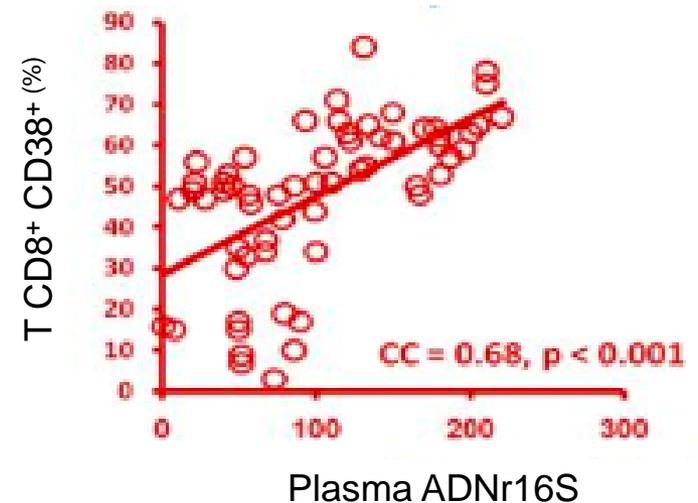
↗ LPS et produits microbiens dans le plasma et les tissus

↗ sCD14

La translocation microbienne est associée à l'activation immunitaire systémique



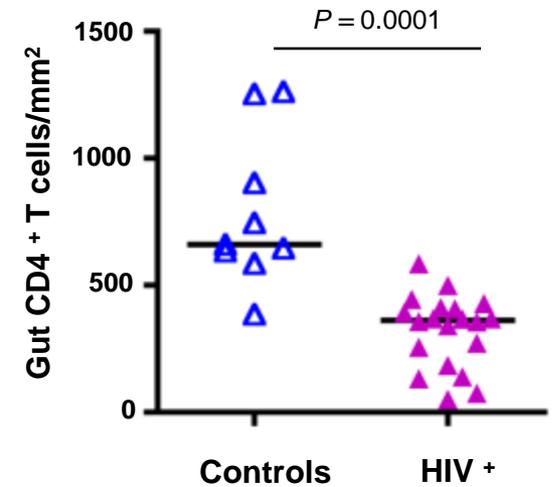
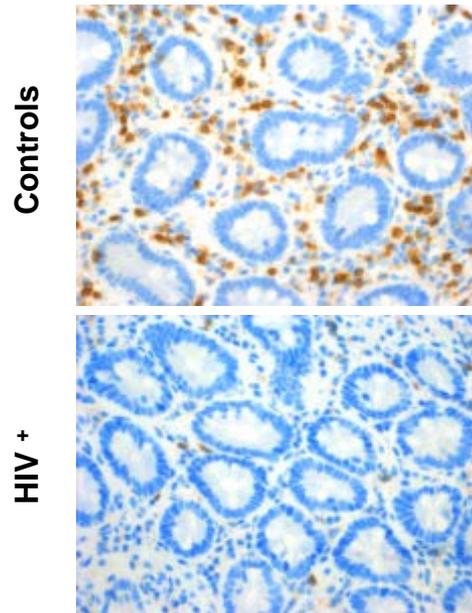
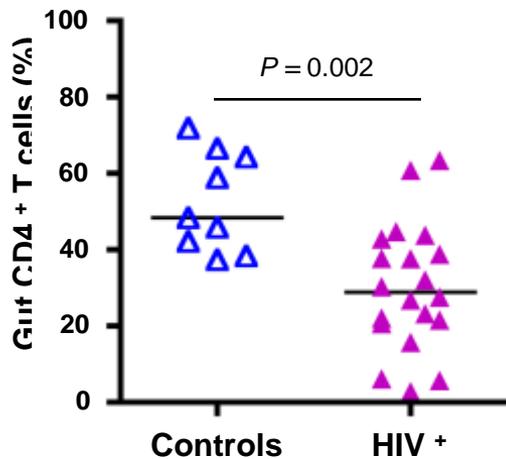
Brenchley *Nat Med* 2006



Jiang *JID* 2009

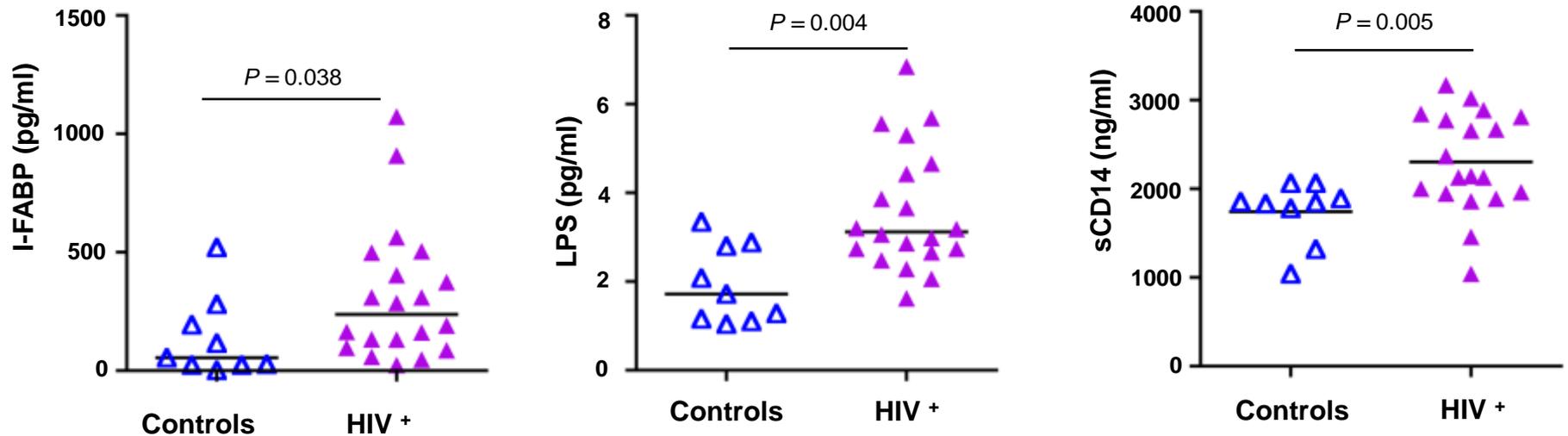
⇒ Les niveaux de LPS et d'ADNr16S dans le plasma sont corrélés avec l'activation immunitaire systémique au cours de l'infection par le VIH

Atteinte de la barrière muqueuse intestinale et activation immunitaire persistante sous ARV



⇒ Déplétion persistante des L_T CD4⁺ intestinaux et défaut de reconstitution malgré un traitement ARV prolongé

Atteinte de la barrière muqueuse intestinale et activation immunitaire persistante sous ARV



⇒ Persistante de dommages entérocytaires et d'une translocation bactérienne sous ARV

Activation immunitaire au cours de l'infection VIH

Quels marqueurs?

- Marqueurs cellulaires:

Lymphocytes T:

- Marqueurs d'activation: **HLA-DR**, **CD38**, CD25, CD69
- Marqueurs de prolifération/activation: Ki67
- Marqueurs « d'épuisement » lymphocytaire: PD-1

Monocytes:

- Marqueurs d'activation: CD14, **CD16**, CD163, CD69, HLA-DR, CD86

Analyse par cytométrie en flux, idéalement sur sang frais

Activation immunitaire au cours de l'infection VIH

- Marqueurs « solubles »:

Lymphocytes T:

- Marqueurs d'activation: sIL-2R, sCD27, sCD40L...

Monocytes/macrophages:

- Marqueurs d'activation: **sCD14**, sCD163...

Cytokines:

Th1: IL-2, IL-12...

Th2: IL-4, IL-13...

Th17: IL-17, IL-22...

Chimiokines: CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES,
CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10...

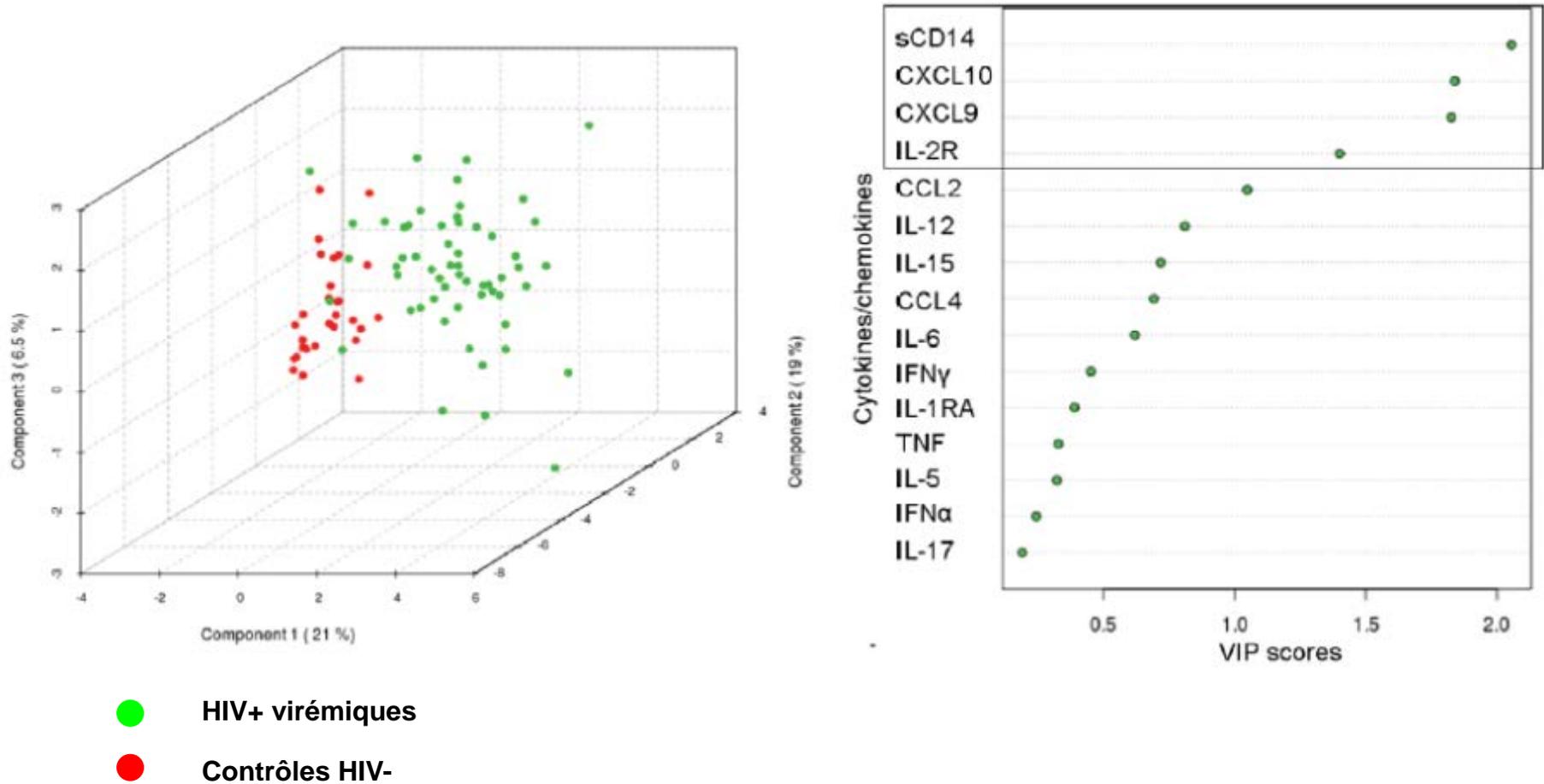
Protéines de l'inflammation: **CRP**us

Marqueurs de coagulation: **D-dimères**

Analyse par ELISA multiplex sur plasma ou dosage spécifique

Activation immunitaire au cours de l'infection VIH

Quels marqueurs?

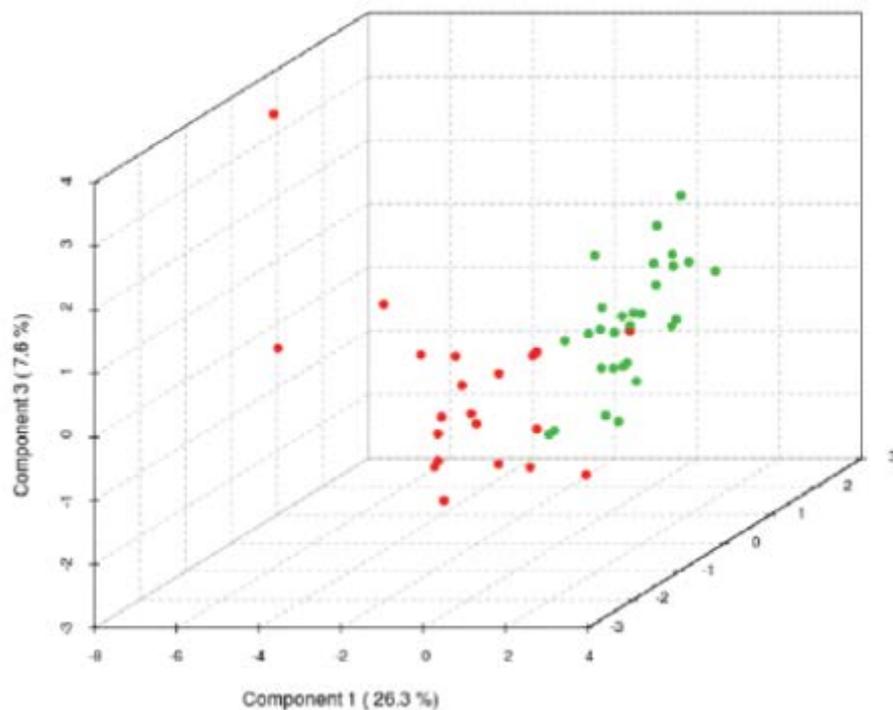


Limites: sujets très immunodéprimés (CD4 50/mm³)

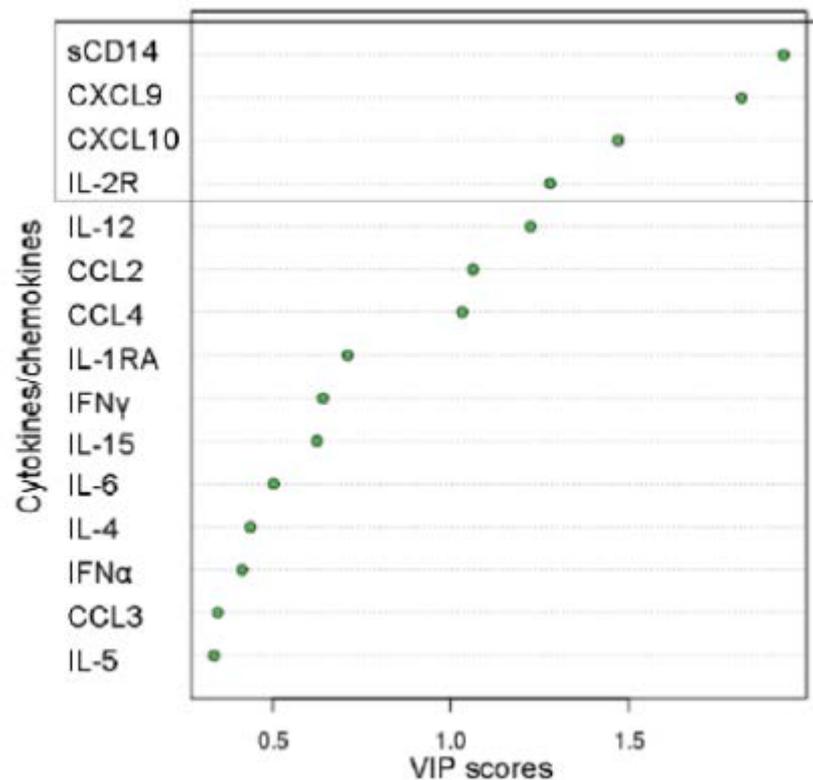
Biais lié à la co-infection VHC (47%) et toxicomanie (70%)

Activation immunitaire au cours de l'infection VIH

Quels marqueurs?



- Contrôles HIV-
- HIV+ traités avirémiques



Limite: sujets avirémiques (<400 c/ml) encore très lymphopéniques (CD4 152/mm³)

Biais lié à la co-infection VHC (47%) et toxicomanie (70%)

Activation immunitaire au cours de l'infection VIH

Quels marqueurs?

- Marqueurs cellulaires:

Lymphocytes T **HLA-DR+ CD38+**

Ratio CD4:CD8

Monocytes **CD16+**

- Marqueurs « solubles »:

Monocytes: **sCD14**

Lymphocytes: **sIL-2R**

Interferon-Stimulated Genes: **CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10**

IL-6

D-dimères

Activation immunitaire au cours de l'infection VIH

Quelles conséquences cliniques?

Le niveau d'activation immunitaire sous ARV est associé au défaut de reconstitution T CD4⁺

Table 2. Factors associated with late changes in CD4⁺ T cell gains in human immunodeficiency virus–infected patients.

Factor	Unadjusted analysis		Adjusted analysis ^a	
	Mean change (95% CI) in CD4 ⁺ T cell gains, cells/mm ³	<i>P</i>	Mean change (95% CI) in CD4 ⁺ T cell gains, cells/mm ³	<i>P</i>
Each 5-percentage-point increase in percentage of (CD38 ⁺ HLA-DR ⁺) CD8 ⁺ T cells	−45 (−64 to −25)	<.001	−35 (−62 to −20)	<.001

Activation immunitaire au cours de l'infection VIH

Quelles conséquences cliniques?

Association avec la morbi-mortalité liée à l'infection VIH

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS MEDICINE

Inflammatory and Coagulation Biomarkers and Mortality in Patients with HIV Infection

Lewis H. Kuller¹, Russell Tracy², Waldo Belloso³, Stephane De Wit⁴, Fraser Drummond⁵, H. Clifford Lane⁶, Bruno Ledergerber⁷, Jens Lundgren⁸, Jacqueline Neuhaus⁹, Daniel Nixon¹⁰, Nicholas I. Paton¹¹, James D. Neaton^{9*}, for the INSIGHT SMART Study Group

October 2008 | Volume 5 | Issue 10 | e203

Plasma Levels of Soluble CD14 Independently Predict Mortality in HIV Infection

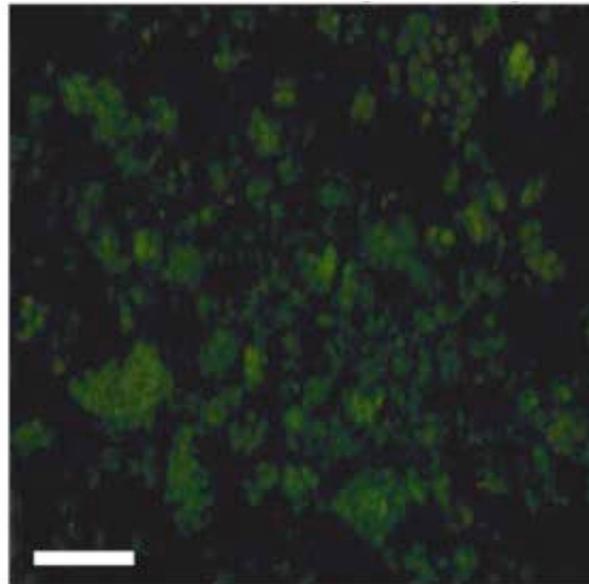
Netanya G. Sandler¹, Handan Wand¹⁰, Annelys Roque¹, Matthew Law¹⁰, Martha C. Nason³, Daniel E. Nixon⁵, Court Pedersen⁸, Kiat Ruxrungtham⁹, Sharon R. Lewin^{11,12,13}, Sean Emery¹⁰, James D. Neaton⁶, Jason M. Brenchley², Steven G. Deeks⁷, Irini Sereti⁴, and Daniel C. Douek¹, for the INSIGHT SMART Study Group

Activation immunitaire au cours de l'infection VIH

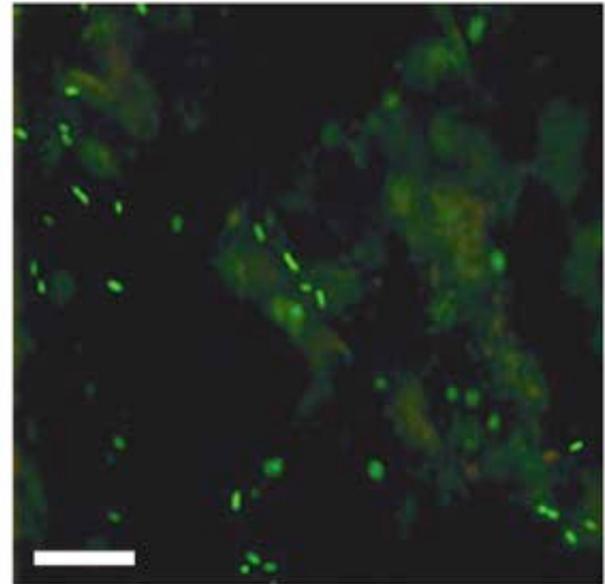
Quelles conséquences cliniques?

Translocation microbienne et troubles métaboliques

Muqueuse iléale
E. coli GFP

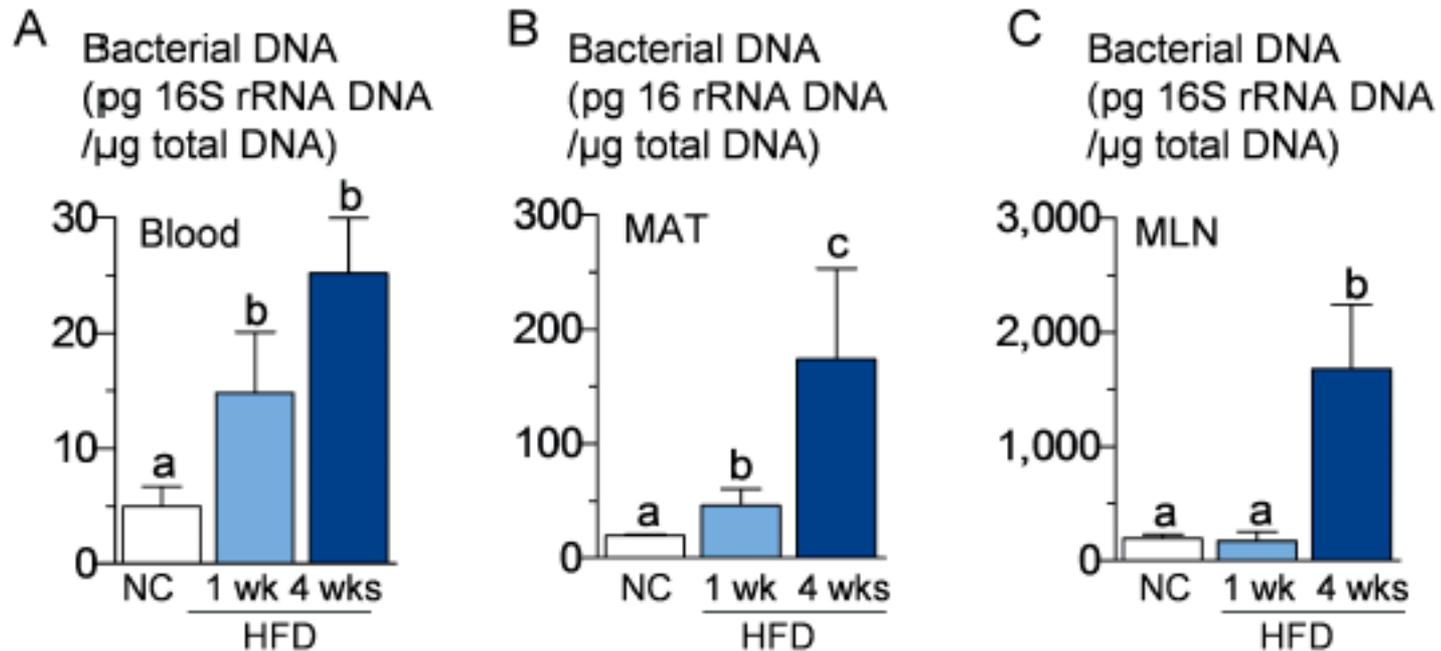


control



High Fat Dietary 1 week

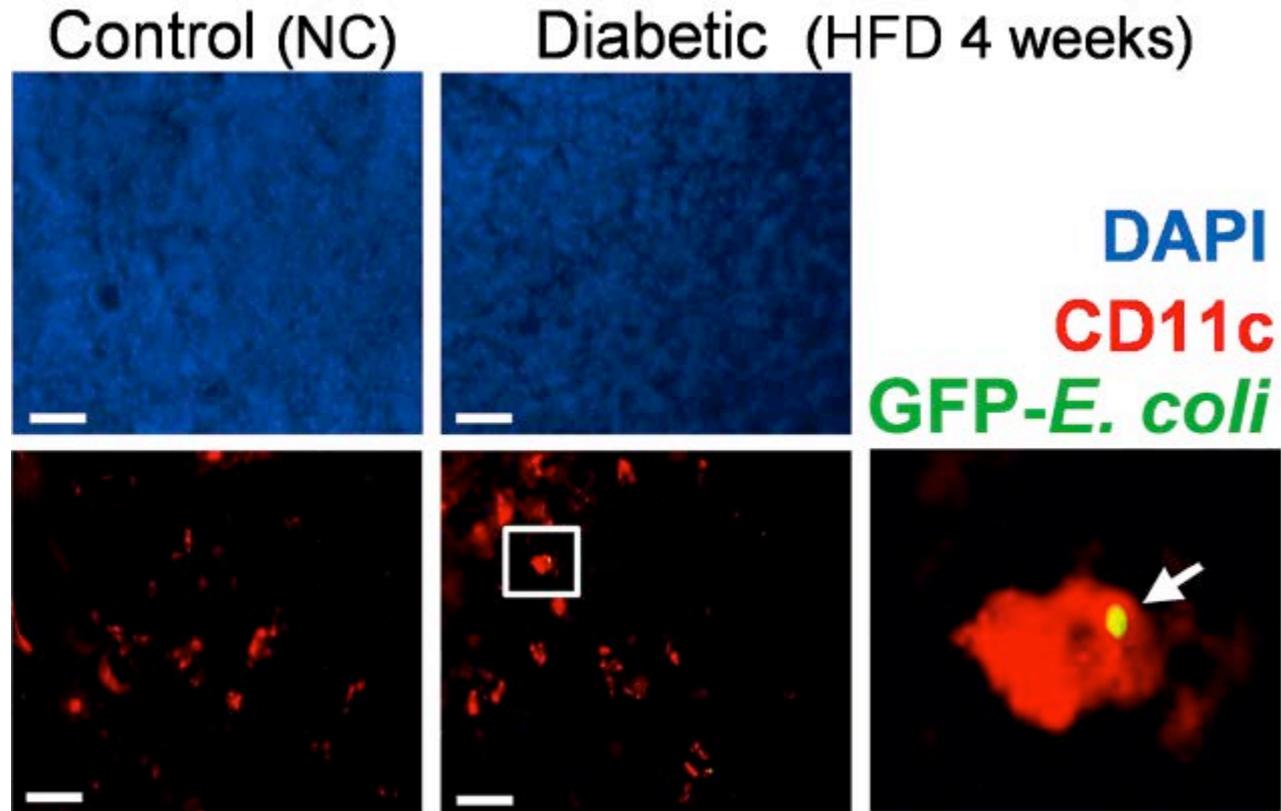
Translocation microbienne et troubles métaboliques



Présence de produits bactériens transloqués dans le sang, les adénopathies mésentériques, et le tissu adipeux

Influence du régime alimentaire

Translocation microbienne et troubles métaboliques



Co-localisation *E. coli* /cellules dendritiques dans les ganglions mésentériques

Translocation microbienne et troubles métaboliques

- Des produits bactériens issus de la flore intestinale franchissent la barrière muqueuse: notion de **microbiote transloqué**

DéTECTABLES dans le sang, les ganglions mésentériques, le tissu adipeux...

Quantification et identification des espèces bactériennes par l'ADNr16S

- L'intensité de la translocation bactérienne est influencée par le régime alimentaire
- Le LPS induit une réaction inflammatoire via l'activation de TLR4/CD14 sur les monocytes
- La translocation bactérienne est associée à la survenue de DNID

Translocation microbienne et troubles métaboliques

Microbiote intestinal ⇒ fraction transloquée dans le sang

↳ la translocation de certaines espèces bactériennes est associée au développement d'un diabète :

- ✓ dans des modèles animaux
- ✓ en population générale humaine

• Particularités de la population infectée par le VIH:

- **Intensité accrue des phénomènes de translocation microbienne d'origine digestive liés à l'immunodépression**
- **Incidence élevée de troubles métaboliques**

Liens entre immunodépression et troubles métaboliques au cours de l'infection VIH

Immune deficiency could be an early risk factor for altered insulin sensitivity in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: the ANRS COPANA cohort

Faroudy Boufassa^{1,2,3}, Cécile Goujard^{1,2,4}, Jean-Paul Viard⁵, Robert Carlier⁶, Bénédicte Lefebvre⁷, Patrick Yeni⁸, Olivier Bouchaud⁹, Jacqueline Capeau^{10,11,12}, Laurence Meyer^{1,2,3}, Corinne Vigouroux^{10,11,12} for the ANRS COPANA Cohort Study Group[†]*

Antivir Ther 2012

⇒ Le taux de L_T CD4⁺ à l'inclusion dans la cohorte ANRS COPANA est une variable indépendamment associée à l'insulino-résistance

Impact du microbiote transloqué sur la survenue de troubles métaboliques au cours de l'infection VIH ?

⇒ Applications:

➤ Diagnostiques:

↪ Signature biologique précoce de la survenue de troubles métaboliques chez les patients infectés par le VIH?

➤ Thérapeutiques:

↪ Prévention chez les sujets à risque:
hygiène de vie, traitement précoce des autres facteurs de risque cardio-vasculaires

↪ Intervention sur le microbiote intestinal: probiotiques? mais lesquels...

Conclusions (1)

- **Persistance d' une activation immunitaire sous ARV**

- **Hétérogénéité des profils de patients:**

Niveau variable selon précocité de traitement et nadir, traitement en primo-infection, co-infections (HCV, CMV...)...

- **Causes multiples d' activation persistante sous ARV:**

- Production résiduelle de virions/protéines virales du VIH
- Réactivation occulte du CMV
- Translocation sanguine du microbiote intestinal

...

- **Marqueurs**

- Marqueurs cellulaires:

L_T: HLA-DR+ CD38+, ratio CD4:CD8 Monocytes: CD16+

- Marqueurs solubles:

sCD14, CXCL9/MIG, CXCL10/IP10, sIL-2R...

Conclusions (2)

- **Conséquences cliniques de l'activation immunitaire chronique:**
 - **Association avec la mortalité:** IL-6, D-Dimères, sCD14
 - **Vieillesse accélérée** cardio-vasculaire, osseux, neurologique...
 - **Conséquences métaboliques** de la translocation bactérienne:
Influence du régime alimentaire, de l'immunité muqueuse...
- ↳ Inflammation du tissu adipeux, hépatique...
 - ↳ Insulino-résistance, diabète de type 2

Lien entre translocation bactérienne et troubles métaboliques au cours de l'infection VIH?



Centre de Physiopathologie de Toulouse-Purpan, Inserm UMR1043

Equipe 8 «Infections virales: persistance, réponse de l'hôte et physiopathologie»

C. Loiseau, M. Mavigner, M. Requena, M. Cazabat, J. Izopet

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Toulouse-Purpan

B. Marchou, P. Massip

Pôle digestif, CHU Toulouse-Purpan

L. Alric, K. Barange, J-P. Vinel, N. Carrère

Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, Inserm UMR1048

Equipe 2 «Facteurs de risque intestinaux, dyslipidémie, diabète»

C. Pomié, P. Klopp, J. Amar, R. Burcelin