



Dysfonctions immunologiques persistantes chez les patients VIH en succès thérapeutique

Guislain Carcelain

**Département d'Immunologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière
CIMI-Paris, UPMC-INSERM U1135**

Partie 1

Le système immunitaire normal

Le système immunitaire sénescant

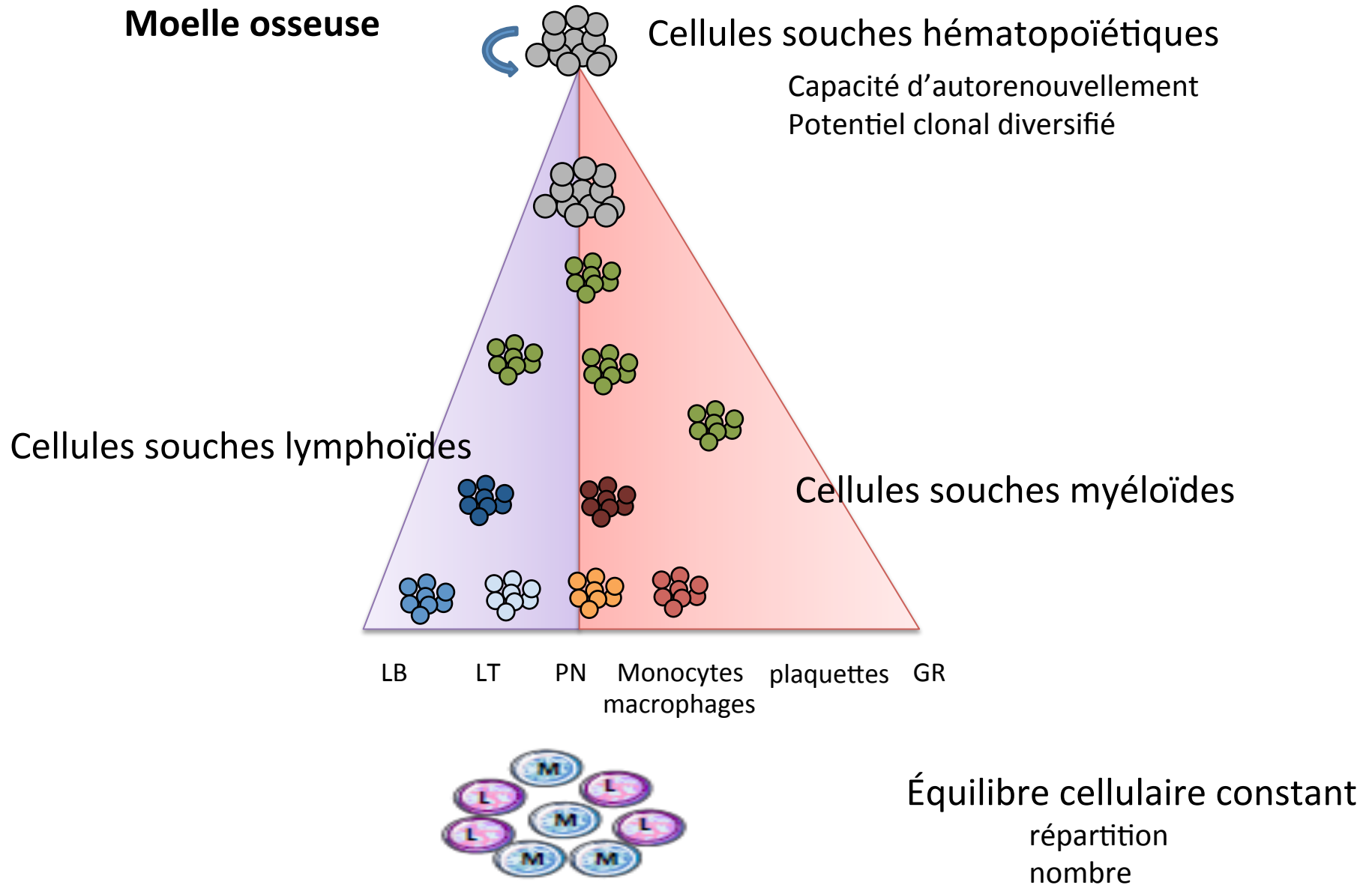
Partie 2

Acquis de la reconstitution immunitaire sous ARVc

Partie 3

Anomalies immunes persistantes chez les patients >500 CD4/mm³

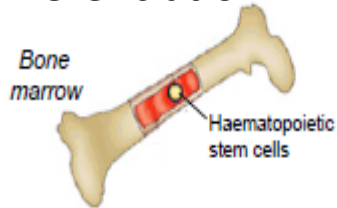
Un système Immunitaire « normal » (1)



Un système Immunitaire « normal » (2)

Moelle osseuse

Différenciation LB



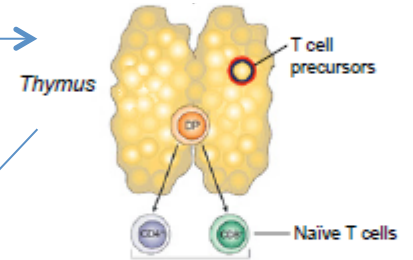
Lymphocytes B naïfs



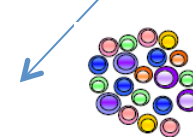
Cellules souches lymphoïdes

Thymus

Différenciation LT

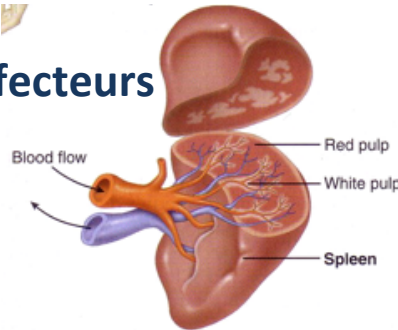
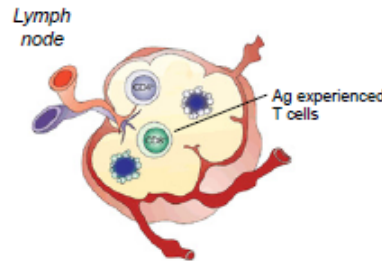
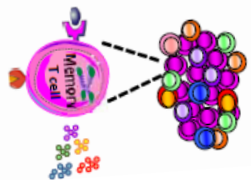


Lymphocytes T naïfs



Lymphocytes T et B mémoires / effecteurs

Antigène
Activation

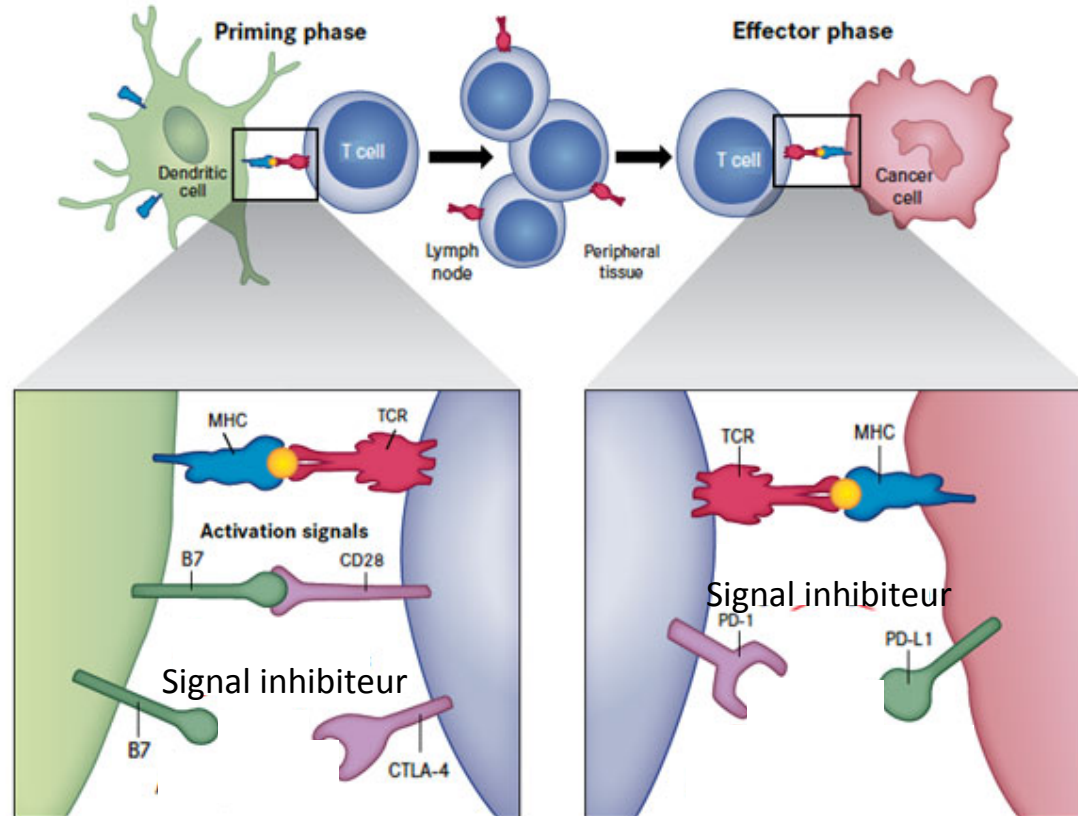


Mémoires switchées
Mémoires IgM only
Mémoires CD27-

Mémoires centrales
Mémoires transitionnelles
Mémoires effectrices / terminales

Un système Immunitaire « normal » (3)

PD-1 / PD1-L : contrôler la fin de l'activation

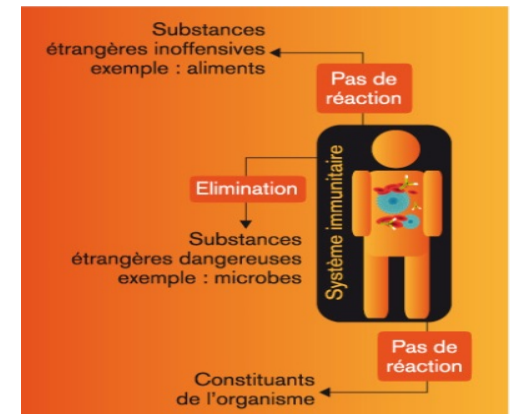


- ➔ PD-1 est un marqueur surtout lié à l'activation et à la différenciation en effecteurs
Les cellules exprimant PD-1 ne sont pas nécessairement sénescents / dysfonctionnelles
(Utzschneider et al. 2013, Legat et al. 2013, Hong et al. 2013)
- ➔ Permet retour au repos après une activation

Down-régulation rapide après exposition aigue à l'antigène (régulation épigénétique) (Sharpe 2007)

Un système Immunitaire « normal » (3)

- **Bonnes capacités homéostasiques**
production centrale et périphérique
- **Bonnes capacités fonctionnelles effectrices**
- **Un retour du système au repos / pas d'hyperactivation**
après disparition de l'antigène
- **Réponses adaptées car régulées**
soi, allergènes



Immune dérégulations

- **Déséquilibres homéostatiques :**

 - Anomalies de production centrale, périphérique

 - Déficits quantitatifs (déséquilibre de sous populations ou global)

- **Stimulations chroniques antigéniques :**

 - Cellules innées / inflammation , lymphocytes B et T / activation

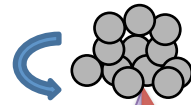
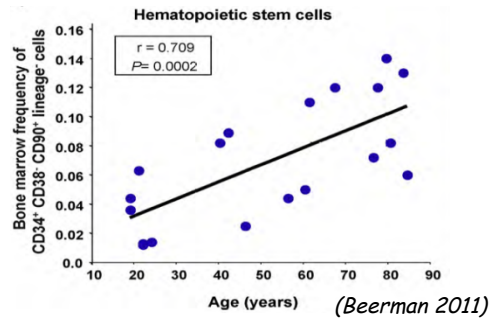
 - Déficits qualitatifs, voir sénescence

- **Réponses inadéquates/dérégulations :**

 - Auto-immunité, Allergies

Un système Immunitaire sénescant (1)

Moelle osseuse

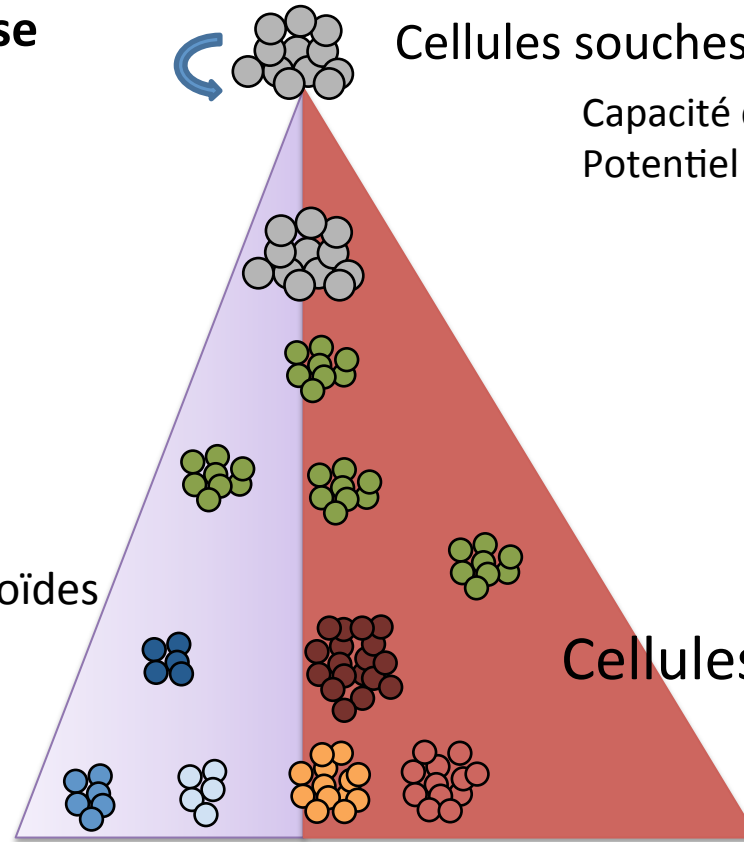


Cellules souches hématopoïétiques

Capacité d'autorenouvellement
Potentiel clonal diversifié

Cellules souches lymphoïdes

Cellules souches myéloïdes



LB

LT

PN

Monocytes
macrophages

plaquettes

GR

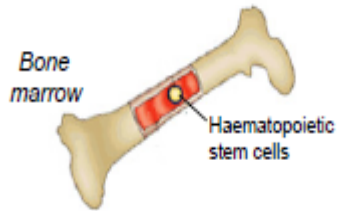


Déséquilibre / Myéloïdes >> lymphoïdes

Un système Immunitaire sénescant (2)

Moelle osseuse

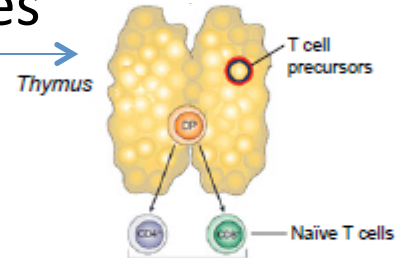
Différenciation LB



Cellules souches lymphoïdes

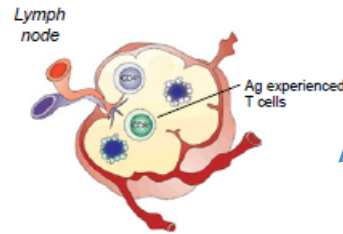
Thymus

Différenciation LT



Diminution production LB IgM+

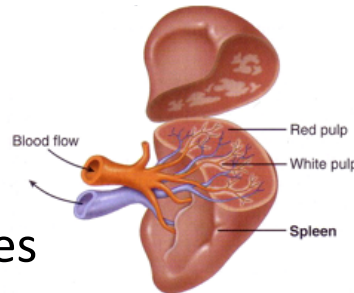
Lymphocytes B naïfs



Diminution production thymique



Lymphocytes T naïfs



↓ T naïfs / ↑ mémoires effecteurs

Diminution capacités fonctionnelles
(activation, cytokines, capacités effectrices)

Expansion clones TCD8 sénescents
(anti-CMV)

Ratio CD4/CD8 augmenté

Statut «inflammatoire»

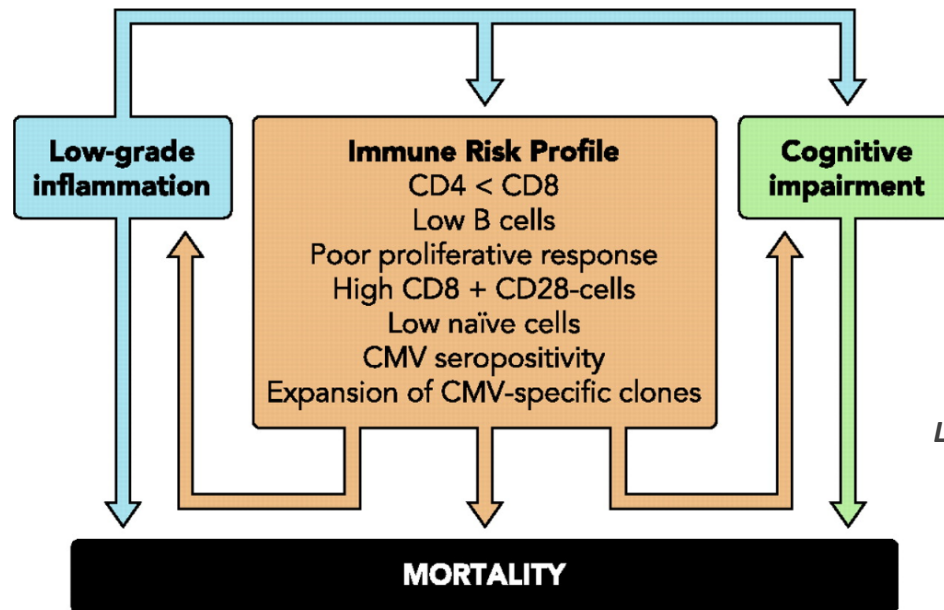
↓ B naïfs / ↑ mémoires

Diminution capacités fonctionnelles
(activation, diminution CG)

Répertoire B diminué, oligoclonalités

Un système Immunitaire sénéscent (3)

Profil de risque immunologique associé à l'immunosénescence / ageing



Morbidité et Mortalité augmentées

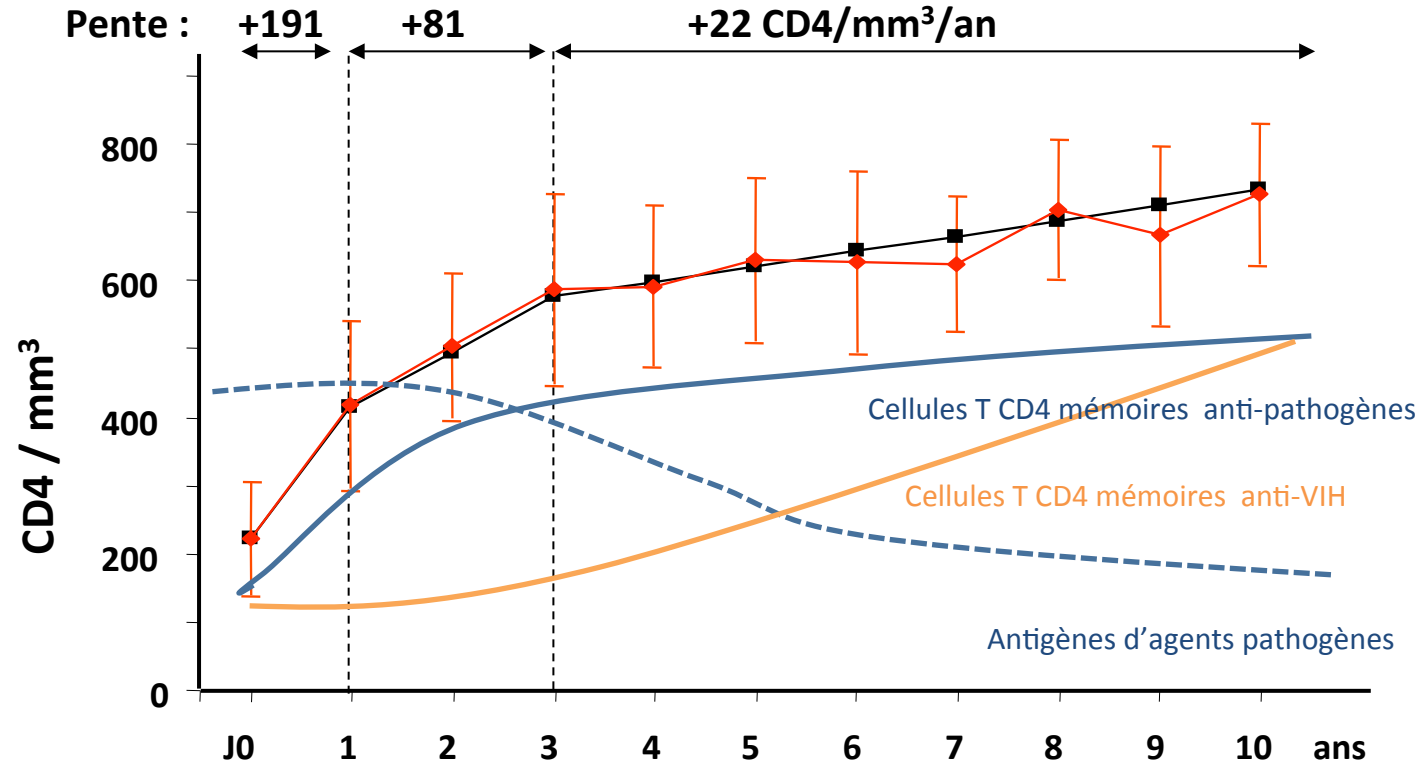
perte des cellules T naïves

Accumulation de T CD8 très différenciées sénéscentes, fonction ↓
inversion du ratio $CD4/CD8 < 1.0$

Dans un contexte d'inflammation chronique

Les acquis de la Reconstitution Immune sous cARV : 1996-2015

- Reconstitution « normale » du **taux** de cellules CD4 même patients âgés, nadir bas



- Répartition naïves / mémoires normale
- Capacités fonctionnelles T mémoires CD4 normales (polyfonction, IL2+)
- Dans un contexte de diminution de l'activation pathologique des cellules T

Persistance de dysfonctions sous traitement ARV efficace?

Inflammation résiduelle ?

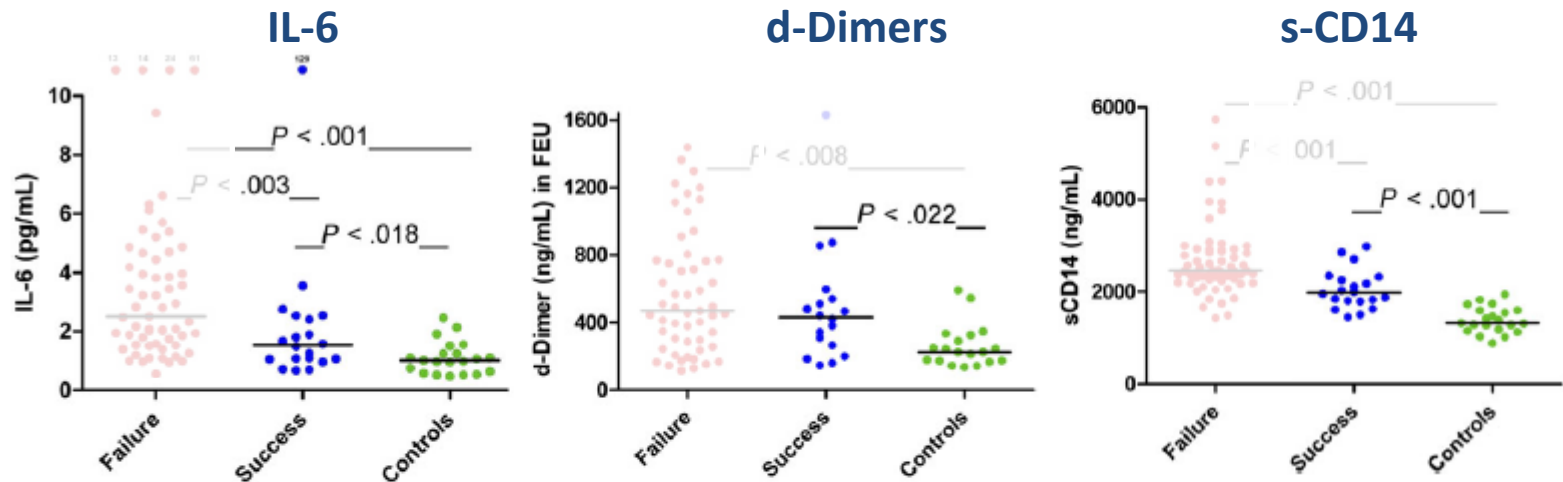
Activation cellulaire résiduelle?

Immunosénescence prématurée?

Persistence d'une Inflammation

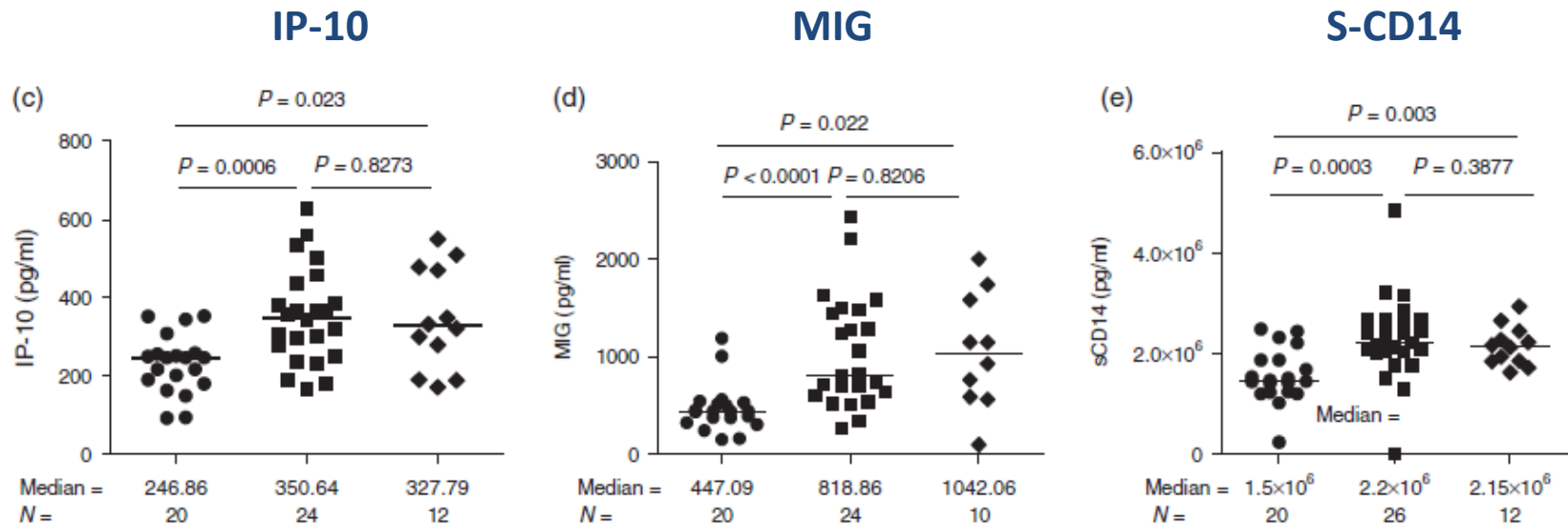
- Marqueurs solubles non normalisés :
Inflammation : IL-6, CD14s, us-CRP
Activité pro-coagulante : d-Dimers

Tous associés à des complications Cardio-vasculaires chez la population générale
Tous associés à mortalité quelque soit la cause dans SMART (sauf CD14s)



Patients en succès thérapeutique :
Médiane CD4 775/mm³ (662-961)
Médiane traitement ARVc 7ans

Même si la CV est inférieure à une copie/ml

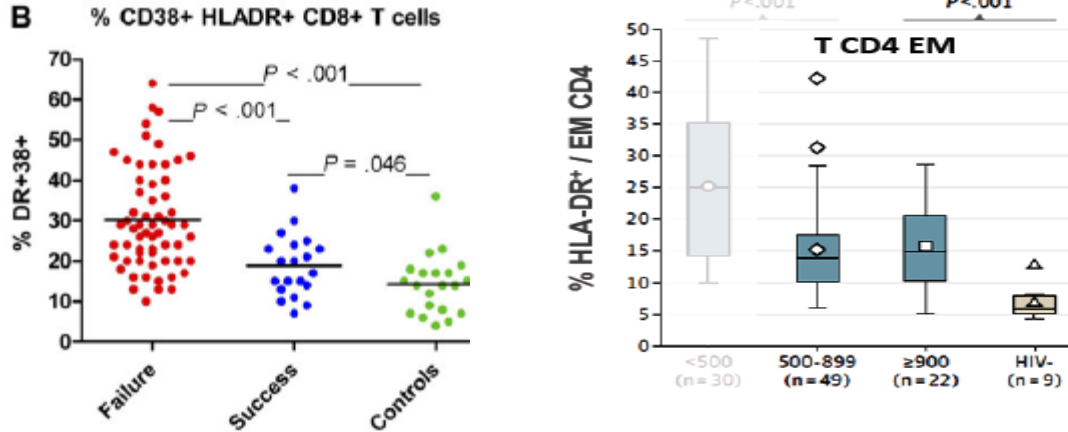


- VIH –
- ARV CV 1-19 copies/ml
- ◆ ARV CV < 1 copie/ml

Patients en succès thérapeutique :
Médiane CD4 593/mm³
Médiane traitement ARV 8,9 ans
CV contrôlée 2 ans

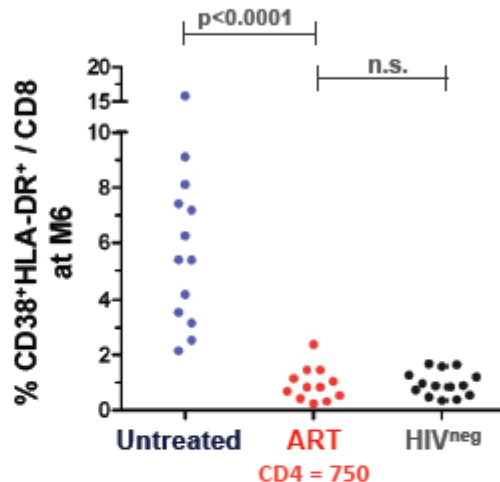
Persistence d'une faible activation des Lymphocytes T

- Plus visible en ce qui concerne les TCD8+



Indépendante de la CV

- Complètement contrôlée si le traitement est initié en Primo-Infection ?



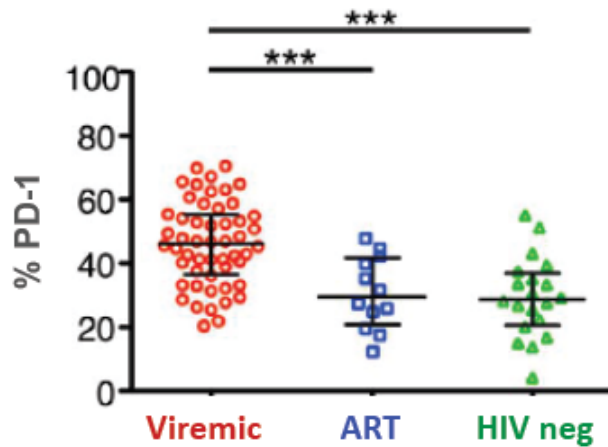
Lederman et al. 2011
Okulicz et al. 2015
Chevalier et al. 2013
Guihot et al. 2015

Sénescence / épuisement des lymphocytes T ?

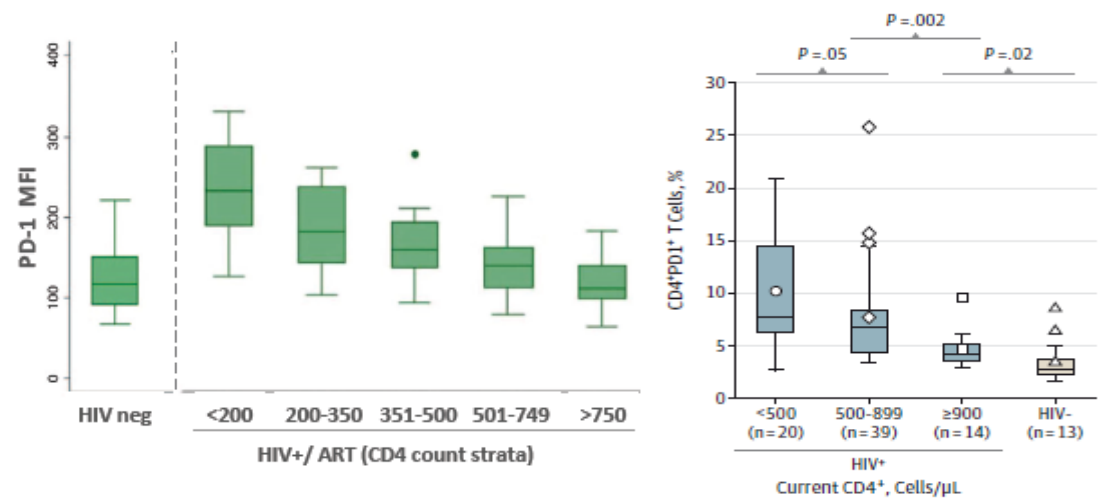
PD-1

- Normalisation du niveau d'expression de PD-1 sur les T CD8+, moins bonne sur les T CD4+ ?

T CD8



T CD4



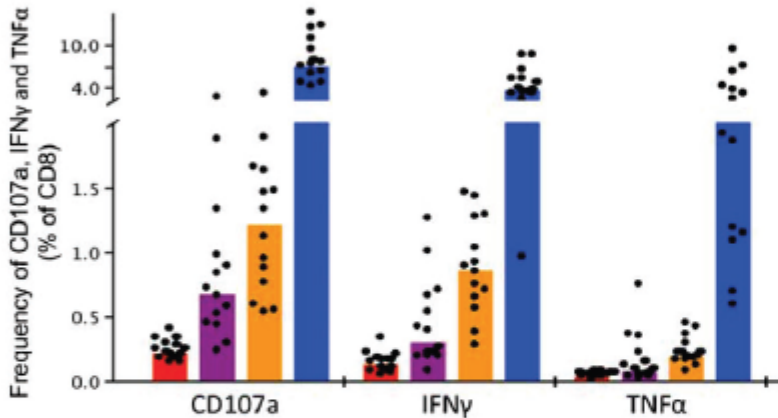
Buggert et al. 2014
Cockerham et al. 2014
Okculiz et al. 2015

Sénescence / épuisement des lymphocytes T ?

Nouveaux marqueurs CD160⁺ et T-bet^{low} Eomes^{high}

CD160

(surface receptor)



Cellules DP : **CD160+PD1+**

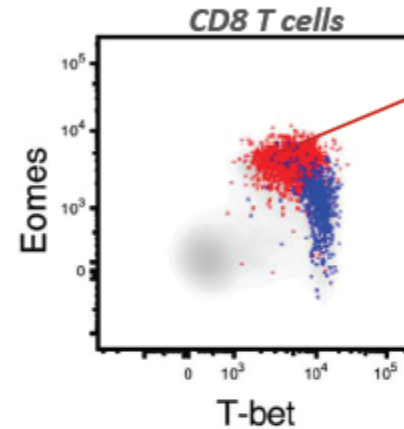
- Les plus dysfonctionnelles +++
- Expression de plusieurs molécules inhibitrices

Blocage CD160 : ↑ reponses antiCMV et anti-VIH

Peretz et al. 2012
Vigano et al. 2014

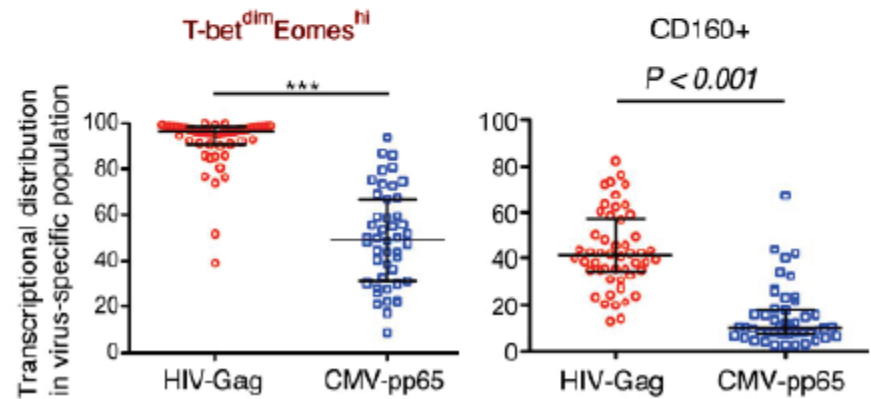
T-bet^{low} Eomes^{high}

(facteurs de transcription)



Phénotype associé à l'épuisement

↕ Récepteurs inhibiteurs
↕ Capacités fonctionnelles



T anti-VIH : +++++ T-bet^{low} Eomes^{high}

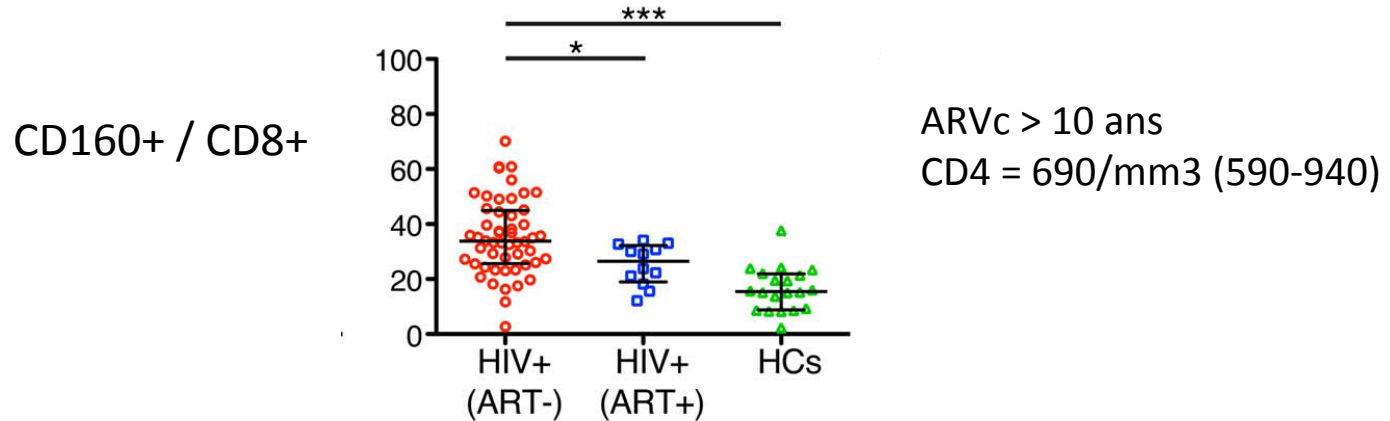
Buggert et al. 2014

Sénescence / épuisement des lymphocytes T

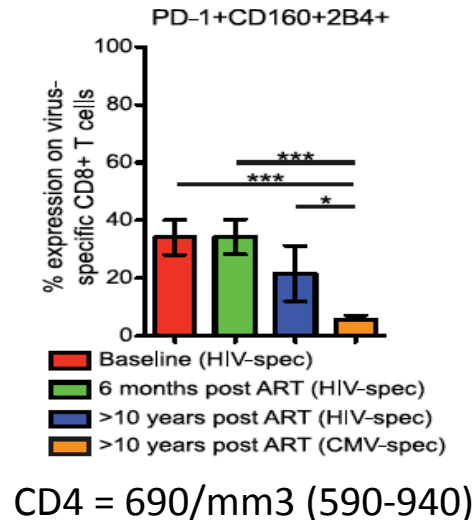
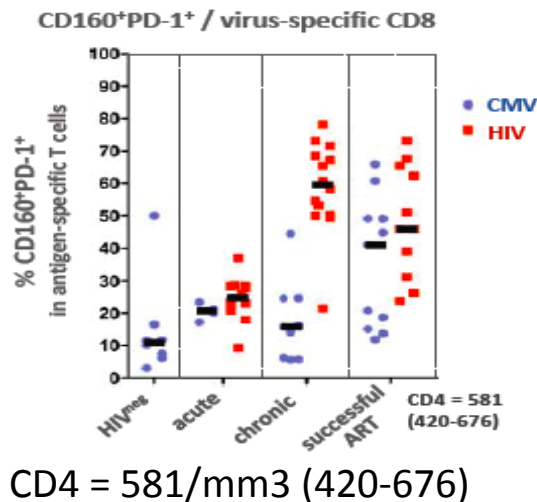
CD160

(surface receptor)

- Persistance de marqueurs d'épuisement sur les TCD8+

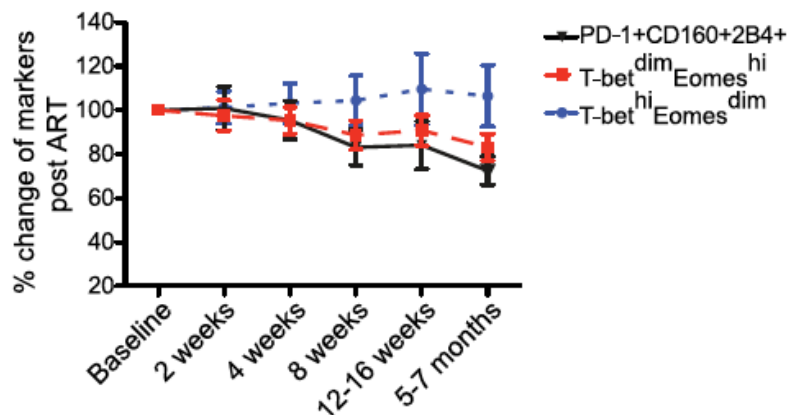


- Et très fortement sur les TCD8+ anti-VIH et anti-CMV

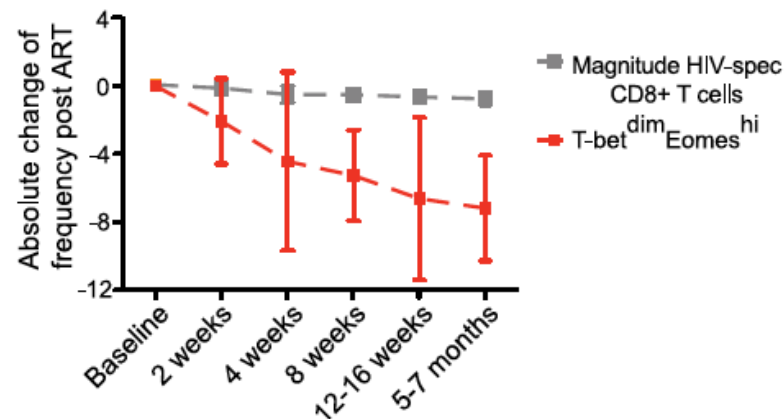


T-bet^{low} Eomes^{high} (facteurs de transcription)

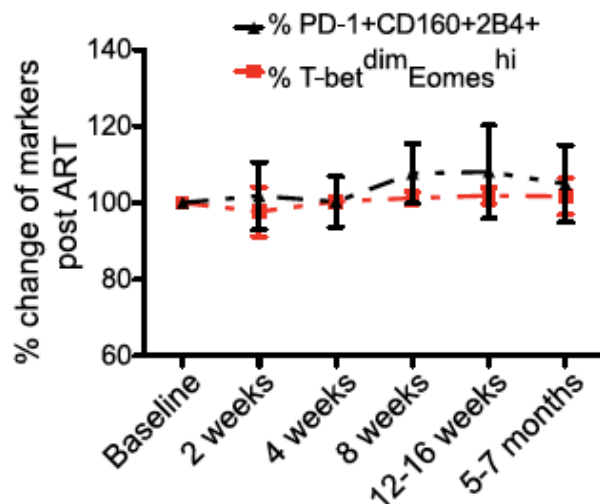
A Total CD8+ T cells



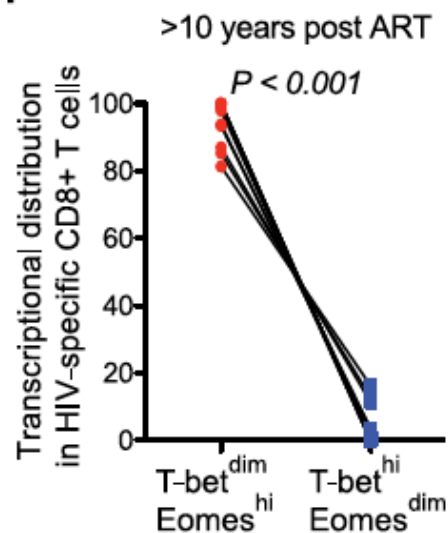
B Of total CD8+ T cells



E HIV-specific CD8+ T cells



F

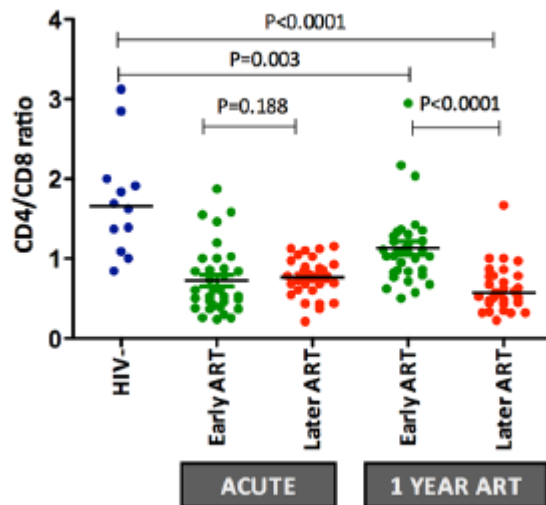


➤ 10 ans ARV
80% TCD8 anti-VIH
ont ce phénotype

Persistence d'un ratio CD4/CD8 anormal

- Persistence d'une proportion non négligeable de patients gardant un ratio anormal malgré un contrôle viral et un taux de $CD4 > 500/mm^3$:
67 patients (SCOPE): ratio ≥ 1 n= 16 (24%); ratio 0,9 $\rightarrow$ 0,5 n= 36; ratio $\leq 0,4$ n=15
(Serrano-Villar et al. 2014)

- Meilleure restauration si traitement précoce



Traitement précoce moins de 6 mois après le dg
Traitement tardif plus de 2 ans après le dg

- Associé au vieillissement et à une immunosénescence dans la population générale

Traduit l'activation et l'immunosénescence des TCD8+

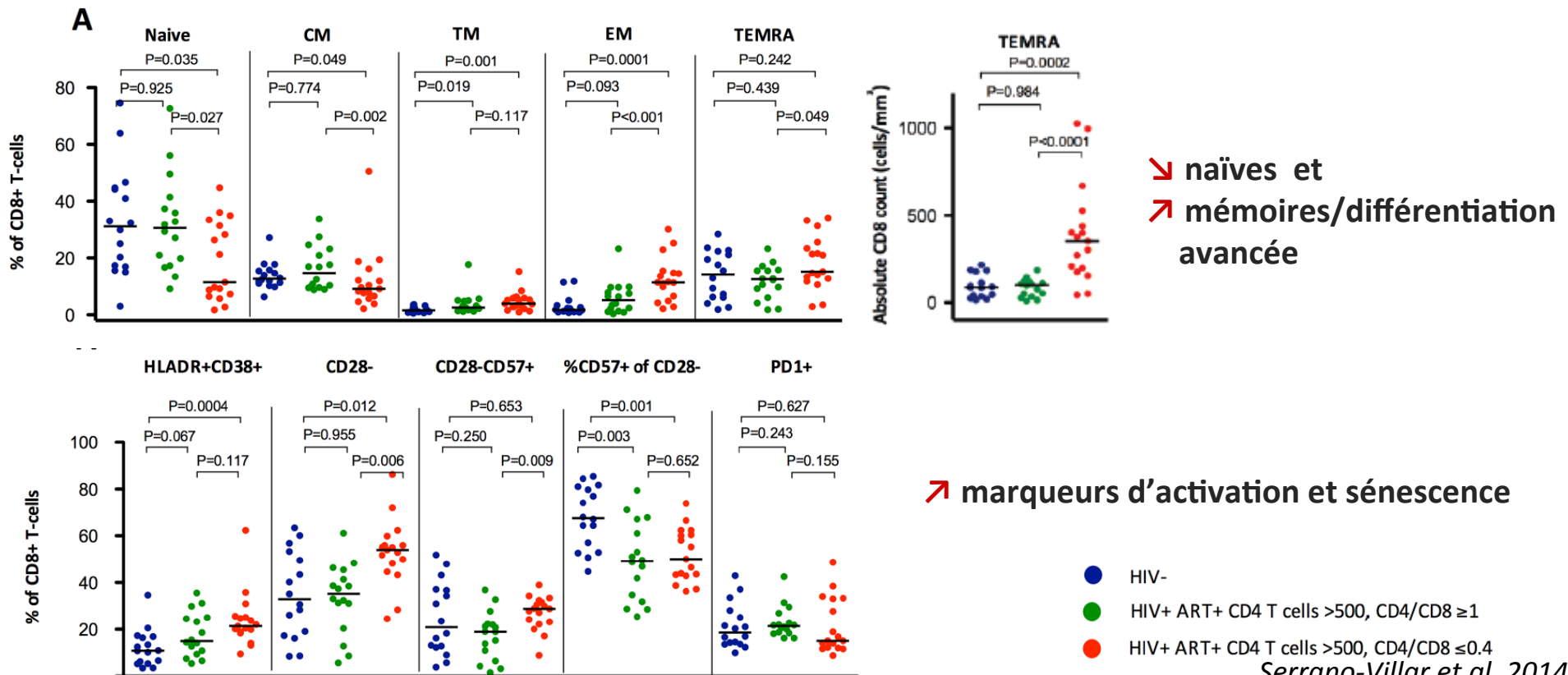
- Faible ratio CD4/CD8 associé à l'**activation** T CD8 mais pas l'inflammation:

Patients CD4>500/mm³ le ratio CD4/CD8 est le plus fortement corrélé au % CD8+HLA-DR+ (Rho= - 0,507, p <0,001) et % CD8+CD28- (Rho= - 0,400, p = 0,009)

Pas de corrélation avec usCRP, IL-6, sCD14

- Faible ratio CD4/CD8 associé à une **différenciation / sénescence** T CD8 :

N= 95 patients ARVc, 4 ans (2-8) traitement : 71% CD4>500/mm³, 24% ratio > 1



Serrano-Villar et al. 2014

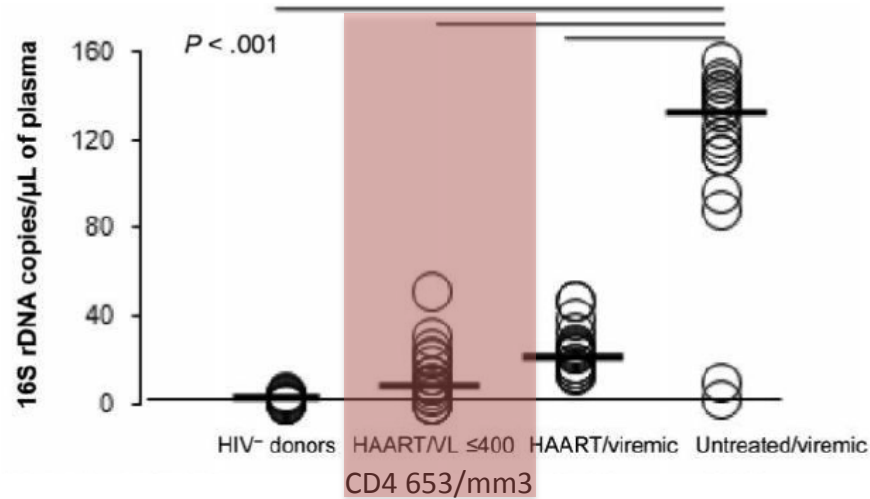
Sainz et al. 2013

Causes : Inflammation persistante et Gut

- Absence de normalisation de la translocation microbienne sous ARVc CD4>500/mm³

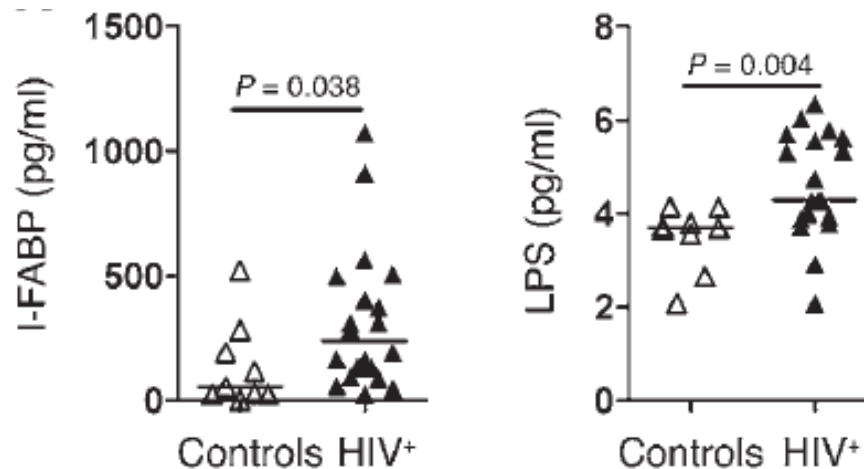
ADN 16S

(Jiang et al. 2009)



I-FABP LPS

(Mavignier et al. 2012)

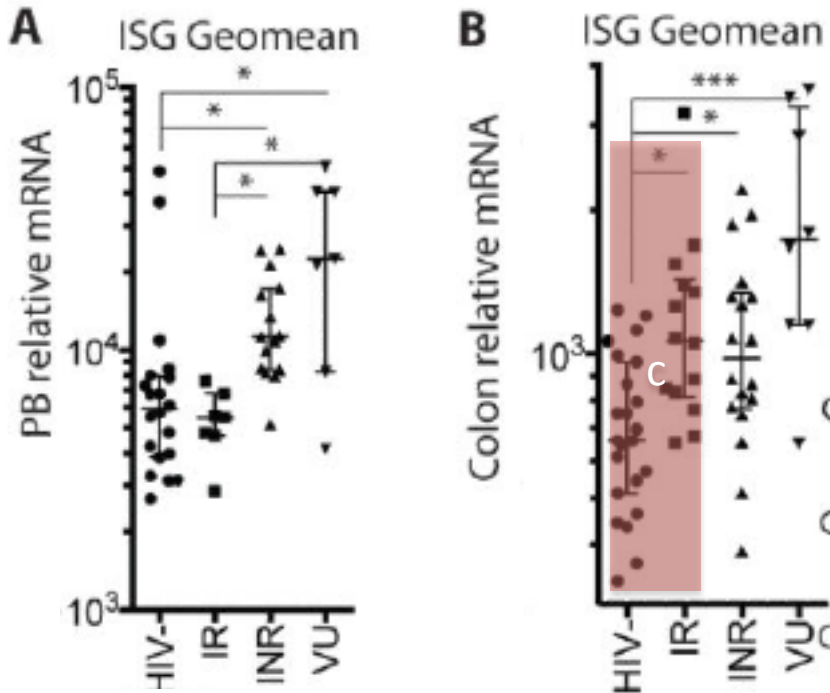


CD4 =668/mm³(451–849)

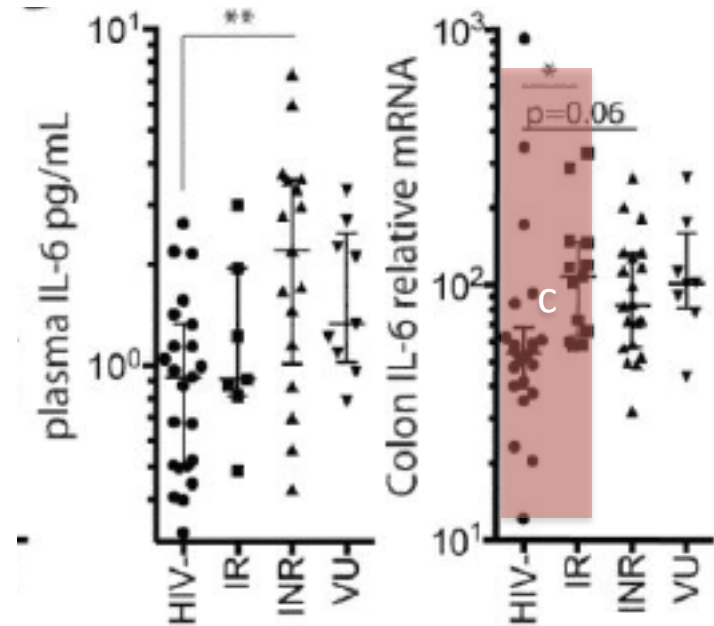
- Moins d'anomalies si traitement précoce (Kok et al. 2015)?

- Cette translocation est associée à une inflammation locale persistante

ISG



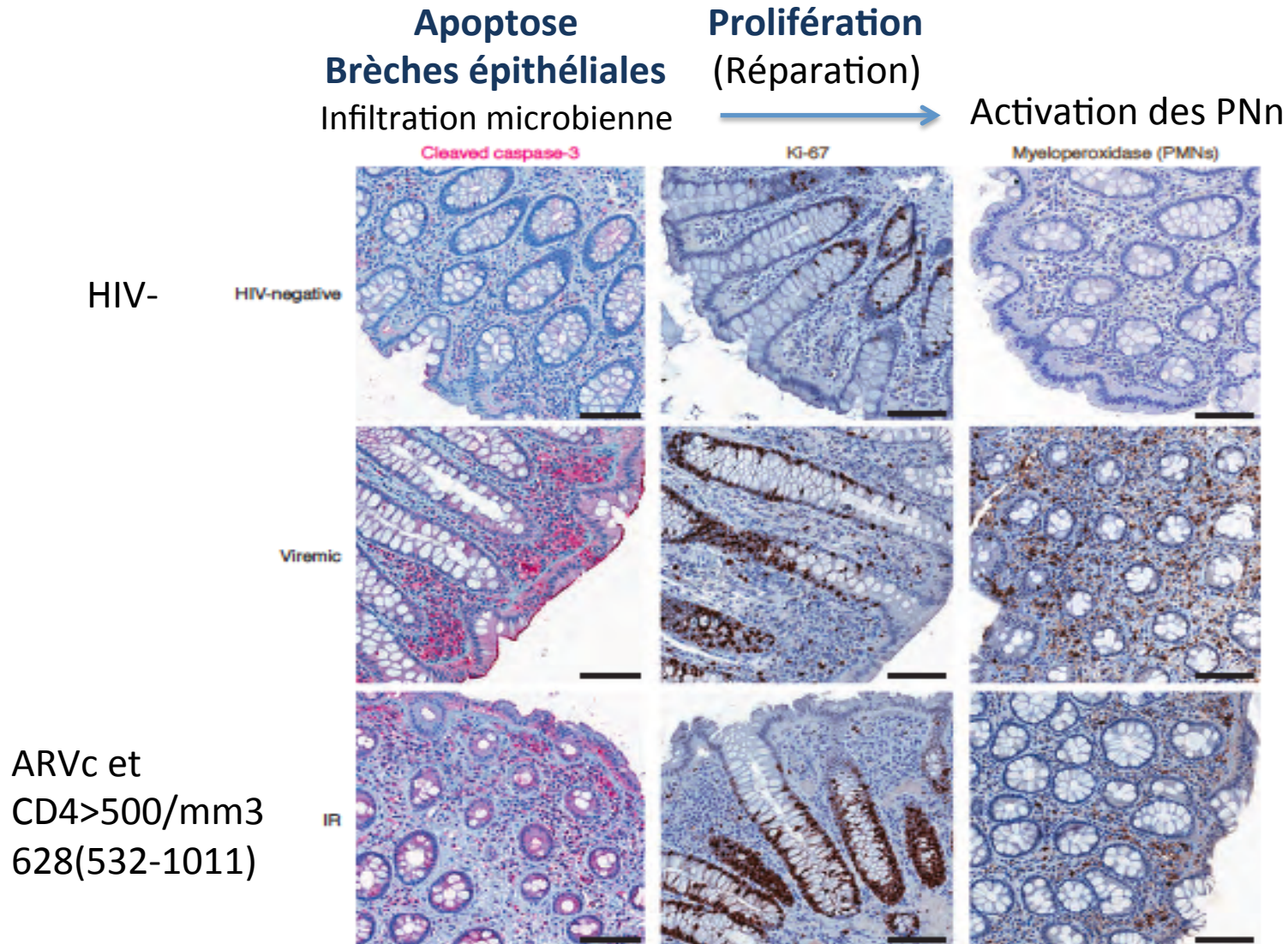
IL-6



Non associé au virus (mesure cell-associated HIV-RNA et DNA dans le tissu)

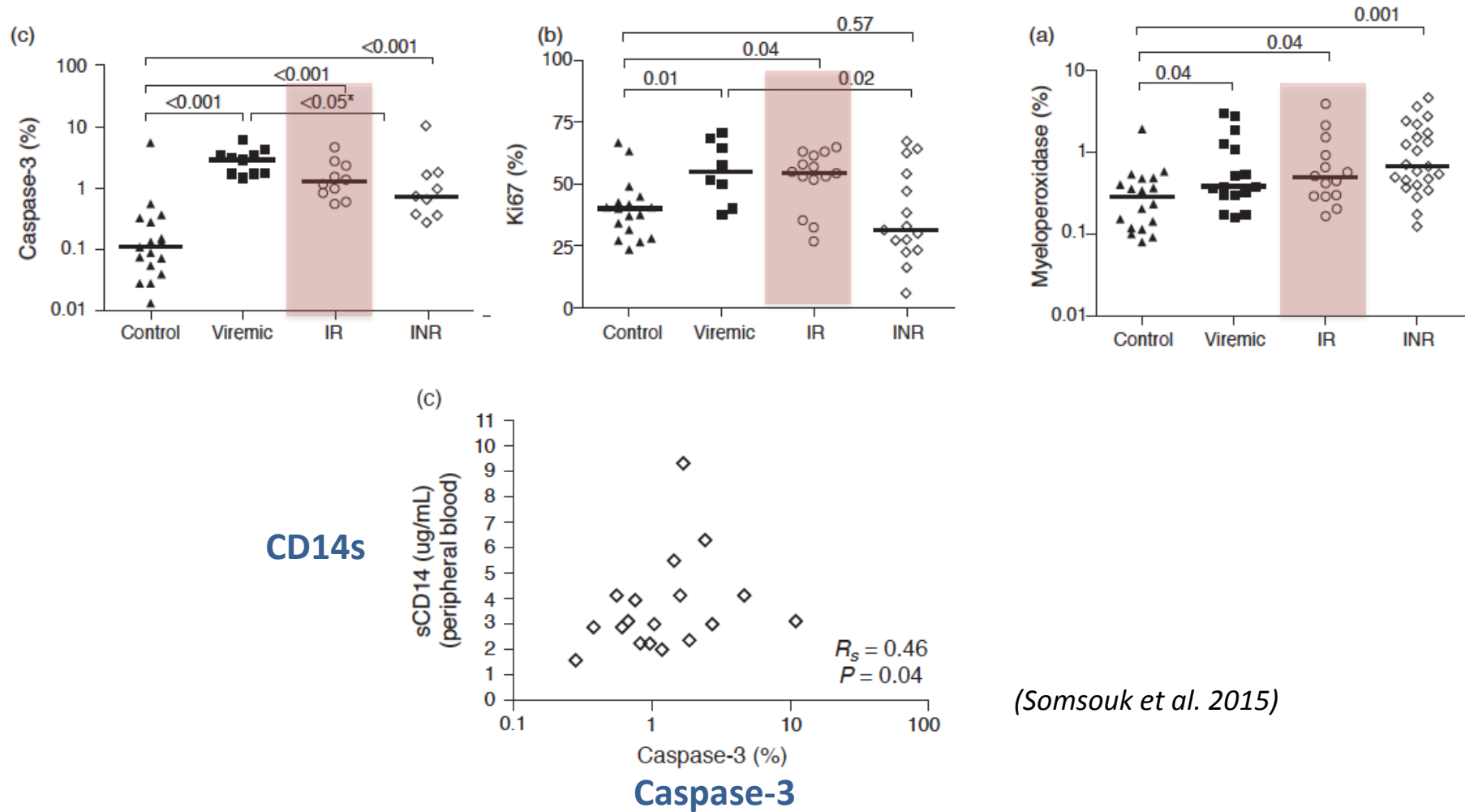
Rôle de l'atteinte de la barrière épithéliale?

- Normalisation possible de la barrière épithéliale sous ARVc (*Epple et al. 2009*), Mais persistance d'anomalies +++ patients ARVc CD4 > 500/mm³ :



(Somsouk et al. 2015)

- l'inflammation persistante est corrélée à l'altération épithéliale



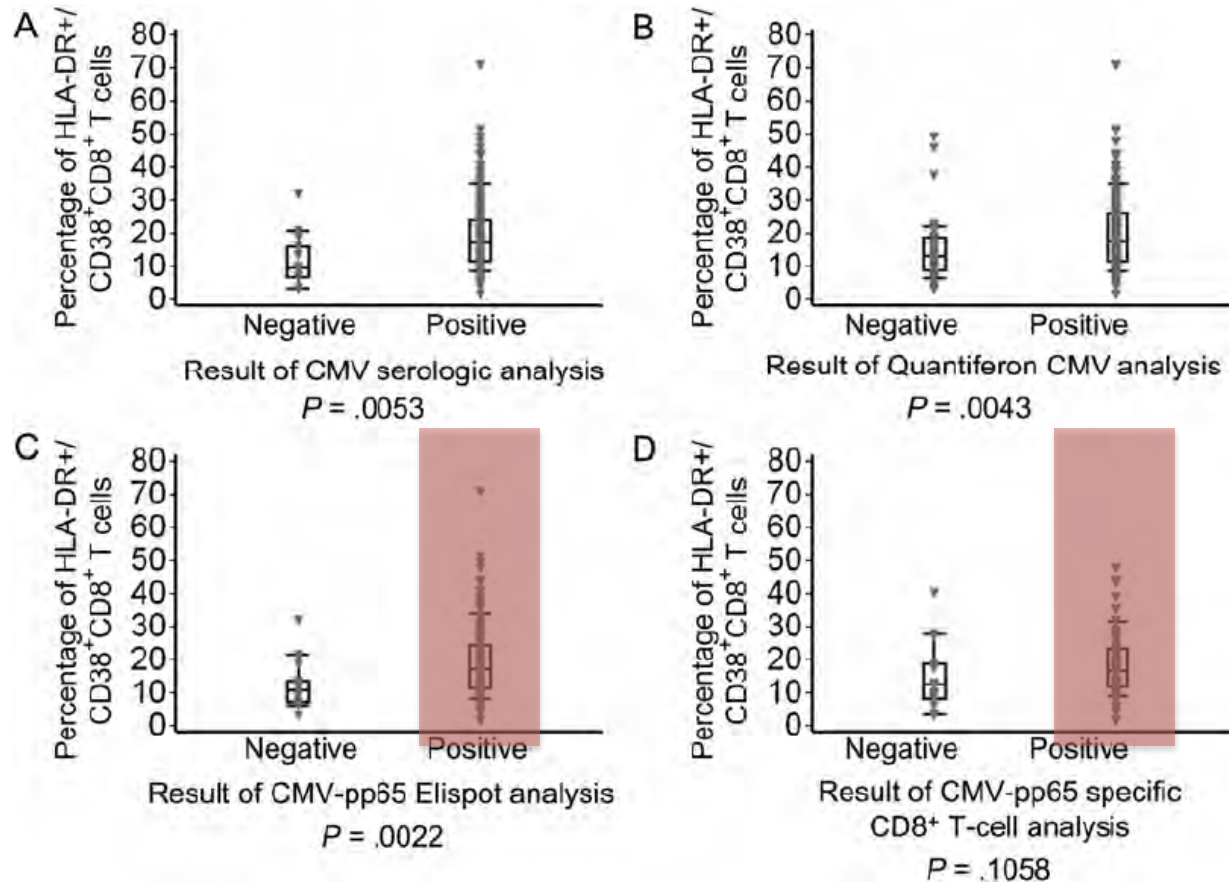
- Mais pas à l'activation des cellules T : (Wittkop et al. 2013)
absence de corrélation entre sCD14 ou 16SrDNA et % CD8+ HLA-DR+CD38+ non corrélé à
($r = -0.03$, $p = .6904$ et $r = -0.13$, $p = .1050$, respectively, spearman)

Causes : CMV et Activation / Sénescence

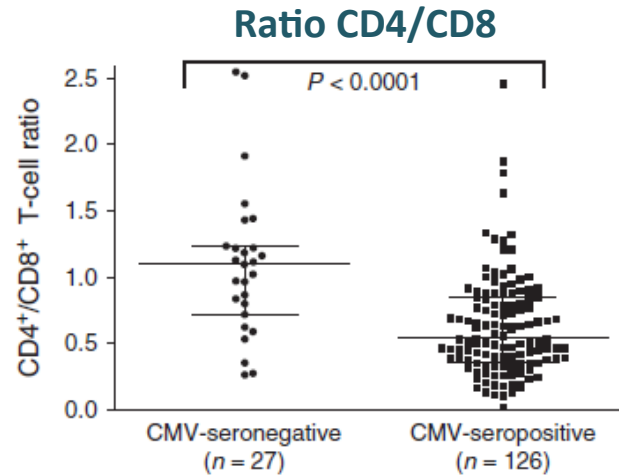
- Les réponses T anti-CMV sont significativement associées à l'activation des T CD8+

La majorité des CD8 spécifiques du CMV = EM en différenciation terminale
(indépendant du nb CD4, entre autres)

Med CD4 > 500/
mm³
VL < detc

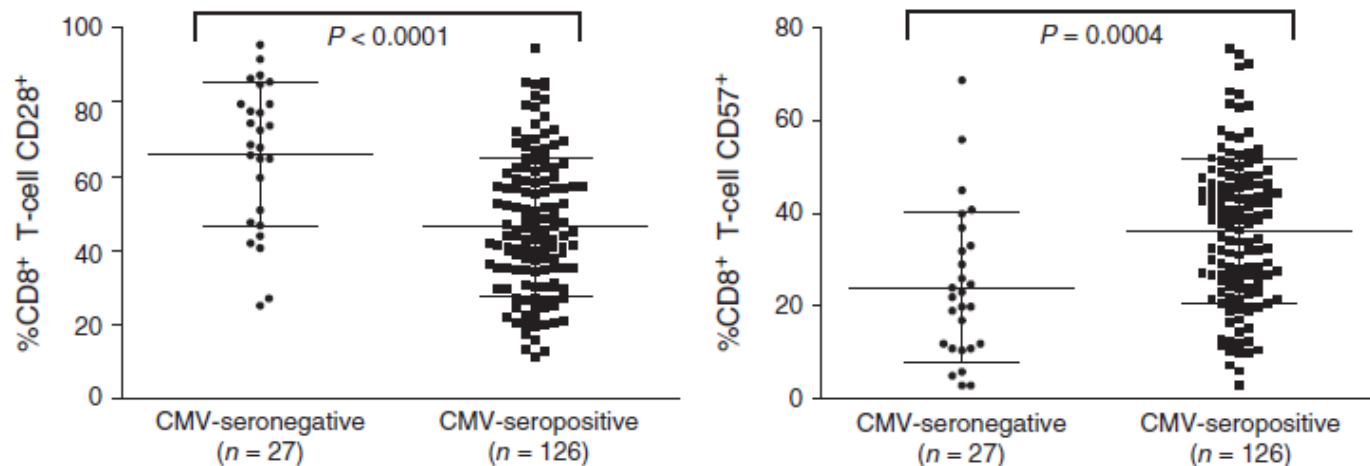


- Les paramètres du Profil de risque immunologique (CD4/CD8, immunosénescence) sont associé à la séropositivité pour le CMV



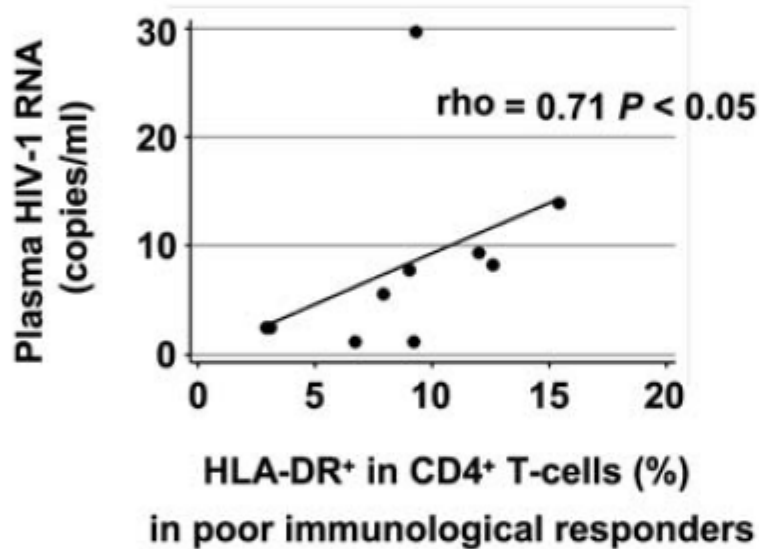
Mediane CD4 >500

Marqueurs d'immunosénescence ($\searrow$ CD28, $\nearrow$ CD57)

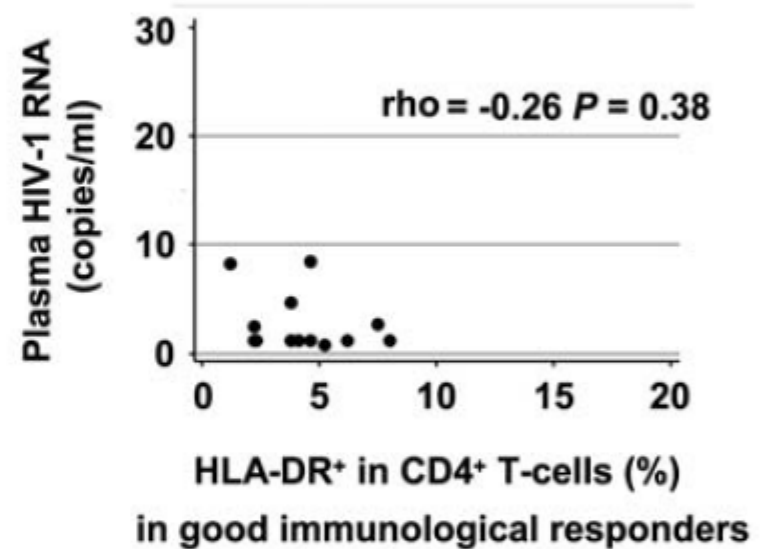


Alors que la réplication virale résiduelle ne semble pas intervenir dans l'activation chez les patients ARV CD4>500/mm3

ART CD4<200



ART CD4>500



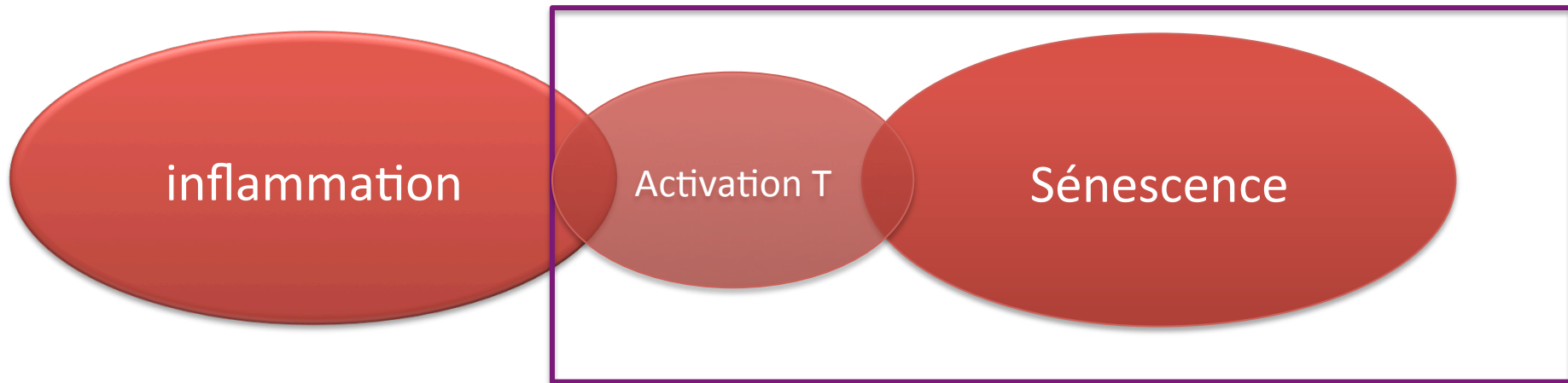
Magnier et al., PLoS One 2009

Activation persistante corrélée au réservoir (ADN VIH) ?

Peu clair (oui mais qu'avec une seule des techniques de mesure ADN dans resting T4 (Cokerham , PLoS One 2014)

Au total, Patients ARVc CD4>500/mm³

Peut être prévenu par traitement précoce?

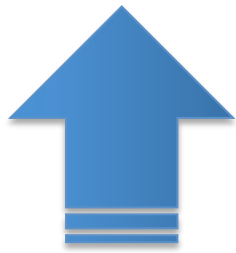


Ratio CD4/CD8 anormal

IL-6, CD14s, us-CRP
D-dimers

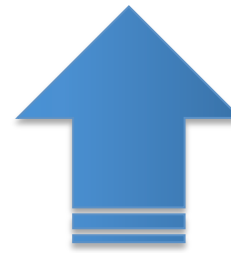
HLA-DR+/CD38+
Surtout sur les T CD8+

CD160+PD1+
Tbet^{low}- Eomes^{high}
Surtout sur les T CD8+
CD8 anti-CMV



GUT

Anomalies barrière épithéliale
Translocation microbienne



CMV

Autres co-infections?

Conséquences cliniques?

- **Mortalité** (*Lewden et al. 2012*)

Taux de mortalité patients VIH CD4>500/mm³ similaire à la population générale
Sauf usagers de drogues ou si ATCD de SIDA

- **Cancer** (*Hleyhel et al. 2013 et 2014*)

Risque reste augmenté pour Kaposi, Hodgkin, Cancer du canal anal,
+/- cancer du foie, Lymphome non Hodgkinien

- **Evènements SIDA (tumoraux ou non)** (*Mocroft et al. 2013, COHERE*)

les patients CD4 500-750/mm³ ont un taux d'évènements SIDA augmenté /
patients CD4 750-999/mm³:

aIRR 1,20 tout évènements et 1,52 évènements cancer

(patients CD4> 1000/mm³ : aIRR 0,92)

Facteurs influençant la Reconstitution Immune au long cours (cARV)

- La plupart des patients (80%) atteignent $CD4 > 500/mm^3$, mais nécessite parfois (8%) > 5 ans de contrôle viral (*Rajasuriar et al. 2011*)
- Causes associées à une moins bonne remontée des CD4, **multifactoriel** :
 - **Nadir** (*revu en Lederman et al. 2013*)
 - **Âge** (*Lederman et al. 2000, Stuart et al. 2002*)
 - **Immunosénescence** (*Sauce et al. 2011, Zhang et al. 2011*)
centrale (MO, thymus) et périphérique (gut, ganglions, cellulaire)
 - **CMV** (*Barett et al. 2014, Sauce et al. 2011*)
 - **Activation/ différenciation** (différentes causes) (*Hunt et al. 2003, Marchetti et al. 2006 ...*)
 - **Génétique** (*Hass et al. 2006*)
polymorphismes : TRAIL, TNFa, Bim, IL-15, IL-15R, IFNa, IL-2
mais pas CCR5d32 ou des polymorphismes de son promoteur
 - **Combinaisons ARV ?**
moins rapide si PI dans ttt initial (*Rajasuriar 2011*), meilleure (*Barreiro et al. 2002*) ...
- **Gradient de reconstitution ?**
bons répondeurs, mauvais répondeurs, non répondeurs, chuteurs?

Remerciements : Mathieu Chevalier, Laurence Weiss