

HERPESVIRUS ET VIH

28^{ème} Journée Régionale de Pathologie Infectieuse

E.K. ALIDJINOÛ, MD, PhD
MCU-PH Virologie



Lille, 11 octobre 2022

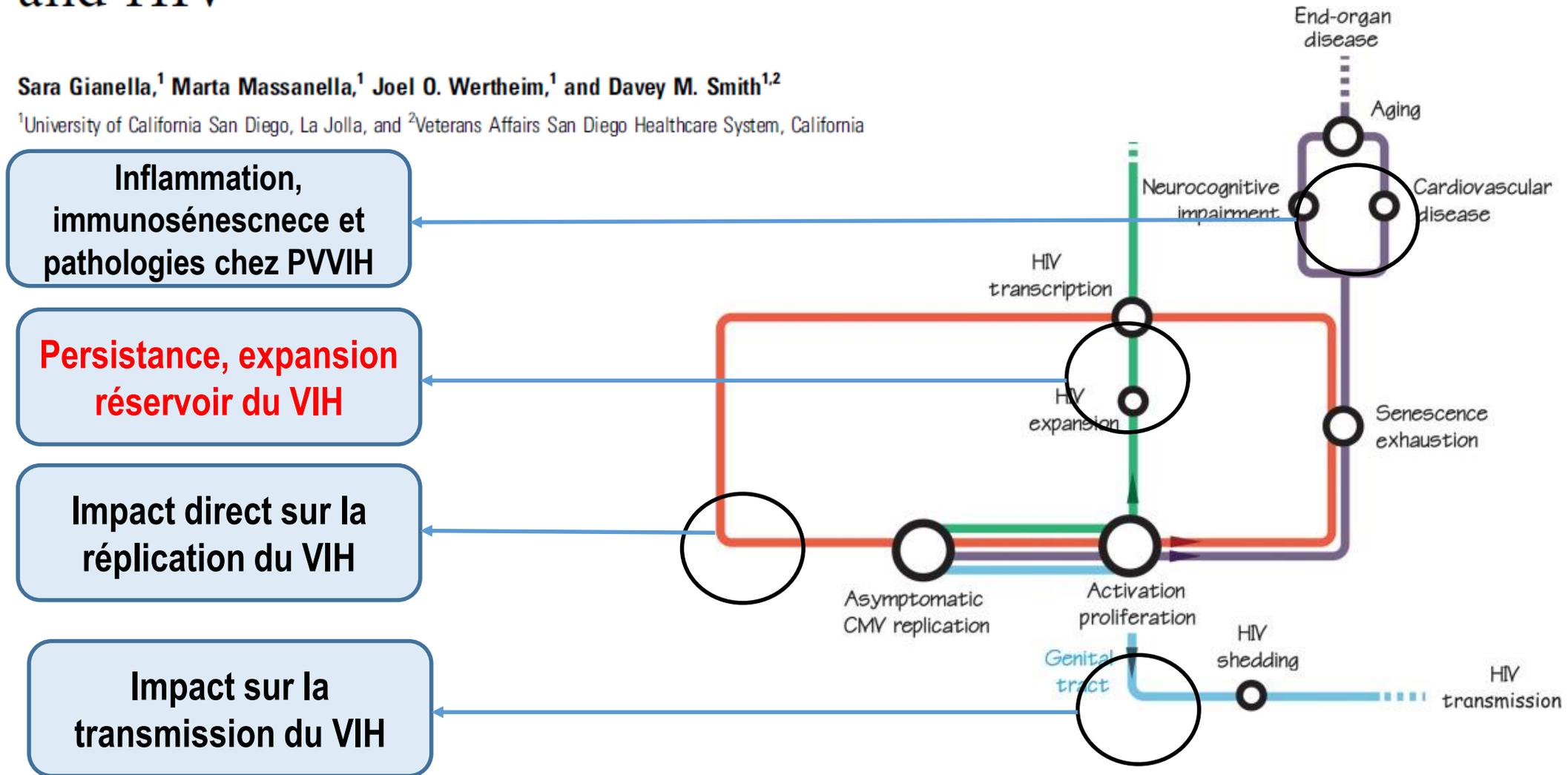
LA CO-INFECTION HERPESVIRUS ET VIH

- Les HHV infectent l'homme depuis le début de l'humanité... Le VIH est plus jeune!
- HHV et VIH sont à l'origine d'infections persistantes dans l'organisme
- Presque toutes les personnes infectées par le VIH sont également infectées par ≥ 1 HHV.
- Les co-infections HHV: présentation clinique, conditions définissant le SIDA
- Chevauchement considérable entre les « épidémies » VIH et de HHV: hasard épidémiologique ou synergie au-delà (interactions???)

The Sordid Affair Between Human Herpesvirus and HIV

Sara Gianella,¹ Marta Massanella,¹ Joel O. Wertheim,¹ and Davey M. Smith^{1,2}

¹University of California San Diego, La Jolla, and ²Veterans Affairs San Diego Healthcare System, California



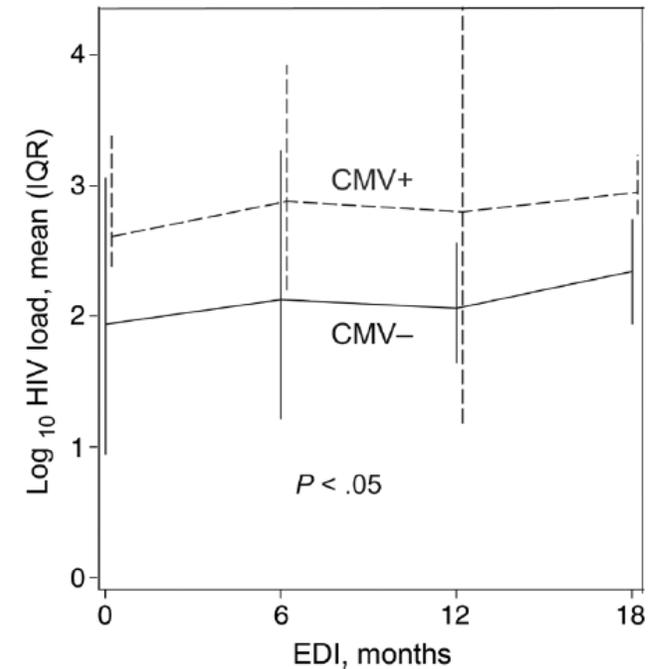
Cytomegalovirus DNA in Semen and Blood Is Associated With Higher Levels of Proviral HIV DNA

Sara Gianella,¹ Christy M. Anderson,¹ Milenka V. Vargas,¹ Douglas D. Richman,^{1,2} Susan J. Little,¹ Sheldon R. Morris,¹ and Davey M. Smith^{1,2}

113 patients naïfs de traitement ARV



La réplication du CMV dans le sang et le sperme était associée à des niveaux plus élevés d'ADN VIH dans les PBMCs



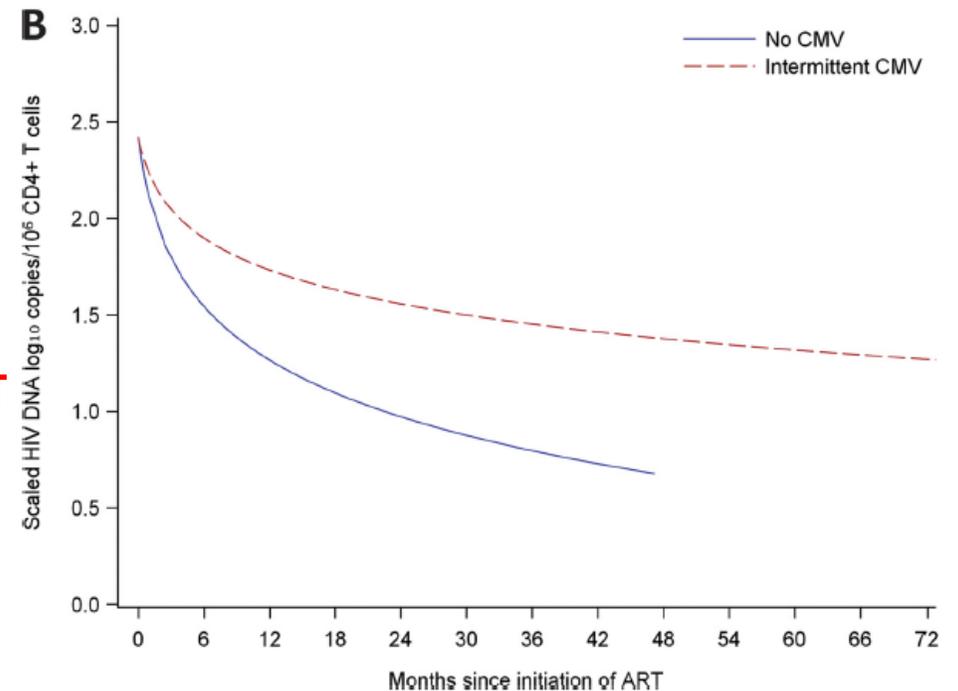
Replication of Human Herpesviruses Is Associated with Higher HIV DNA Levels during Antiretroviral Therapy Started at Early Phases of HIV Infection

Sara Gianella,^a Christy M. Anderson,^a Susanna R. Var,^a Michelli F. Oliveira,^a Steven M. Lada,^a Milenka V. Vargas,^a
Marta Massanella,^a Susan J. Little,^a Douglas D. Richman,^{a,b} Matthew C. Strain,^a Josué Pérez-Santiago,^a Davey M. Smith^{a,b}
University of California, San Diego, La Jolla, California, USA^a; Veterans Affairs San Diego Healthcare System, San Diego, California, USA^b

- Longitudinal study following 107 men starting ART
- A total of 607 PBMC samples
- Follow-up period of 19 months

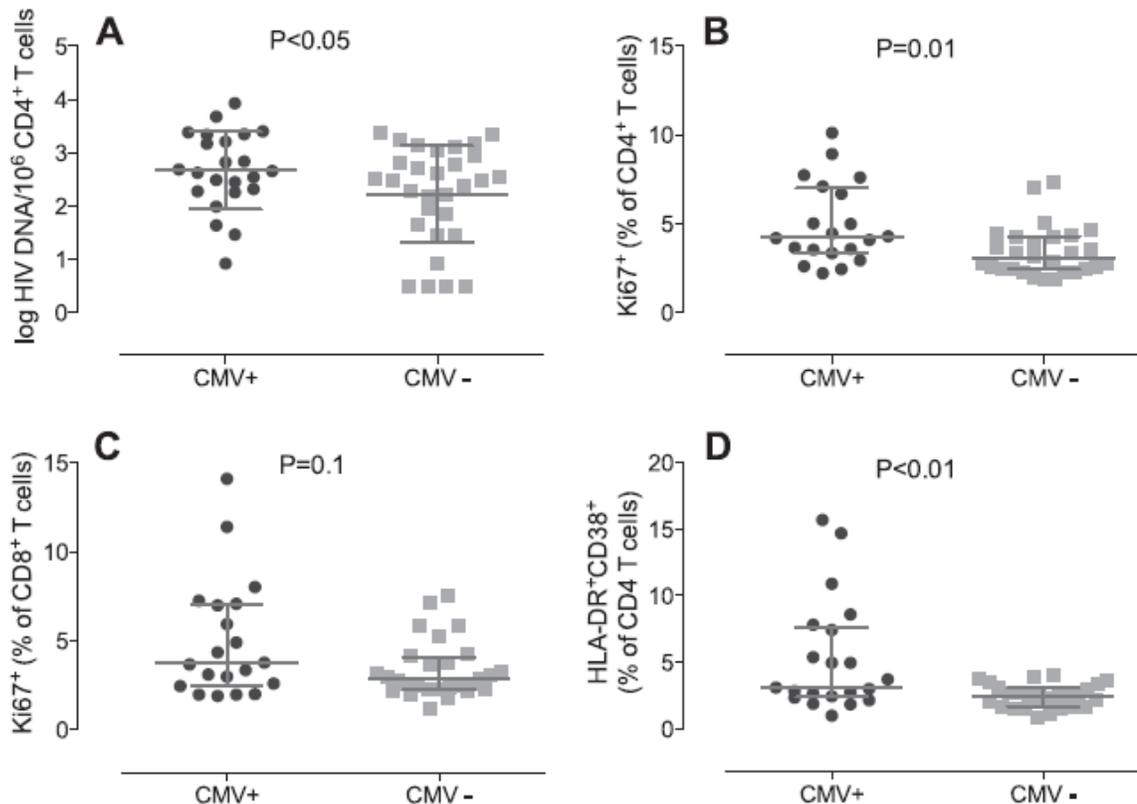


Association between presence of CMV and EBV replication in PBMCs and slower decay rate of the HIV DNA reservoirs during ART



Cytomegalovirus Replication in Semen Is Associated with Higher Levels of Proviral HIV DNA and CD4⁺ T Cell Activation during Antiretroviral Treatment

Sara Gianella,^a Marta Massanella,^a Douglas D. Richman,^{a,b} Susan J. Little,^e Celsa A. Spina,^{a,b} Milenka V. Vargas,^a Steven M. Lada,^a Eric S. Daar,^c Michael P. Dube,^d Richard H. Haubrich,^e Sheldon R. Morris,^e Davey M. Smith,^{a,b} the California Collaborative Treatment Group 592 Team



- 53 HIV-infected men on long-term antiretroviral therapy (ART) with suppressed HIV RNA in blood plasma.



Asymptomatic CMV shedding in semen associated with higher levels of proliferating and activated CD4 T cells in blood ($P < 0.01$), and five times higher average levels of HIV DNA in blood CD4 T cells

Human Immunodeficiency Virus Type 1 Persistence Following Systemic Chemotherapy for Malignancy

Timothy J. Henrich,^{1,2,3} Kristen S. Hobbs,^{1,2} Emily Hanhauser,^{1,2} Eileen Scully,^{2,3,4} Louise E. Hogan,^{1,2,3} Yvonne P. Robles,² Kaitlyn S. Leadabrand,¹ Francisco M. Marty,^{2,3,4} Christine D. Palmer,⁵ Stephanie Jost,^{5,6} Christian Körner,⁵ Jonathan Z. Li,^{2,3} Rajesh T. Gandhi,^{3,5,7} Ayad Hamdan,^{3,6} Jeremy Abramson,^{3,7} Ann S. LaCasce,^{3,4} and Daniel R. Kuritzkes^{2,3}

15 patients VIH-1 recevant une chimiothérapie systémique ou une greffe de cellules souches autologues pour le traitement d'hémopathies malignes et des tumeurs solides.



Malgré une réduction transitoire des LT CD4+ capables d'héberger le VIH-1

- ✓ ↑ charge ADN VIH-1 dans les LT CD4+, dans les mois suivant la fin de la chimio chez des patients sous ARV.
- ✓ ↓ diversité des CD4 et expansion clonale du VIH lors de la reconstitution des LT CD4 + après l'arrêt de la chimio.
- ✓ **ADN VIH-1 détecté préférentiellement, et parfois exclusivement, dans les LT CD4+ anti-CMV et anti-EBV**

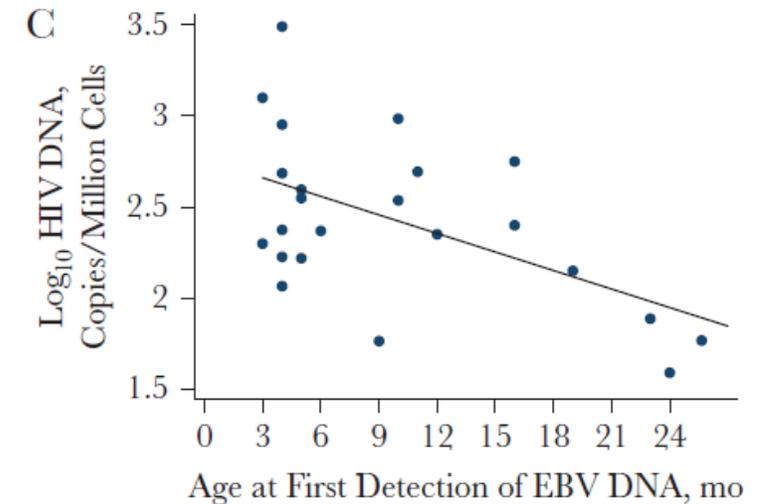
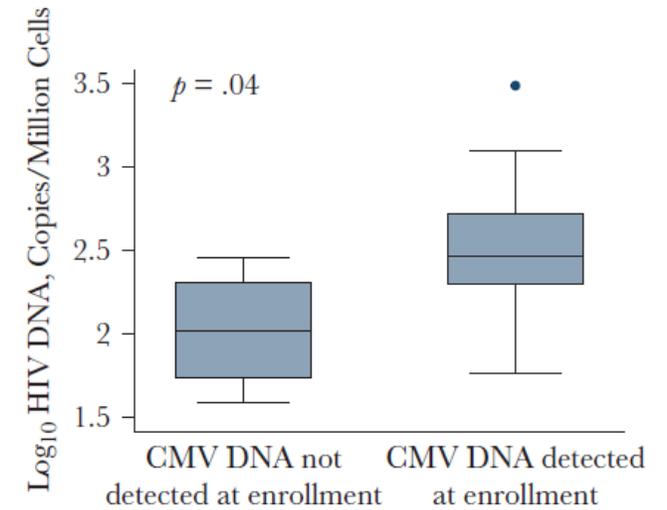
Association Between Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Viremia And Human Immunodeficiency Virus DNA Levels in the Reservoir of Kenyan Infants Receiving Antiretroviral Therapy

Jennifer A. Slyker,^{1,2} Brandon Guthrie,^{1,2} Mark Pankau,^{1,7} Kenneth Tapia,¹ Dalton Wamalwa,³ Sarah Benki-Nugent,¹ Evelyn Ngugi,⁸ Meei-Li Huang,⁴ Irene Njuguna,^{1,2} Agnes Langat,⁸ Grace John-Stewart,^{1,2,5,6} and Dara Lehman^{1,7}

26 enfants VIH-1 contrôlés sous ARV (initiation ARV avant 7 mois). PCR CMV et EBV dans le sang à l'inclusion, PCR ADN VIH 24 mois d'ARV



Acquisition de CMV et d'EBV était associée à une charge ADN VIH-1 plus élevée après 24 mois d'ARV, indépendamment des charges virales plasmatiques dans le temps.



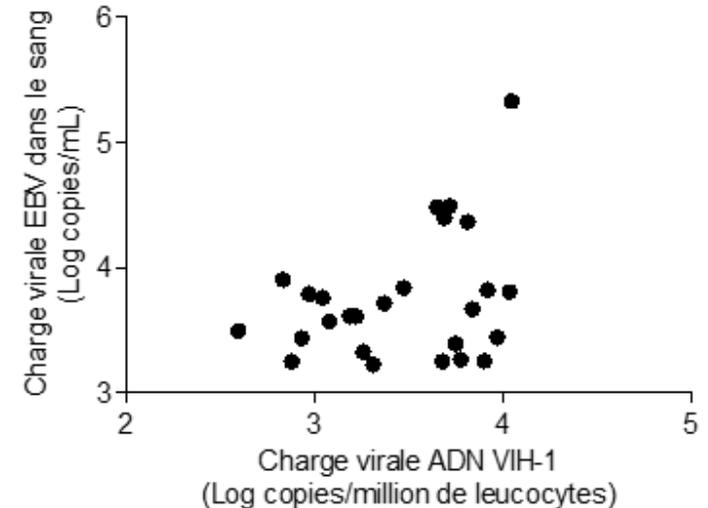
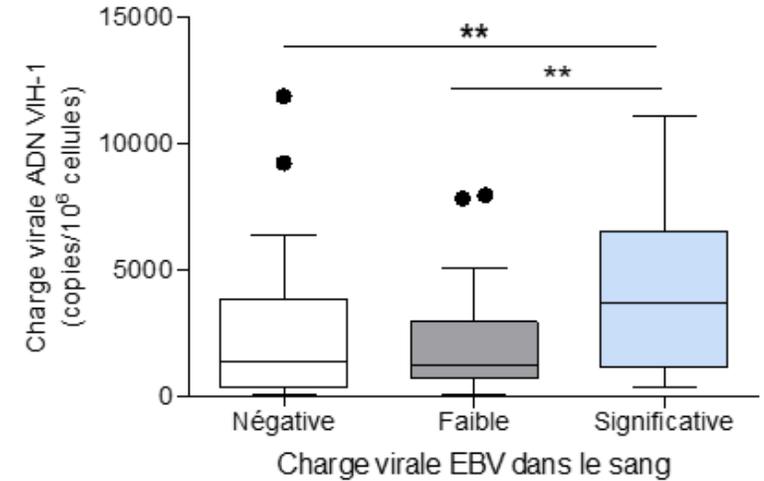
CMV/EBV ET ADN VIH-1

103 patients naïfs

ADN CMV: 16 patients (15.5%) dont seulement 6 (5,8%) avec CV >500 copies/mL = LOQ (636 et 5088 copies/mL)

ADN EBV: 66 patients (64,1%), avec CV >1500 copies = LOQ chez 26 patients (27%) (2380 – 7190) copies/mL

Personal data



MAINTENANCE D'UN RÉSERVOIR VIH

- Stabilité et longévité d'une petite population de LT mémoires avec une infection VIH latente
- Ces cellules infectées de manière latente peuvent proliférer en réponse à divers stimuli antigéniques ou cytokiniques
- Le VIH peut se répliquer très faiblement malgré le traitement ARV, en particulier dans certains sanctuaires immunologiques → activation immunitaire et recrutement de cellules cibles

Siliciano JM and Siliciano RF. J Infect Dis 2015

Murray AJ et al. J Immunol 2016

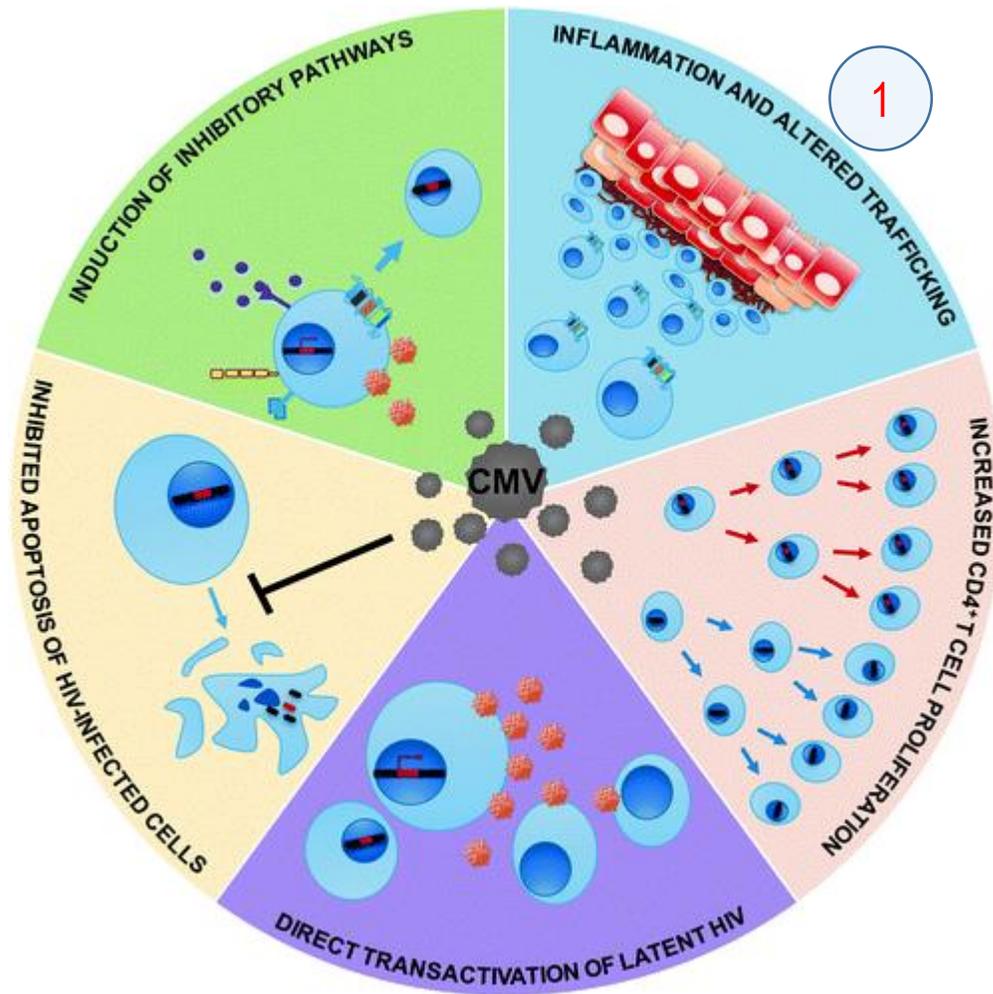
Maidji E et al. PLoS Pathog 2017

CMV ET PERSISTANCE DU RÉSERVOIR VIH

Focus sur le CMV ???

- Acteur majeur de l'interaction avec le système immunitaire
- Chez les sujets non VIH: environ 10 % des LT mémoire CD4 et CD8 dans la circulation ciblent les antigènes du CMV,
- Chez les sujets âgés, ce taux peut ↑ jusqu'à environ 30% des CD4 et près 50% des CD8
- Chez les adultes infectés par le VIH, les taux de LT CD8 et CD4 spécifiques au CMV sont plus élevés, similaires aux proportions observées chez les personnes âgées non VIH
- Restent élevés même après la suppression virologique

MÉCANISMES CMV ET PERSISTENCE VIH



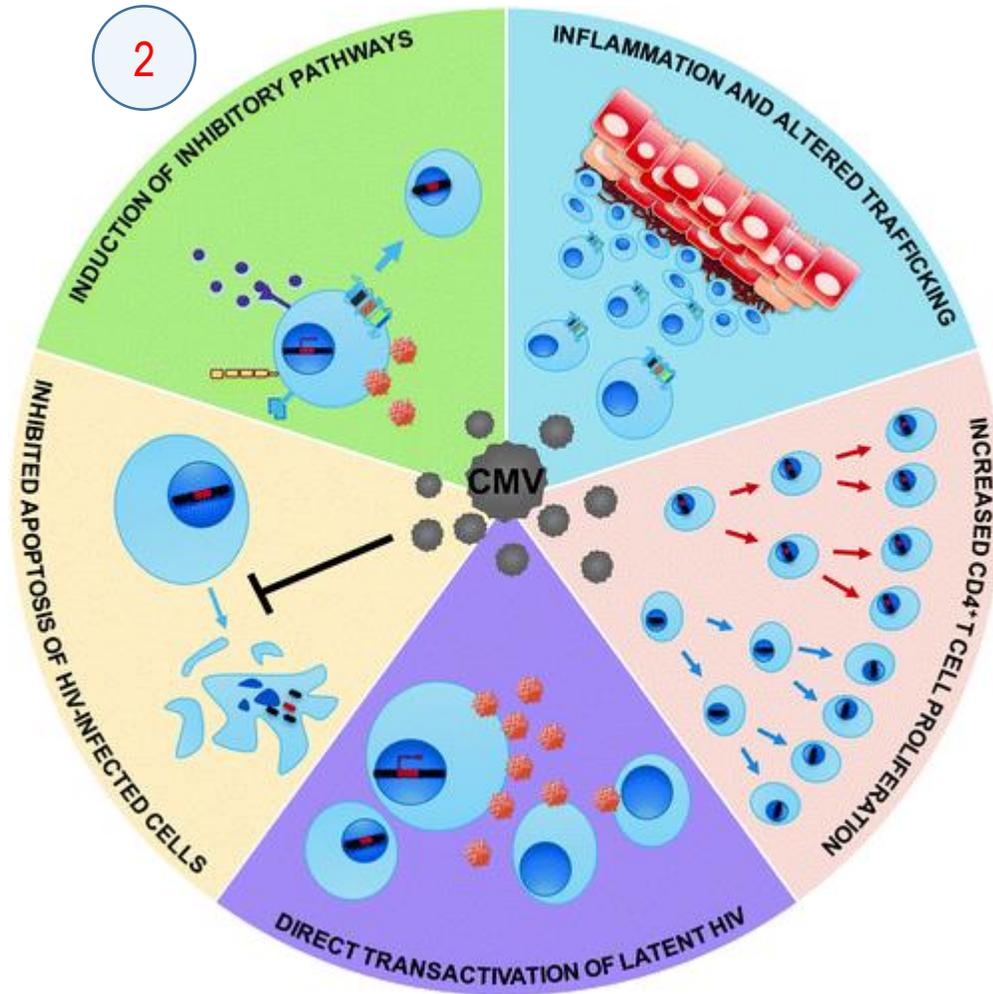
Altération du trafic cellulaire médié par les récepteurs de chimiokines vers les sites de inflammation

Le CMV induit un environnement pro-inflammatoire qui pourrait favoriser l'afflux de cellules cibles du VIH aux sites de persistance du VIH

- Induction cytokines et chimiokines homologues
- Modulation cytokines et chimiokines homologues
- **Augmentation de l'expression de CCR5**

Exemple de la muqueuse intestinale

MÉCANISMES CMV ET PERSISTANCE VIH



Induction de voies immunitaires inhibitrices

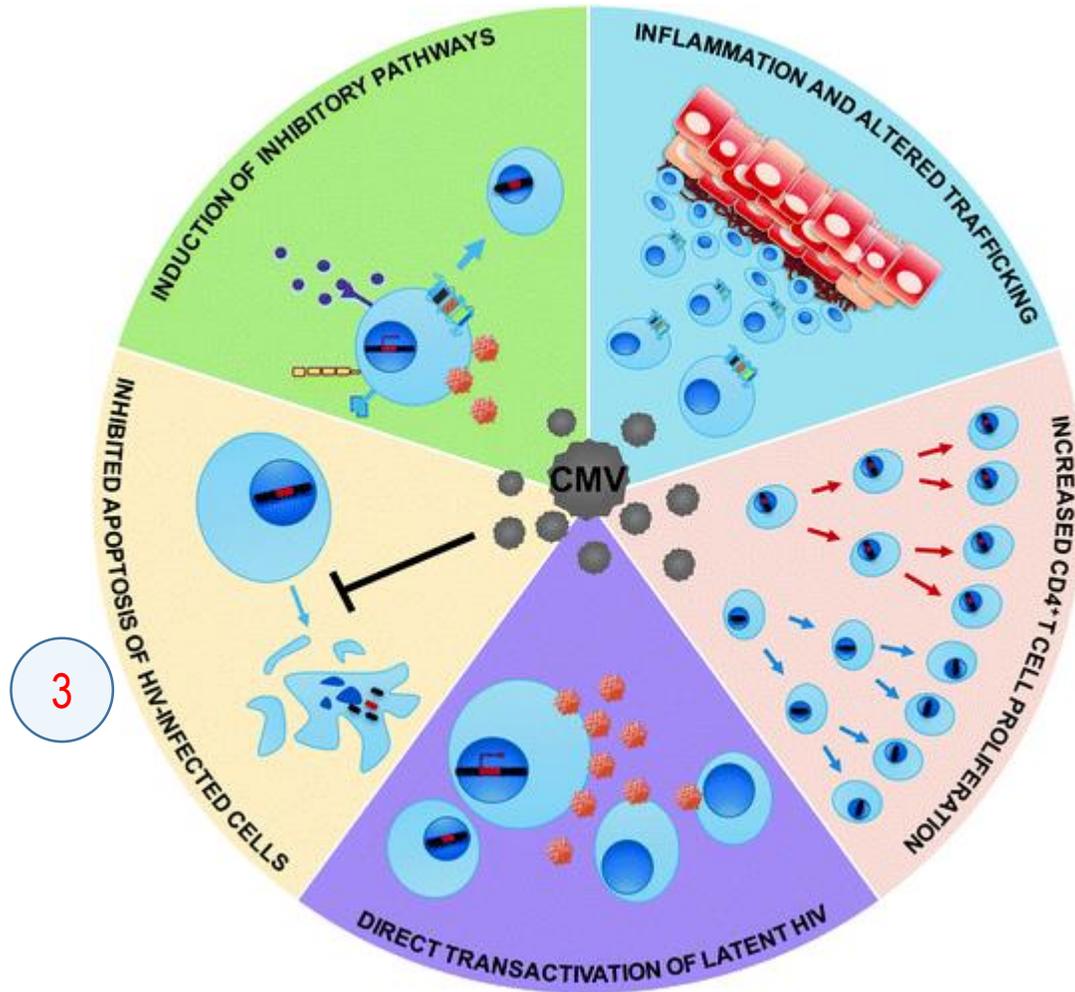
- Inhibition de l'expression HLA sur les cellules

Ex: le CMV code pour leurs homologues viraux des molécules HLA de classe I → éviter l'immuno-surveillance par les cellules NK

- Détournement des voies de signalisation cellulaire → favoriser la persistance du VIH

Ex: Signalisation PD-1 sur les CD4 récemment infectés → état de persistance plutôt que mort cellulaire induite

MÉCANISMES CMV ET PERSISTANCE VIH



Inhibition de l'apoptose

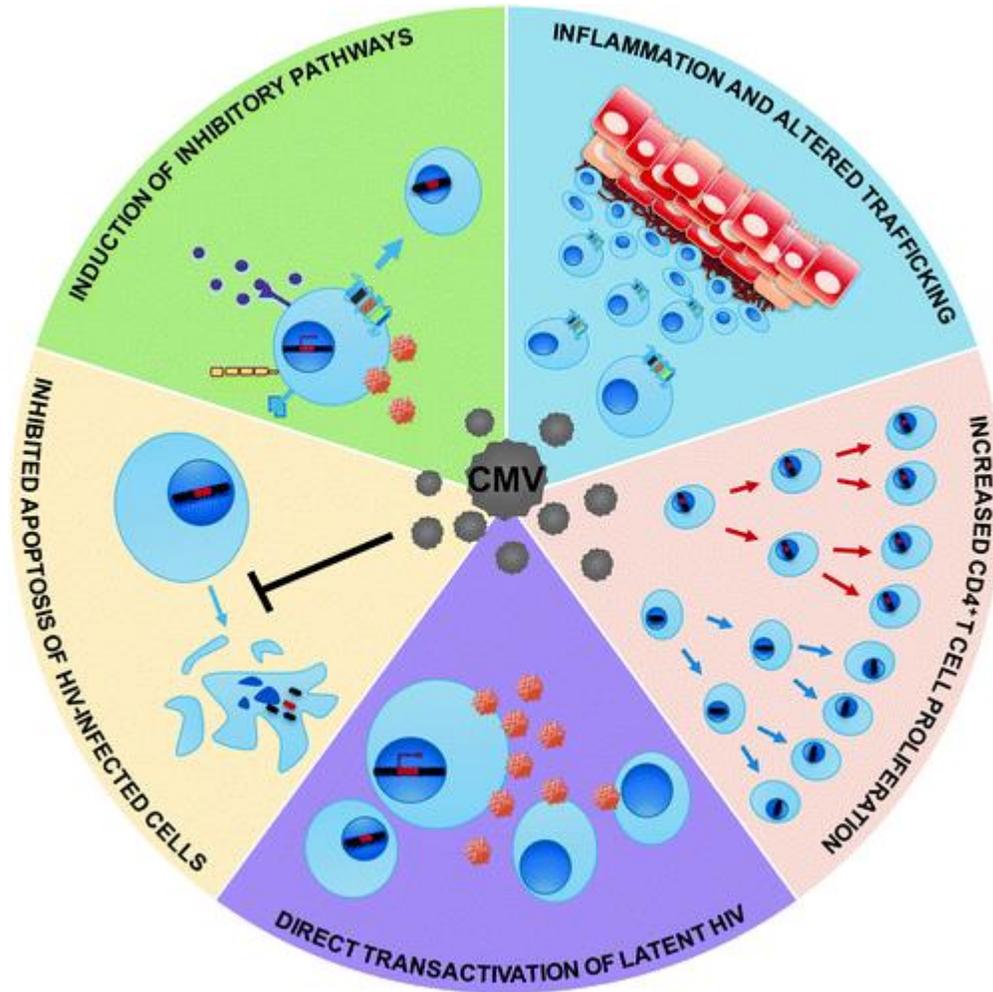
Bloquer l'apoptose favorise la persistance du VIH

Le CMV peut interférer avec l'apoptose

Deux protéines virales inhibant l'apoptose,

- vMIA: inhibiteur viral de l'apoptose localisé dans la mitochondrie: inhibition de la libération de cytochrome C
- vICA: inhibiteur viral de l'apoptose induite par la caspase-8 (vICA): interférence avec l'activation de Caspase 8

MÉCANISMES CMV ET PERSISTANCE VIH



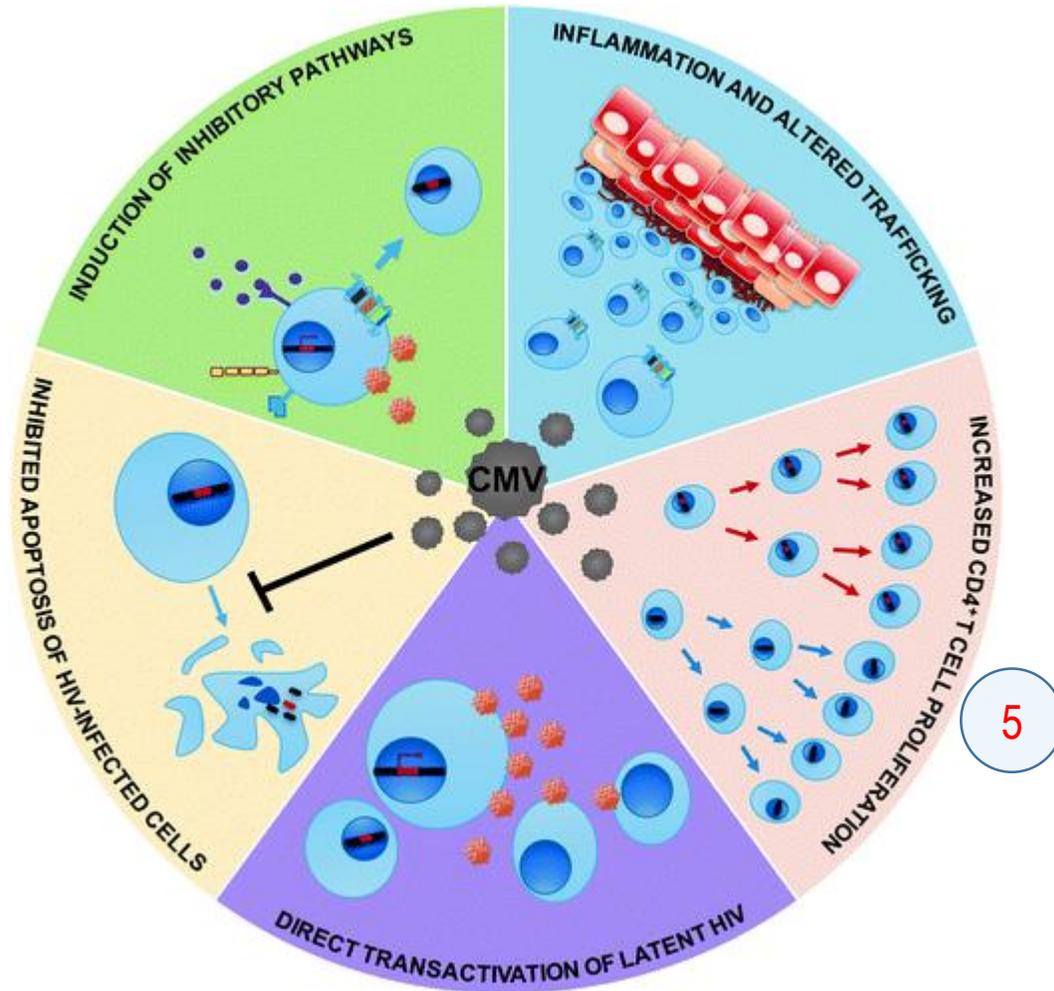
Transactivation directe du VIH

Intégration préférentielle du VIH dans régions transcrites, rendant son expression particulièrement sensible à la régulation par les facteurs de transcription de l'hôte.

Le CMV (en particulier les gènes précoces immédiats) pourrait induire l'expression du provirus en manipulant les voies de transcription cellulaire

Ex: Activation CMV-induite de la signalisation mTOR peut être impliquée dans l'induction de l'expression du VIH

MÉCANISMES CMV ET PERSISTANCE VIH



Prolifération et expansion clonale des cellules cibles du VIH

Phénomène clé; LT CD4 mémoire +++

Les analyses génétiques du provirus et les sites d'intégration chez des sujets VIH contrôlés : expansion clonale des LT CD4+ infectés par le VIH = mécanisme crucial de persistance virale chez les patients contrôlés

La capacité d'auto-renouvellement des LT CD4+ mémoire peut être directement modulée par des stimulations antigéniques comme le CMV

Hypothèse: la prolifération CMV-induite des LT concerne préférentiellement les cellules infectées par le VIH

BEAUCOUP D'ASSOCIATIONS, MAIS...

Réservoir VIH, CMV, inflammation, Activation immunitaire: Intriqués

Lien de causalité???

Direction de causalité???

Nécessité d'études interventionnelles:

Traitement du CMV ← Molécules moins toxiques

Merci pour votre attention

ek.alidjinou@chu-lille.fr

