

# Le microbiote chez les immunodéprimés

Dr Matteo Vassallo

Deeks et al.

Page 23

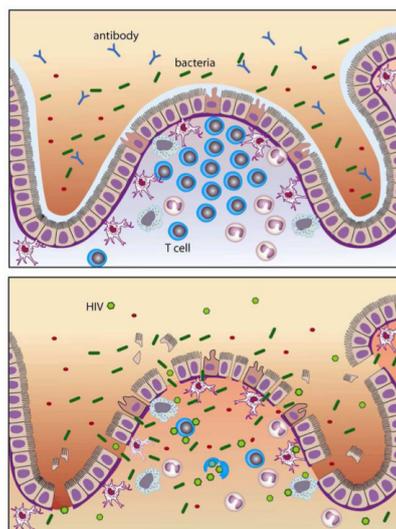


Figure 2. Impact of HIV on gut mucosa

The healthy gut mucosa is marked by functional tight epithelial junctions and a highly regulated, interrelated complex of dendritic cells, macrophages, neutrophils and T cells. This system generates protective mucus, antimicrobial peptides, and secreted antibodies. Normal gut flora is maintained and systemic exposure to microbes and microbial products limited (top). HIV infection alters most if not all aspects of gut defences, leading to breakdown in tight junctions, loss or dysregulation of

resident immune cells, alterations in gut flora, and microbial translocation (bottom).

L'infection à VIH est responsable d'une apoptose précoce des cellules immunitaires intestinales et d'une altération des jonctions serrées endothéliales

En phase chronique, réduction aussi des peptides antimicrobiens et de l'activité de macrophages et neutrophiles



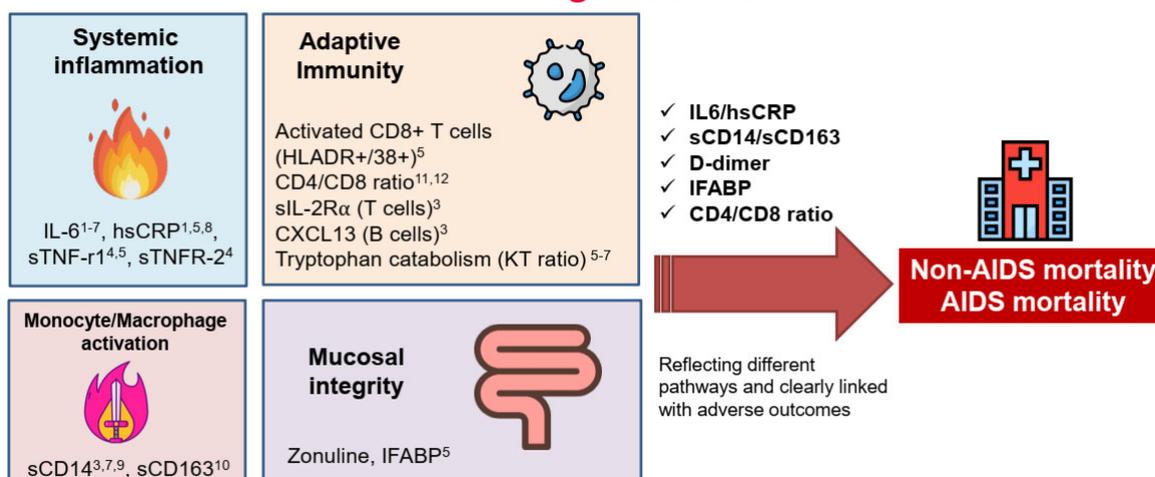
**Altération de la flore intestinale**

## Les conséquences inflammatoires d'un microbiote altéré

- Augmentation des Entérobactéries pro-inflammatoires
  - Augmentation des radicaux libres produits par les neutrophiles et les macrophages de la paroi intestinale
  - Translocation bactérienne
- Altération du métabolisme du tryptophane (altération des lymphocytes Th17 et des T reg)

➔ Activation chronique du système immunitaire avec inflammation et complications d'organes potentielles conséquentes

### Biomarkers of inflammation/immune activation linked with mortality during treated HIV



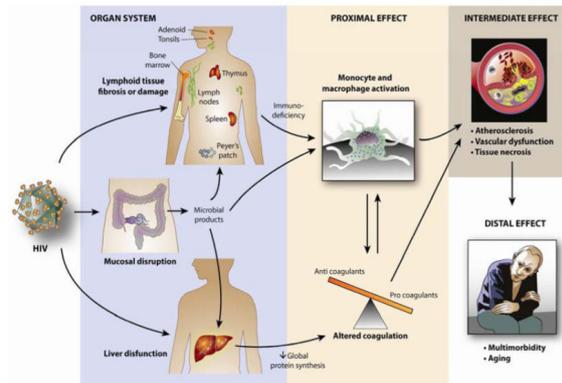
AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; CD, cluster of differentiation; CXCL13, CXC chemokine ligand 13; sCD, soluble cluster of differentiation; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; IFABP, Intestinal fatty-acid binding protein; IL-6, interleukin-6; sIL-2R $\alpha$ , soluble IL-2 receptor  $\alpha$ ; sTNFR, soluble tumor necrosis factor receptor.  
Elaboración propia. Ref: 1, Kuller. Plos Med 2008; 2, Ledwaba. Plos One 2012; 3, Wada. CID 2016; 4, Tenorio. JID 2014; 5, Hunt. JID 2014; 6, Byakwaga. JID 2014; 7, Lee. JID 2017; 8, Tien. JAIDS 2010; 9, Sandler. JID 2011; 10, Knudsen. JID 2016; 11, Serrano-Villar. Plos Pathogens 2014; 12, Molina. Lancet 2017

## sCD14 et sCD163

- Marqueurs d'activation monocyto-macrophagiques
- Différentes complications d'organe, chez les VIH mais aussi en population générale (athérosclérose)

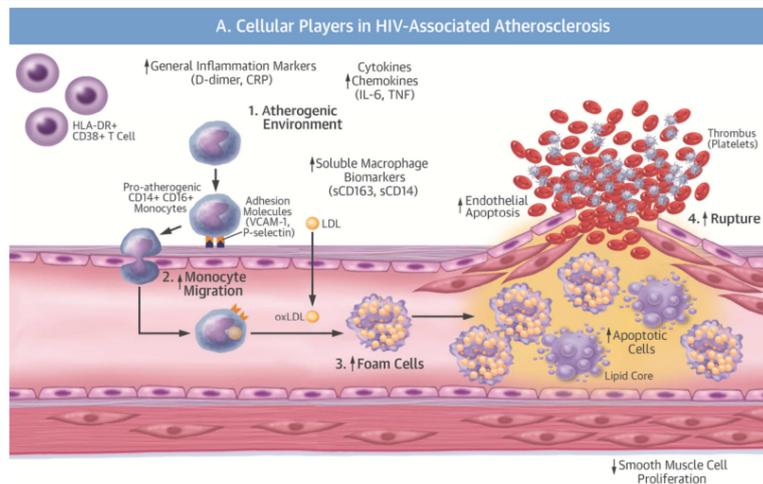
Deeks et al.

Page 22



**Figure 1. Pathogenesis of inflammation-associated disease in HIV-infected adults**

HIV infection causes damage to lymphoid and mucosa tissues, leading to progressive immunodeficiency, excess levels of pathogens (including HIV) and inflammation. HIV also damages the mucosa of the gut, leading to microbial translocation. HIV and its treatment also affects liver function through a variety of mechanisms. The collective effect of these initial insults is



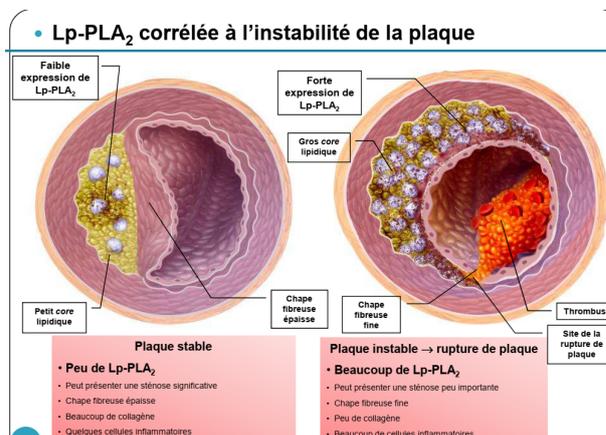
sCD163 est associé à la plaque d'athérosclérose  
 Chez les patients VIH+ suivis pendant 10 ans, chaque augmentation de quartile de sCD163 a été associée à augmentation de 35% de la mortalité (Knudsen et al.)

## Microbiote et athérosclérose (Wang et al. CROI 2022)

Analyse chez des sujets VIH+ et VIH- avec ou sans plaque d'athérosclérose

*Fusobacterium* et *Proteus* associés à la présence de la plaque, indépendamment du statut VIH

Lien fort entre *Fusobacterium* et phospholipase, enzyme corrélé à l'instabilité de la plaque



## Microbiote et troubles cognitifs

L'activation immunitaire chronique favorise le passage du VIH via la barrière hémato-encéphalique, avec l'infection chronique des cellules microgliales et la création d'un réservoir cérébral avec réplication autonome

J. Neurovirol.  
DOI 10.1007/s13365-013-0181-y

### Relevance of lipopolysaccharide levels in HIV-associated neurocognitive impairment: the Neuradapt study

Matteo Vassallo · Brigitte Dunais · Jacques Durant · Helene Carsenti-Dellamonica · Alexandra Harvey-Langton · Jacqueline Cottalorda · Michel Ticchioni · Muriel Laffon · Christine Lebrun-Frenay · Pierre Dellamonica · Christian Pradier

Le taux de LPS plasmatique est associé à la présence de troubles cognitifs chez les patients VIH+

## Microbiote et troubles cognitifs (2)

- La supplémentation en probiotiques pourrait aider à rétablir une flore intestinale correcte et à réduire l'inflammation
- Dans une étude italienne (Ceccarelli 2017, Nutrients), la supplémentation en probiotiques chez des patients VIH+ a permis la réduction de la neoptérine dans le LCR (marqueur d'activation monocytaire) et une amélioration des performances cognitives chez des patients ayant des troubles légers asymptomatiques

## Etude Procog

- Cannes, Nice et Montpellier
- Etude randomisée avec supplémentation en probiotiques (Vivomixx, riche en *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*) ou pas de supplémentation pendant 6 mois chez des patients VIH+ avec des troubles cognitifs symptomatiques ou asymptomatiques
- 35 sujets inclus, testés à J0 et M6 par des tests neuropsych et par des marqueurs biologiques

Research article

## Differential effects of antiretrovirals on microbial translocation and gut microbiota composition of HIV-infected patients

María J. Villanueva-Millán<sup>1</sup>, Patricia Pérez-Matute<sup>1,6</sup>, Emma Recio-Fernández<sup>1</sup>, José M. Lezana Rosales<sup>1</sup> and José A. Oteo<sup>1,2</sup>

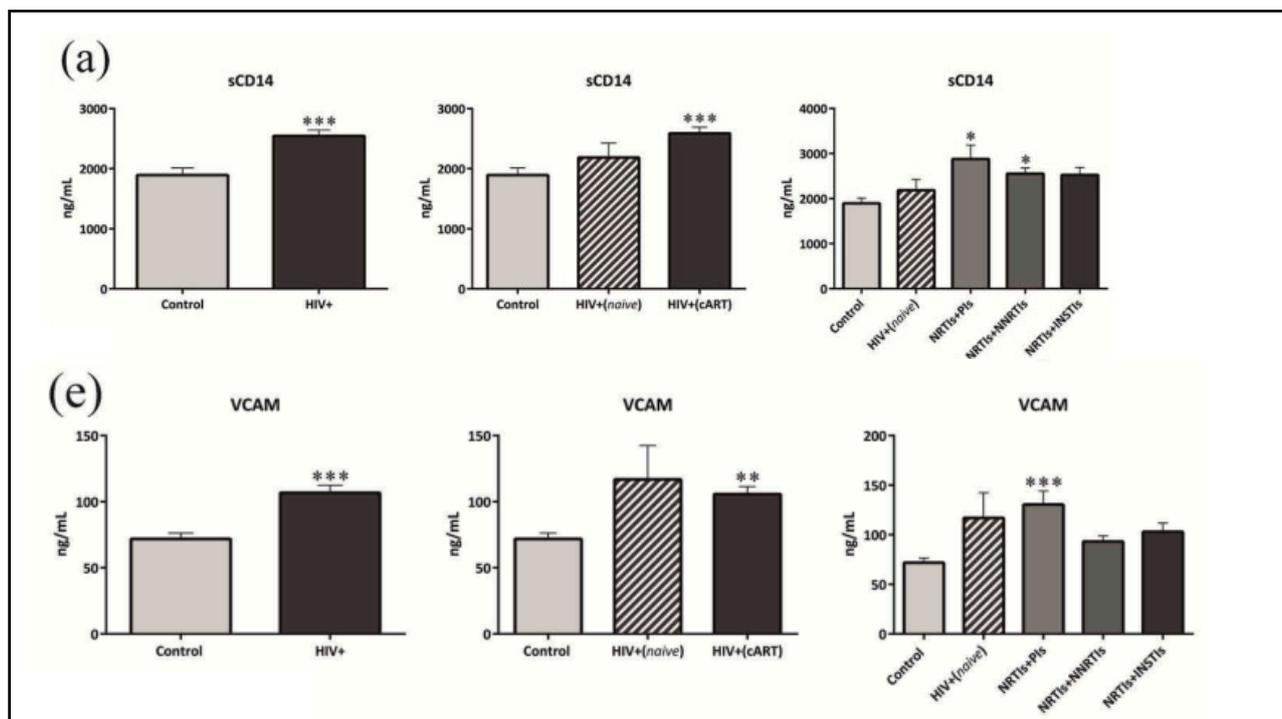
<sup>6</sup>Corresponding author: Patricia Pérez-Matute, 98, Piqueras Street, Logroño 26006, La Rioja, Spain. [cperez@riojasalud.es](mailto:cperez@riojasalud.es)

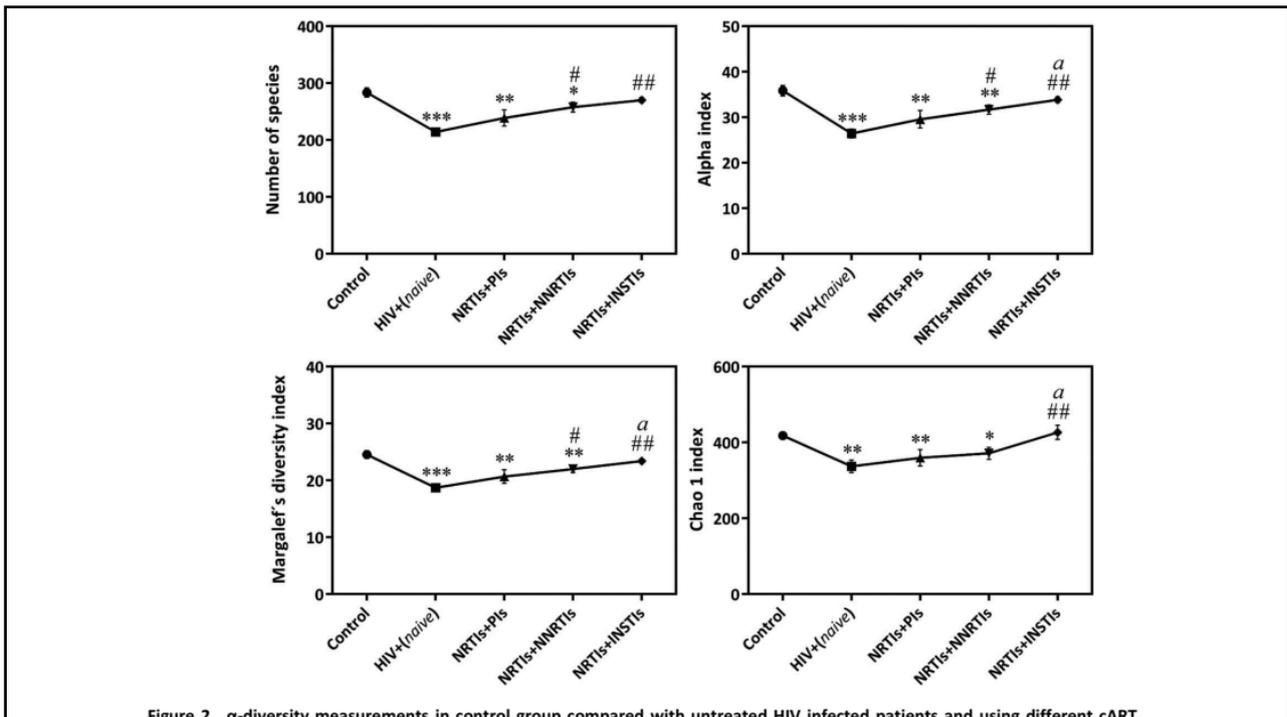
### Abstract

**Introduction:** Increased bacterial translocation and alterations to gut microbiota composition have been described in HIV infection and contribute to immune activation and inflammation. These effects persist despite combined antiretroviral therapy (cART). However, the contribution of different cART combinations has not yet been investigated. The aim of this study was to analyse the long-term effects of different combinations of cART on bacterial translocation and gut microbiota composition in HIV-infected patients.

**Methods:** We carried out a cross-sectional study of 45 HIV-infected patients on cART, classified as nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)+ protease inhibitors (PIs) (n = 15), NRTIs+ non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) (n = 22), and NRTIs+ integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) (n = 8). Untreated HIV-infected patients (n = 5) and non-infected volunteers (n = 21) were also included. Soluble markers of bacterial translocation and inflammation were measured and gut microbiota composition was analysed using 16S rDNA pyrosequencing (Illumina MiSeq).

**Results:** The NRTIs+INSTIs regimen was associated with levels of systemic inflammation that were similar to uninfected





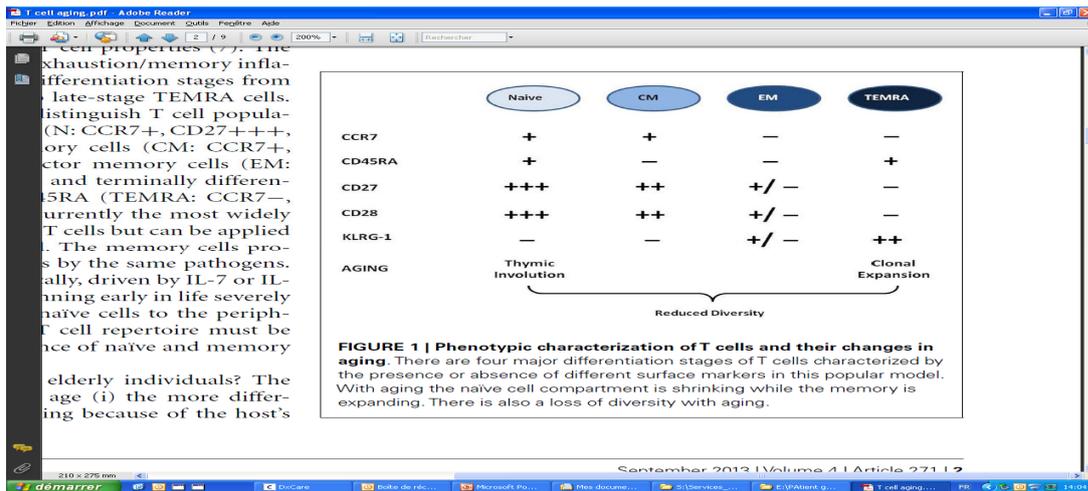
## Microbiote et cancer

- Incidence de cancer à la hausse surtout chez les personnes âgés (mélanomes, cancers digestifs, prostate, poumons)
- L'inflammation chronique et la réponse immunitaire réduite avec l'âge contribuent probablement au cancer
- De plus en plus de données sur un lien entre le microbiote intestinal et le cancer

## Les mécanismes

- Deux tiers de cancer principaux sont dus à des mutations du DNA cellulaire
- Le nombre de ces mutations augmente avec l'âge
- Notre système immunitaire, par différents mécanismes, nous protège grâce à la corrections de ces mutations
- Avec l'âge on assiste à une réduction de la diversité de la flore intestinale, avec la prolifération de bactéries pro-inflammatoires
- Cela se traduit par une moins bonne capacité du système immunitaire à réparer les erreurs du génome

## L'immunosénescence



A cause de l'involution thymique:

- Réduction du nombre des cellules T naïves
- Expansion des cellules effectrices mémoires, avec une moindre diversification des cellules immunitaires

## Microbiote, vieillissement et cancer (2)

- La perte de *Lactobacillus* et *Faecalibacterium* se traduit en une augmentation de l'inflammation
- *Bacteroides* a été associé au risque de frailty
- *Akkermanisia muciniphila* (< 5% de la flore) a montré un rôle important dans la protection de la maladie inflammatoire intestinale et le cancer colorectal
- Le microbiote pulmonaire chez l'immunodéprimé est prédictif d'aspergillose invasive (augmentation de *Staphylococcus*, *Escherichia* et *Paraclostridium* et réduction de *Prevotella* et *Veillonella*)

Biragyn and Ferrucci  
Herivaux et al.

## Microbiote et chimiothérapie

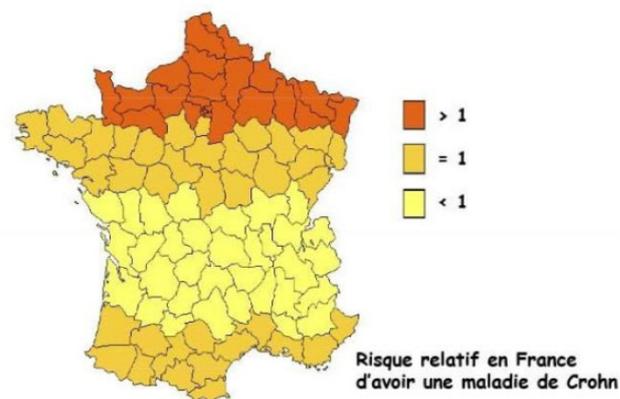
- Certaines chimiothérapies ont été associées à une réduction de la richesse de la flore intestinale, avec une réduction des anaérobies et une prolifération de *Candida sp.*, qui est associée à une augmentation des risques de candidémie et de GVHD chez les greffés de moelle (augmentation Th17)
- Les chimiothérapies, mais aussi l'antibiothérapie, peuvent faire proliférer *Enterococcus sp.*, avec une augmentation des risques de bactériémie
- *Bifidobacterium* améliore la réponse des cellules dendritiques et l'activation des CD8 dans la réponse à l'immunothérapie dans le mélanome

Biragyn and Ferrucci  
Galloway-Pena et al.

## Le régime alimentaire

- Il peut avoir un impact sur l'inflammation et donc sur les risques de cancer
- Un régime riche en gras et protéines animales a été associé à une réduction d'*Akkermanisia muciniphila* et des germes producteurs d'acides gras à chaîne courte, qui protègent contre l'inflammation
  - **Augmentation des risques de cancer colorectale, ovarien, prostatique et endométriale**

Claesson et al.  
Talegawkar et al.



*Risque relatif de développer une MC en France selon la localisation*  
(<http://hepatoweb.com>).

Impact probable des habitudes de vie sur la flore intestinale  
Le microbiote déséquilibré entretient l'inflammation

## Microbiote et rhumatismes inflammatoires

- *Ruminococcus gnavus* est suspecté responsable des poussées chez les patients avec lupus
- Augmentation de *Streptococcus* et *Veillonella*, qui augmentent en synergisme la production de cytokines pro-inflammatoires
- *Streptococcus* particulièrement augmenté dans le néphrites lupiques
- Chez les patients avec PR, réduction de *Bifidobacterium* et *Bacteroides*, augmentation *Lactobacillus* et *Prevotella*
- Très souvent altération équilibre Th17/Treg

Silverman et al.  
Wang et al.

## En conclusion

- Chez les immunodéprimés, on assiste à une altération de la flore intestinale, avec surtout une moindre diversification
- Cette perte de diversification de la flore se traduit par une prévalence plus importante des souches pro-inflammatoires
- Ces diversités peuvent avoir un impact sur l'aggravation de la maladie chronique mais aussi sur la réponse aux traitements et à la susceptibilité aux infections
- Le fait d'améliorer la qualité du microbiote pourrait améliorer le pronostic de la maladie