



National Collaborating Centre
for Infectious Diseases

Centre de collaboration nationale
des maladies infectieuses

La Note mauve

Immunité innée contre le VIH

Aida Sivro¹, Derek Stein¹, Lyle McKinnon^{2,3}

¹Département de microbiologie médicale, Université du Manitoba, Winnipeg (MB) Canada; ²Département de médecine, Université de Toronto, Toronto (ON) Canada; ³Département de microbiologie médicale, Université de Nairobi, Nairobi, Kenya

Aperçu du VIH

En trois décennies, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a infecté plus de 50 millions de personnes et, malgré les vastes campagnes de prévention internationales, il y a toujours plus de deux millions de nouveaux cas d'infection chaque année¹. Certaines mesures de prévention ont toutefois eu d'assez bons résultats (circoncision masculine²⁻⁴, prévention de la transmission mère-enfant) et la prévalence du VIH a baissé dans certains pays⁵⁻⁷. Par ailleurs, les résultats de deux essais, soit un essai thaïlandais sur un vaccin anti-VIH⁸ et un essai sur un microbicide vaginal mené en Afrique du Sud⁹, sont prometteurs, mais ne peuvent pas encore être appliqués à grande échelle en pratique clinique. Le traitement antirétroviral (TAR) demeure très efficace et on continue d'améliorer sa capacité de prolonger la vie des personnes infectées par le VIH. En outre, il semble que le traitement antirétroviral puisse réduire le risque de transmission du VIH par une personne qui le reçoit¹⁰. Toutefois, beaucoup des personnes qui ont besoin du TAR n'y ont toujours pas accès¹¹ et on commence à envisager la possibilité d'associer des mesures de prévention. Ainsi, nombreux sont ceux qui croient que le développement d'un vaccin anti-VIH efficace continue de faire partie de la meilleure stratégie à long terme pour limiter ou enrayer la pandémie du VIH.

Points clés

- Le VIH infecte les cellules du système immunitaire, tels que les lymphocytes T, les monocytes et les macrophages. Les réponses immunitaires adaptatives à l'infection par le VIH ont beaucoup été étudiées, mais on sait toujours peu de choses de la réponse immunitaire innée au VIH.
- Quelques jours après l'infection par le VIH, les réponses innées peuvent jouer un rôle important dans la prévention de la transmission par les muqueuses avant que l'infection par le VIH soit avérée.
- La restriction intracellulaire des rétrovirus a évolué chez les primates et le VIH a aussi développé des mécanismes pour surmonter cette restriction et utiliser la machinerie cellulaire de l'hôte à son avantage.
- Les réponses immunitaires innées limitent la réplication virale et activent l'immunité adaptative pour lutter contre le virus; toutefois, les mêmes réponses augmentent aussi le nombre de cellules cibles, ce qui favorise la réplication virale et contribue à la progression de la maladie. Les réponses des cellules dendritiques, des cellules NK et des cytokines sont marquées en présence d'une infection aiguë par le VIH.
- L'activation immunitaire innée chronique contribue beaucoup à l'immunopathogenèse du VIH et à la progression vers le SIDA.
- Le fait que les vaccins anti-VIH-1 n'aient pas produit d'immunité lymphocytaire B et T au cours des essais antérieurs fait bien ressortir qu'il ne faut pas compter que sur l'immunité adaptative pour venir à bout de l'infection par le VIH. Il est de plus en plus clair qu'il faut mettre à contribution tant l'immunité innée que l'immunité adaptative pour parvenir à développer un vaccin anti-VIH efficace.

La mise au point de vaccins est l'une des plus grandes réussites des cent dernières années en matière de santé publique. Malgré de nombreuses tentatives, un seul essai sur l'efficacité d'un vaccin anti-VIH (appelé essai thaïlandais) a donné des résultats quelque peu positifs⁸. Il y a de nombreuses raisons pour lesquelles il est difficile de mettre au point un vaccin anti-VIH efficace, dont la plus

évidente a trait à la biologie de l'infection par le VIH. Contrairement à d'autres virus contre lesquels il existe des vaccins, le VIH cause une infection latente chronique qui ne peut être éliminée (sauf dans un cas extrême en Allemagne¹²). De plus, les anticorps neutralisants jouent un rôle important dans la protection contre d'autres infections virales¹³, mais le VIH stimule rarement la production d'anticorps neutralisants et, quand de tels anticorps sont produits, l'échappement a tendance à être rapide¹⁴. Le pouvoir évolutif du VIH pose un autre défi important, car il permet au VIH de muter pour échapper à la reconnaissance immunitaire¹⁵. Par ailleurs, comme le VIH s'attaque au système immunitaire (lymphocytes T CD4+), la stimulation d'une réponse immunitaire anti-VIH augmente le nombre de cellules susceptibles d'être infectées par le VIH, surtout dans les tissus muqueux^{16,17}. Enfin, l'immunité contre le VIH est rare dans la nature, n'étant observée que dans de petits groupes de non-progresseurs à long terme (personnes qui survivent plus de 10 ans après l'infection par le VIH sans être malades), de contrôleurs élités (chez qui la charge virale est indécélable)¹⁸ et de personnes séronégatives exposées au VIH¹⁹. Les recherches menées sur ces groupes pourraient donner des indices importants susceptibles de faciliter la mise au point d'un vaccin.

Immunité innée

Le système immunitaire comporte deux grandes branches : le système immunitaire inné et le système immunitaire adaptatif. Ces branches ont évolué pour combattre les agents pathogènes : dans certains cas, la réponse est d'une grande spécificité (réponse adaptative), tandis que dans d'autres, une réponse moins spécifique est dirigée vers des parties du VIH qu'on retrouve aussi dans d'autres microbes (réponse innée). Le système immunitaire adaptatif est depuis longtemps le point de mire des vaccinologues, parce que les lymphocytes B et T ont une mémoire et une spécificité immunitaires classiques. Par contre, le système immunitaire inné est composé de cellules et tissus qui répondent de façon immédiate à la présence d'invasisseurs étrangers par détection de signaux de danger. Les cellules tueuses naturelles (NK) et les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes et macrophages) sont des exemples de cellules

effectrices de l'immunité innée. Le domaine de l'immunité innée s'est beaucoup développé depuis dix ans, comprenant maintenant l'étude des réponses innées à des vaccins efficaces, tel celui contre la fièvre jaune^{20,21}. La présente analyse examine les réponses immunitaires innées au VIH et comment ces réponses pourraient contribuer au développement de méthodes de prévention biomédicale.

Événements initiaux de l'infection par le VIH

C'est au moment de l'exposition, avant que l'infection soit avérée, que le système immunitaire inné a la meilleure chance de lutter contre l'infection par le VIH. Dans la plupart des pays du monde, cela se fait au niveau d'une surface muqueuse, soit le pénis, le rectum ou les voies génitales féminines. En effet, les taux de transmission du VIH observés dans des couples discordants²² donnent à penser que les surfaces muqueuses sont en général très efficaces (soit dans plus de 99 % des cas) pour contrecarrer l'infection par le VIH²³. Les défenses innées les plus élémentaires contre le VIH sont la couche épithéliale, le pH vaginal et le mucus. En présence de cofacteurs qui accroissent le taux de transmission du VIH, tels que la présence d'autres infections transmissibles sexuellement^{24,25}, l'efficacité de ces défenses peut être moindre. Même en l'absence d'inflammation préexistante causée par d'autres infections, le sperme peut aussi favoriser la transmission du VIH. L'exposition de l'épithélium cervicovaginal au sperme entraîne la production de cytokines pro-inflammatoires qui mobilisent des cellules dendritiques, des macrophages et des lymphocytes, ce qui procure des cellules cibles au virus²⁶.

L'épithélium est en lui-même plus qu'une barrière physique qui protège contre l'invasion virale. Les cellules épithéliales réagissent aux virus par l'entremise de récepteurs TLR (*toll-like receptors*) qui reconnaissent les configurations moléculaires associées aux agents pathogènes (structures conservées sur les agents pathogènes), ce qui entraîne la sécrétion de molécules appelées cytokines et chimiokines qui produisent une inflammation et mobilisent des cellules immunitaires, telles que des cellules dendritiques (CD). Les CD produisent par la suite des interférons,

substances importantes pour la stimulation de l'immunité antivirale^{23,27}. La libération d'interféron par les cellules infectées par un virus est un élément important de la réponse immunitaire innée. Quand un virus envahit une cellule, la présence d'acides nucléiques viraux déclenche la production d'interféron par la cellule. Une fois libéré, l'interféron se lie à des récepteurs sur les cellules saines et déclenche leur préparation à une attaque virale possible par la production de protéines hôtes qui bloquent la production du virus.

Cette réponse entraîne toutefois aussi un afflux de cellules immunitaires sensibles vers les muqueuses, ce qui procure d'autres cibles au VIH et met en place des conditions propices à la propagation efficace de cellule à cellule²⁸. Un certain nombre de facteurs muqueux innés sont sécrétés dans les voies génitales féminines et on a démontré que beaucoup d'entre eux avaient une activité anti-VIH *in vitro*²⁹, notamment les défensines-alpha, le SLPI (*secretory leukocyte protease inhibitor*), la trappine-2 et les serpinines (inhibiteurs des sérines protéases). Les deux derniers facteurs ont été associés à une résistance au VIH dans une cohorte de sujets de Nairobi^{30,31}, mais d'autres molécules ayant une activité anti-VIH peuvent causer une inflammation et, de ce fait, augmenter la sensibilité au VIH³². Elles seraient donc peut-être à éviter. Cette hypothèse a récemment été vérifiée, un microbicide ayant bloqué une chimiokine associée à l'inflammation, appelée CCL20, ce qui a prévenu la mobilisation cellulaire et protégé des primates non humains contre une faible dose du virus de l'immunodéficience simienne (VIS)³³.

On ne comprend toujours pas très bien comment le VIH traverse la barrière muqueuse³⁴. Toutefois, une fois que le VIH pénètre dans la sous-muqueuse, il entre en contact avec d'autres composants du système immunitaire. C'est pendant les quatre ou cinq premiers jours de l'infection, appelés période d'éclipse, que pour survivre, le VIH doit infecter suffisamment de cellules cibles pour former de petits foyers infectieux²³. Comme ce processus précède la réponse immunitaire adaptative, c'est le système immunitaire inné qui doit tenter d'éliminer l'infection par le VIH à ce stade. La prévention de la dissémination du VIH à ce stade est de toute première importance, car une fois que le virus a infecté suffisamment de cellules cibles dans la sous-

muqueuse, ces cellules entrent dans le système lymphatique (où il y a abondance de lymphocytes CD4+), et l'infection par le VIH devient chronique et irréversible.

Restriction intracellulaire du VIH

Tous les virus comptent sur la machinerie de l'hôte pour se répliquer et plusieurs des facteurs de l'hôte nécessaires au VIH ont été cernés³⁵. De plus, il y a chez l'humain des gènes appelés facteurs de restriction qui ont évolué et peuvent inhiber le VIH et d'autres rétrovirus et qui sont donc un élément important de la réponse innée. À ce jour, trois grands facteurs de restriction de la réplication virale ont été cernés : APOBEC³⁶, TRIM5 α ³⁷ et tetherine^{38,39}. Ces gènes peuvent cibler un certain nombre d'étapes de la réplication du VIH-1 à l'intérieur de la cellule, dont la décapsidation, la transcription inverse et la libération du virus. La protéine APOBEC peut être incorporée dans les virions nouvellement formés et transportée dans la prochaine cellule infectée par le VIH, où elle produit des mutations dans le génome viral, ce qui bloque la réplication du virus. La protéine TRIM5 α se lie aux rétrovirus, qui deviennent alors des cibles pour la dégradation par la machinerie cellulaire avant de pouvoir se répliquer. La tetherine entraîne la rétention de particules virales à la surface de la cellule, ce qui les empêche d'être libérées et d'infecter les cellules voisines. Pour faire obstacle à ces facteurs de restriction de l'hôte, le VIH code un certain nombre de gènes accessoires. Un de ces gènes, appelés *vif*, neutralise l'activité de la protéine APOBEC en empêchant son incorporation aux particules virales. Un autre gène du VIH, appelé *vpu*, assure la médiation de la libération des particules virales de la surface de la cellule en réduisant l'expression de tetherine⁴⁰. Ces exemples illustrent le combat entre l'immunité innée de l'hôte et le virus et représentent des avenues possibles pour le traitement du VIH.

Immunité innée initiale contre le VIH

Une fois que le VIH passe dans la circulation générale, la réponse innée induit des réponses immunitaires adaptatives (lymphocytes T et B). Les monocytes, les CD et les macrophages sont des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) dites

« professionnelles » qui jouent un rôle de premier plan dans les réponses immunitaires de l'hôte en assurant la liaison entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. Comme le VIH peut infecter de façon productive les macrophages et les CD⁴¹, ces cellules font aussi office de réservoirs viraux, contribuant à la dissémination du virus, ce qui est corroboré par l'observation selon laquelle l'infection par le VIH réduit le nombre de CD⁴². Le nombre de CD dans le sang baisse rapidement en raison tant de l'activation que de la migration des CD dans les tissus lymphoïdes, de l'apoptose et des effets cytopathiques du VIH. Les CD peuvent aussi disséminer le virus sans être infectées de façon productive⁴³, un processus qu'on appelle *trans-infection* : les CD agissent comme des « chevaux de Troie », c'est-à-dire qu'elles capturent le virus dans les tissus périphériques et assurent sa migration dans les ganglions lymphatiques, où le VIH peut être transféré aux lymphocytes CD4+. Ce processus est un exemple de façons dont le VIH peut utiliser à son avantage les réponses immunitaires dirigées contre lui.

La réponse des CD entraîne aussi l'activation et la mobilisation d'autres cellules importantes pour la réponse innée, les cellules tueuses naturelles, ou cellules NK, au foyer de l'infection et dans les ganglions lymphatiques^{44,45}. Le nombre de cellules est élevé en présence d'une infection aiguë par le VIH, mais il y a un déclin de leur fonction quand l'infection devient chronique⁴⁶. Les cellules NK jouent un rôle important dans l'immunité contre le VIH parce qu'elles peuvent tuer les cellules infectées par le virus, surtout celles qui essaient d'éviter la reconnaissance par les lymphocytes T. Elles produisent aussi de grandes quantités de chimiokines qui bloquent les récepteurs cellulaires utilisés par le VIH pour pénétrer dans les cellules. Les cellules expriment à leur surface un réseau complexe de récepteurs qui peuvent avoir des effets inhibiteurs ou activateurs. Les KIR (*killer immunoglobulin receptors*) sont une des grandes classes de récepteurs. Des polymorphismes du locus des KIR ont été associés à des issues différentes en présence de divers cancers et maladies infectieuses, dont l'infection par le VIH⁴⁷. Les stratégies thérapeutiques ciblant les cellules NK ne sont pas encore utilisées contre les infections virales, mais

elles ont donné de bons résultats contre le cancer et chez des patients ayant subi une greffe^{44,48}.

Une autre caractéristique importante de la réponse innée rapide au VIH est la « tempête de cytokines », caractérisée par une augmentation très marquée de la production de cytokines et de chimiokines par les cellules du système immunitaire inné, dont l'interleukine 15 (IL-15) et les interférons de type I⁴⁹. Certaines de ces cytokines jouent des rôles importants dans la réponse immunitaire antivirale, mais elles semblent aussi favoriser la réplication virale et contribuer à l'activation immunitaire et à la progression de la maladie⁵⁰. La résolution de cette inflammation aiguë pourrait être un mécanisme associé à l'infection non pathogène par le VIS chez le mangabé enfumé (singe qui peut être infecté par le VIS mais chez qui le SIDA est rare)⁵¹.

Immunité innée au stade chronique : activation immunitaire et progression de la maladie

L'activation immunitaire chronique est un des traits marquants de l'infection par le VIH, une virémie soutenue entraînant des manifestations d'épuisement immunitaire, de dérèglement et d'altération de l'homéostasie. L'activation immunitaire est en fait un prédicteur indépendant de progression de la maladie à VIH⁵². Certains ont avancé que l'activation chronique de l'immunité innée contribuait beaucoup à l'altération de l'immunité adaptative et à l'immunodéficience⁵³. Les réponses immunitaires qui jouent un rôle protecteur aux stades initiaux de l'infection par le VIH peuvent se révéler néfastes quand l'infection est chronique. La sécrétion d'interférons par les CD pourrait contribuer à la pathogenèse et à la progression de la maladie en déclenchant l'apoptose des lymphocytes T CD4+ infectés ou non⁵⁴. On a avancé que la nature de la réponse aux interférons pourrait expliquer les différences entre les hommes et les femmes pour ce qui est de la progression de la maladie : au départ, les femmes ont tendance à avoir une production d'IFN-alpha plus élevée et une plus faible charge virale, mais quand l'infection progresse, l'activation des lymphocytes T est plus marquée et la maladie évolue plus vite⁵⁵. La réduction de l'activation immunitaire est aussi associée à l'infection non

pathogène par le VIS et a été liée à la signalisation immunitaire innée⁵⁶.

On a émis une hypothèse selon laquelle la translocation microbienne, ou passage de produits microbiens de la lumière intestinale au sang, serait une des causes de l'activation immunitaire pendant l'infection par le VIH⁵⁷. Une augmentation des taux plasmatiques de lipopolysaccharides (LPS), facteurs bactériens courants et inducteurs de l'immunité innée, a été observée en présence d'une infection chronique par le VIH. Les taux de LPS et d'IFN alpha sont en corrélation et pourraient contribuer à l'hyperactivation du système immunitaire inné. De nombreux produits bactériens envoient des signaux par l'entremise de molécules de reconnaissance, dont les taux sont élevés en présence d'une infection par le VIH et qui sont associées à la charge en VIH⁵⁸. La stimulation des TLR intracellulaires (TLR7/8/9) produit une forte réponse pro-inflammatoire/antimicrobienne. On a montré que l'activation chronique de ces récepteurs aux stades avancés de l'infection par le VIH expliquait l'altération fonctionnelle des lymphocytes T spécifiques du virus et l'épuisement des lymphocytes T. Globalement, la réponse immunitaire innée en présence d'une infection chronique est souvent trop tardive et contribue probablement beaucoup à l'activation immunitaire et à la progression vers le SIDA.

Vaccin et immunité innée

Comme toutes les réponses immunitaires, l'immunité innée contre le VIH peut avoir toute une gamme d'effets positifs et négatifs. Par exemple, selon le contexte, l'immunité innée peut tant limiter que provoquer la réplication du VIH. Le système immunitaire inné est nécessaire pour limiter la réplication virale aux stades initiaux de l'infection et activer l'immunité adaptative, mais son activation continue pendant de longues périodes peut entraîner un dérèglement des réponses lymphocytaires T et B⁵⁹, ce qui contribue à l'immunodéficience associée à l'infection chronique par le VIH. Le délicat équilibre entre effet protecteur et effet néfaste a été mis en évidence par une récente étude au cours de laquelle l'IL-15 a été administrée en phase aiguë de l'infection par le VIS à des macaques rhésus. Au cours de cette étude, il y a eu une augmentation du nombre cellules NK et de

lymphocytes T CD8+ spécifiques du VIS, mais également de l'activation et de la prolifération des lymphocytes T CD4+, ce qui s'est traduit par une augmentation de la charge virale et une accélération de la progression de la maladie⁶⁰. Toutefois, comme il a été difficile d'induire une immunité lymphocytaire B et T protectrice au cours d'essais antérieurs sur le vaccin anti-VIH-1, il est clair qu'il ne faut pas compter que sur l'immunité adaptative pour venir à bout du VIH. Les rôles que joue l'immunité innée, surtout au moment de l'exposition et pendant la période d'éclipse, sont de toute première importance et doivent être étudiés davantage, car ils pourraient mener à la mise au point d'un vaccin efficace. Idéalement, un vaccin devrait déclencher des mécanismes immunitaires qui éliminent le virus avant que l'infection soit avérée. De plus, le système immunitaire inné peut jouer un rôle de premier plan, de concert avec le système immunitaire adaptatif, dans l'élimination des cellules infectées par le VIH⁶¹. Un des mécanismes avancés pour expliquer la protection conférée par le vaccin thaïlandais, qui n'est pas encore confirmé, est la liaison des anticorps et l'induction des cellules NK qui ont tué les cellules exprimant l'enveloppe du VIH⁶². L'utilisation des récepteurs TLR comme adjuvants est un autre domaine dans lequel l'immunité innée pourrait contribuer à la recherche d'un vaccin contre le VIH. Les adjuvants sont des composés qui stimulent le système immunitaire inné, ce qui améliore les réponses aux vaccins. À l'heure actuelle, le vaccin BCG est le seul vaccin dans le commerce avec lequel la signalisation se fait par l'entremise des récepteurs TLR⁶³. Des stratégies de vaccination anti-VIH qui stimulent la voie du TLR9 sont en voie de développement⁶⁴. Des vaccins thérapeutiques qui, aux stades initiaux de l'infection, transfèrent de façon adoptive des CD autologues pulsées avec un VIH-1 inactivé ont donné des résultats prometteurs dans des modèles primates et au cours d'essais cliniques^{65,66}. Malheureusement, de tels vaccins sont peu susceptibles de pouvoir être offerts dans les pays en développement, qui sont ceux où on a le plus besoin de vaccins anti-VIH, car il faudrait qu'ils soient adaptés à chaque personne vaccinée. Par ailleurs, il est important de se pencher sur les définitions même d'immunité innée et adaptative, car d'aucuns ont avancé qu'il pourrait y avoir plus de chevauchement entre les deux qu'on ne le

croyait jusqu'ici^{67,68}. Comme il n'y a bien sûr jamais eu de vaccin mettant à profit l'immunité innée, il est probable qu'il faille beaucoup de temps pour mettre au point un tel vaccin contre le VIH, si cela est même possible. Il semble qu'on soit à l'aube d'une meilleure compréhension du système immunitaire, mais reste à savoir si et quand cela débouchera sur une amélioration de la conception des vaccins.

Références

1. ONUSIDA. Le point sur l'épidémie de sida 2009, 2009.
2. Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, et al. Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. *Lancet* 2007;**369**(9562):657-66.
3. Bailey RC, Moses S, Parker CB, et al. Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;**369**(9562):643-56.
4. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R, Puren A. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med* 2005;**2**(11):e298.
5. Gregson S, Garnett GP, Nyamukapa CA, et al. HIV decline associated with behavior change in eastern Zimbabwe. *Science* 2006;**311**(5761):664-6.
6. Hallett TB, Aberle-Grasse J, Bello G, et al. Declines in HIV prevalence can be associated with changing sexual behaviour in Uganda, urban Kenya, Zimbabwe, and urban Haiti. *Sex Transm Infect* 2006;**82** Suppl 1:i1-8.
7. Kimani J, Kaul R, Nagelkerke NJ, et al. Reduced rates of HIV acquisition during unprotected sex by Kenyan female sex workers predating population declines in HIV prevalence. *Aids* 2008;**22**(1):131-7.
8. Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med* 2009;**361**(23):2209-20.
9. Karim QA, Karim SS, Frohlich JA, et al. Effectiveness and Safety of Tenofovir Gel, an Antiretroviral Microbicide, for the Prevention of HIV Infection in Women. *Science*.
10. Donnell D, Baeten JM, Kiarie J, et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet*; **375**(9731):2092-8.
11. Stover J, Bertozzi S, Gutierrez JP, et al. The global impact of scaling up HIV/AIDS prevention programs in low- and middle-income countries. *Science* 2006;**311**(5766):1474-6.
12. Hutter G, Nowak D, Mossner M, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2009;**360**(7):692-8.
13. Amanna IJ, Messaoudi I, Slifka MK. Protective immunity following vaccination: how is it defined? *Hum Vaccin* 2008;**4**(4):316-9.
14. Stamatatos L, Morris L, Burton DR, Mascola JR. Neutralizing antibodies generated during natural HIV-1 infection: good news for an HIV-1 vaccine? *Nat Med* 2009;**15**(8):866-70.
15. Goulder PJ, Watkins DI. HIV and SIV CTL escape: implications for vaccine design. *Nat Rev Immunol* 2004;**4**(8):630-40.
16. Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, et al. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* 2004;**200**(6):749-59.
17. Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, et al. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* 2004;**200**(6):761-70.
18. Deeks SG, Walker BD. Human immunodeficiency virus controllers: mechanisms of durable virus control in the absence of antiretroviral therapy. *Immunity* 2007;**27**(3):406-16.
19. Fowke KR, Nagelkerke NJ, Kimani J, et al. Resistance to HIV-1 infection among persistently seronegative prostitutes in Nairobi, Kenya. *Lancet* 1996;**348**(9038):1347-51.
20. Querec TD, Akondy RS, Lee EK, et al. Systems biology approach predicts immunogenicity of the yellow fever vaccine in humans. *Nat Immunol* 2009;**10**(1):116-25.
21. Gaucher D, Therrien R, Kettaf N, et al. Yellow fever vaccine induces integrated multilineage and polyfunctional immune responses. *J Exp Med* 2008;**205**(13):3119-31.
22. Gray RH, Wawer MJ, Brookmeyer R, et al. Probability of HIV-1 transmission per coital act in monogamous, heterosexual, HIV-1-discordant couples in Rakai, Uganda. *Lancet* 2001;**357**(9263):1149-53.
23. Haase AT. Perils at mucosal front lines for HIV and SIV and their hosts. *Nat Rev Immunol* 2005;**5**(10):783-92.

24. Galvin SR, Cohen MS. The role of sexually transmitted diseases in HIV transmission. *Nat Rev Microbiol* 2004;**2**(1):33-42.
25. Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, Cross PL, Whitworth JA, Hayes RJ. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Aids* 2006;**20**(1):73-83.
26. Berlier W, Cremel M, Hamzeh H, et al. Seminal plasma promotes the attraction of Langerhans cells via the secretion of CCL20 by vaginal epithelial cells: involvement in the sexual transmission of HIV. *Hum Reprod* 2006;**21**(5):1135-42.
27. Wira CR, Fahey JV, Sentman CL, Pioli PA, Shen L. Innate and adaptive immunity in female genital tract: cellular responses and interactions. *Immunol Rev* 2005;**206**:306-35.
28. Haase AT. Targeting early infection to prevent HIV-1 mucosal transmission. *Nature*; **464**(7286):217-23.
29. Iqbal SM, Kaul R. Mucosal innate immunity as a determinant of HIV susceptibility. *Am J Reprod Immunol* 2008;**59**(1):44-54.
30. Iqbal SM, Ball TB, Levinson P, et al. Elevated elafin/trappin-2 in the female genital tract is associated with protection against HIV acquisition. *Aids* 2009;**23**(13):1669-77.
31. Burgener A, Boutilier J, Wachihi C, et al. Identification of Differentially Expressed Proteins in the Cervical Mucosa of HIV-1-Resistant Sex Workers. *J Proteome Res* 2008.
32. Kaul R, Rebbapragada A, Hirbod T, et al. Genital levels of soluble immune factors with anti-HIV activity may correlate with increased HIV susceptibility. *Aids* 2008;**22**(15):2049-51.
33. Li Q, Estes JD, Schlievert PM, et al. Glycerol monolaurate prevents mucosal SIV transmission. *Nature* 2009;**458**(7241):1034-8.
34. Hirbod T, Broliden K. Mucosal immune responses in the genital tract of HIV-1-exposed uninfected women. *J Intern Med* 2007;**262**(1):44-58.
35. Brass AL, Dykxhoorn DM, Benita Y, et al. Identification of host proteins required for HIV infection through a functional genomic screen. *Science* 2008;**319**(5865):921-6.
36. Sheehy AM, Gaddis NC, Choi JD, Malim MH. Isolation of a human gene that inhibits HIV-1 infection and is suppressed by the viral Vif protein. *Nature* 2002;**418**(6898):646-50.
37. Stremlau M, Owens CM, Perron MJ, Kiessling M, Autissier P, Sodroski J. The cytoplasmic body component TRIM5alpha restricts HIV-1 infection in Old World monkeys. *Nature* 2004;**427**(6977):848-53.
38. Neil SJ, Zang T, Bieniasz PD. Tetherin inhibits retrovirus release and is antagonized by HIV-1 Vpu. *Nature* 2008;**451**(7177):425-30.
39. Kirchhoff F. Immune evasion and counteraction of restriction factors by HIV-1 and other primate lentiviruses. *Cell Host Microbe*; **8**(1):55-67.
40. Strebel K, Luban J, Jeang KT. Human cellular restriction factors that target HIV-1 replication. *BMC Med* 2009;**7**:48.
41. Lore K, Smed-Sorensen A, Vasudevan J, Mascola JR, Koup RA. Myeloid and plasmacytoid dendritic cells transfer HIV-1 preferentially to antigen-specific CD4+ T cells. *J Exp Med* 2005;**201**(12):2023-33.
42. Killian MS, Fujimura SH, Hecht FM, Levy JA. Similar changes in plasmacytoid dendritic cell and CD4 T-cell counts during primary HIV-1 infection and treatment. *Aids* 2006;**20**(9):1247-52.
43. Geijtenbeek TB, Kwon DS, Torensma R, et al. DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances trans-infection of T cells. *Cell* 2000;**100**(5):587-97.
44. Megjugorac NJ, Young HA, Amrute SB, Olshalsky SL, Fitzgerald-Bocarsly P. Virally stimulated plasmacytoid dendritic cells produce chemokines and induce migration of T and NK cells. *J Leukoc Biol* 2004;**75**(3):504-14.
45. Gerosa F, Baldani-Guerra B, Nisii C, Marchesini V, Carra G, Trinchieri G. Reciprocal activating interaction between natural killer cells and dendritic cells. *J Exp Med* 2002;**195**(3):327-33.
46. Alter G, Teigen N, Davis BT, et al. Sequential deregulation of NK cell subset distribution and function starting in acute HIV-1 infection. *Blood* 2005;**106**(10):3366-9.
47. Alter G, Altfeld M. NK cells in HIV-1 infection: evidence for their role in the control of HIV-1 infection. *J Intern Med* 2009;**265**(1):29-42.
48. Terme M, Ullrich E, Delahaye NF, Chaput N, Zitvogel L. Natural killer cell-directed therapies: moving from unexpected results to successful strategies. *Nat Immunol* 2008;**9**(5):486-94.
49. Stacey AR, Norris PJ, Qin L, et al. Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed

- responses in acute hepatitis B and C virus infections. *J Virol* 2009;**83**(8):3719-33.
50. McMichael AJ, Borrow P, Tomaras GD, Goonetilleke N, Haynes BF. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. *Nat Rev Immunol*;10(1):11-23.
 51. Bosinger SE, Li Q, Gordon SN, et al. Global genomic analysis reveals rapid control of a robust innate response in SIV-infected sooty mangabeys. *J Clin Invest* 2009;**119**(12):3556-72.
 52. Giorgi JV, Hultin LE, McKeating JA, et al. Shorter survival in advanced human immunodeficiency virus type 1 infection is more closely associated with T lymphocyte activation than with plasma virus burden or virus chemokine coreceptor usage. *J Infect Dis* 1999;**179**(4):859-70.
 53. Boasso A, Shearer GM. Chronic innate immune activation as a cause of HIV-1 immunopathogenesis. *Clin Immunol* 2008;**126**(3):235-42.
 54. Gonzalez VD, Landay AL, Sandberg JK. Innate immunity and chronic immune activation in HCV/HIV-1 co-infection. *Clin Immunol*;135(1):12-25.
 55. Meier A, Chang JJ, Chan ES, et al. Sex differences in the Toll-like receptor-mediated response of plasmacytoid dendritic cells to HIV-1. *Nat Med* 2009;**15**(8):955-9.
 56. Mandl JN, Barry AP, Vanderford TH, et al. Divergent TLR7 and TLR9 signaling and type I interferon production distinguish pathogenic and nonpathogenic AIDS virus infections. *Nat Med* 2008;**14**(10):1077-87.
 57. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med* 2006;**12**(12):1365-71.
 58. Lester RT, Yao XD, Ball TB, et al. Toll-like receptor expression and responsiveness are increased in viraemic HIV-1 infection. *Aids* 2008;**22**(6):685-94.
 59. Moir S, Fauci AS. B cells in HIV infection and disease. *Nat Rev Immunol* 2009;**9**(4):235-45.
 60. Mueller YM, Do DH, Altork SR, et al. IL-15 treatment during acute simian immunodeficiency virus (SIV) infection increases viral set point and accelerates disease progression despite the induction of stronger SIV-specific CD8+ T cell responses. *J Immunol* 2008;**180**(1):350-60.
 61. Huber M, Trkola A. Humoral immunity to HIV-1: neutralization and beyond. *J Intern Med* 2007;**262**(1):5-25.
 62. Forthal DN, Gilbert PB, Landucci G, Phan T. Recombinant gp120 vaccine-induced antibodies inhibit clinical strains of HIV-1 in the presence of Fc receptor-bearing effector cells and correlate inversely with HIV infection rate. *J Immunol* 2007;**178**(10):6596-603.
 63. Tsuji S, Matsumoto M, Takeuchi O, et al. Maturation of human dendritic cells by cell wall skeleton of *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guerin: involvement of toll-like receptors. *Infect Immun* 2000;**68**(12):6883-90.
 64. Becker Y. CpG ODNs treatments of HIV-1 infected patients may cause the decline of transmission in high risk populations - a review, hypothesis and implications. *Virus Genes* 2005;**30**(2):251-66.
 65. Lu W, Arraes LC, Ferreira WT, Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for chronic HIV-1 infection. *Nat Med* 2004;**10**(12):1359-65.
 66. Lu W, Wu X, Lu Y, Guo W, Andrieu JM. Therapeutic dendritic-cell vaccine for simian AIDS. *Nat Med* 2003;**9**(1):27-32.
 67. Sun JC, Lanier LL. Natural killer cells remember: an evolutionary bridge between innate and adaptive immunity? *Eur J Immunol* 2009;**39**(8):2059-64.
 68. Lanier LL, Sun JC. Do the terms innate and adaptive immunity create conceptual barriers? *Nat Rev Immunol* 2009;**9**(5):302-3.

La production du présent document a été rendue possible grâce à la contribution financière de l'Agence de la santé publique du Canada. Les opinions qui y sont exprimées ne reflètent pas nécessairement le point de vue de l'Agence de la santé publique du Canada.