

Restauration des réponses immunes anti-VHB sous HAART

34

Fabien Zoulim
Inserm U 271,
service d'hépatogastroentérologie,
Hôtel-Dieu (Lyon)

Est-il opportun d'inclure, pour le traitement des coinfections VIH-VHB, des antiviraux spécifiques du VHB dans les traitements HAART ? Des résultats préliminaires parus dans *JID* montrent que ce type de traitement peut être à l'origine d'une restauration des réponses immunitaires spécifiques du VHB. Dans l'attente des résultats d'essais en cours sur des groupes importants de patients.

La problématique des coinfections VIH-VHB est de plus en plus importante, l'infection par le VHB augmentant de façon significative la mortalité due aux maladies hépatiques chez les patients infectés par le VIH¹. Chez le patient mono-infecté par le VHB, il a été montré que l'un des déterminants majeurs de la chronicité de l'infection était le déficit de la réponse immunitaire T cellulaire contre le VHB². Par ailleurs, certaines études réalisées avec la lamivudine et l'adéfovir dipivoxil ont montré que le traitement antiviral pouvait être à l'origine d'une restauration des réponses immunitaires spécifiques du VHB, avec une séquence d'évé-

nements particulière : baisse de la charge virale, suivie d'une reconstitution des réponses cellulaires CD4 spécifiques du VHB, puis des réponses CD8^{3,4}.

Dans le cadre de la coinfection VIH-VHB, de nombreuses questions thérapeutiques se posent. Actuellement, l'introduction d'antiviraux spécifiques du VHB dans les traitements antirétroviraux de type HAART (lamivudine, emtricitabine, adéfovir, ténofovir) est discutée, en fonction du statut clinique et virologique du VIH chez ces patients. Jusqu'à présent, aucune étude d'immunologie cellulaire n'avait été réalisée chez des patients coinfectés VIH-VHB. Il était pourtant important de savoir si un traitement de type HAART, avec ou sans anti-VHB, serait capable de restaurer des réponses immunes anti-VHB, et donc de contrôler la répllication virale, afin d'éviter les réactivations du VHB et des phénomènes de résistance qui peuvent être à l'origine d'une progression rapide et sévère de la maladie hépatique.

► L'équipe de Lascar a ainsi analysé la reconstitution des réponses cellulaires T spécifiques du virus de l'hépatite B chez 5 patients coin-



Reconstitution of hepatitis B virus (HBV) – specific T cell responses with treatment of HIV/HBV coinfection
Lascar RM, Gilson RJ, Lopes AR, Bertoletti A, Maini MK
The Journal of Infectious Diseases, 2003, 188, 1815-9

1 - Thio CL, Seaberg EC, Skolasky Jr R et al. « HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS) » *Lancet*, 2002, 360, 1921-6

2 - Bertoletti A, Naoumov NV « Translation of immunological knowledge into better treatments of chronic hepatitis B » *J Hepatol*, 2003, 39, 115-24

3 - Boni C, Bertoletti A, Penna A et al. « Lamivudine treatment can restore T cell responsiveness in chronic hepatitis B » *J Clin Invest*, 1998, 102, 968-75

4 - Boni C, Penna A, Ogg GS et al. « Lamivudine treatment can overcome cytotoxic T-cell hyporesponsiveness in chronic hepatitis B: new perspectives for immune therapy » *Hepatology*, 2001, 33, 963-71

fectés par le VIH et le VHB, sous traitement anti-rétroviral HAART comprenant ou non des antiviraux spécifiques du virus de l'hépatite B. Les auteurs concluent qu'une restauration des réponses immunitaires T peut survenir après une réduction de la charge virale du VHB. Les auteurs suggèrent que les résultats de leur étude sont en faveur de l'inclusion de molécules anti-VHB dans le traitement antirétroviral chez des patients coinfectés VIH-VHB.

Il s'agit donc d'une très belle étude, qui montre la possibilité de restaurer des réponses CD8, spécifiques de peptides d'enveloppe du VHB, principalement chez des patients ayant reçu un traitement HAART comprenant un anti-VHB (lamivudine ou adéfovir). Cette reconstitution des réponses CD8 ne s'accompagne pas d'une augmentation des transaminases, mais plutôt d'une réduction de leur niveau, accompagnée d'une baisse de la charge virale de 1,5 à 4,2 logs, et même d'une diminution des titres d'Ag HBs circulants.

Il faut bien entendu souligner le fait qu'il s'agit d'une étude de petite taille, ne portant que sur 5 patients, mais qui reflète la difficulté des études prospectives d'immunologie cellulaire. D'autre part, l'étude était restreinte aux patients ayant un haplotype HLA-A2. Il apparaît

donc nécessaire de pouvoir confirmer ces résultats sur des groupes de patients plus importants.

Néanmoins, ces données préliminaires, si elles sont confirmées, pourraient représenter une base rationnelle pour un traitement HAART comprenant des drogues antivirales spécifiques du VHB, dans le cadre d'objectifs thérapeutiques plus

ambitieux que sont la séroconversion HBe et même HBs, afin de contrôler, de façon durable, la réplication du VHB, et de réduire ainsi le risque de mortalité hépatique associé à la coinfection VHB. Des essais cliniques sont actuellement en cours pour répondre à cette question. - Fabien Zoulim

Il s'agit d'une très belle étude, qui montre la possibilité de restaurer des réponses CD8, spécifiques de peptides d'enveloppe du VHB, principalement chez des patients ayant reçu un traitement HAART comprenant un anti-VHB.

Envoyez-nous vos réactions et commentaires sur les articles publiés dans TranscriptaseS ou sur l'actualité liée au sida ou aux hépatites. Avec vous, nous souhaitons faire de TranscriptaseS un véritable espace d'échange et de dialogue.