

# HAART, Mycobacterium tuberculosis et réponse immunitaire

8

*Pierre Louergue*  
Service d'infectiologie,  
Hôpital Necker (Paris)

**Un article récemment publié dans AIDS s'intéresse à la restauration de la réponse immunitaire antituberculeuse lors des traitements HAART, et à ses implications en terme de contrôle de la tuberculose.**

Tuberculose et infection à VIH ont toujours été intimement liées. La prévalence de la tuberculose suit celle du VIH aussi bien dans les pays industrialisés que dans les pays en développement. La distribution des infections opportunistes est très variable selon les pays, et dans les pays pauvres, où les HAART commencent à être disponibles, la tuberculose est la première infection opportuniste. La tuberculose est plus fréquente chez les sujets infectés par le VIH (en Afrique subsaharienne on estime le taux de patients coinfectés à plus de 50 %) et malgré des traitements actifs sur le VIH, elle reste une cause de mortalité importante.

## HAART et TB

Les thérapies HAART sont efficaces sur la répllication virale et permettent ainsi une reconstitution immune, aussi bien qualitative que quantitative. Mais le niveau de cette réponse contre *Mycobacterium tuberculosis* est mal connu. L'efficacité des HAART a permis d'arrêter les traitements prophylactiques contre les infections opportunistes grâce à la recirculation des lymphocytes CD4. Les traitements HAART ont permis de réduire considérablement l'incidence

de la tuberculose, même si sa prévalence reste plus élevée chez les sujets infectés par le VIH. Elle reste donc une préoccupation majeure. A la différence des mycobactérioses atypiques, la tuberculose peut apparaître chez un sujet séropositif même sans déficit immunitaire profond. Une réponse immunitaire incomplète envers *Mycobacterium tuberculosis* ferait persister le risque de développer la maladie. Les données sur la réponse immunitaire contre la tuberculose restaurée par les HAART sont contradictoires. Le rôle des HAART dans le contrôle de la pandémie de tuberculose n'est donc pas certain. Notamment, on a constaté une fréquence plus grande des tuberculoses disséminées et formes extra pulmonaires chez les sujets séropositifs. Les HAART ont pour effet de réactiver des tuberculoses latentes, surtout des formes pulmonaires de localisation typique. La diminution des formes extra pulmonaires n'a pas encore été prouvée. Le syndrome de reconstitution immune est également à prendre en compte dans l'incidence des tuberculoses après traitement antirétroviral. Cette réaction paradoxale revient à une exacerbation de la mycobactériose provoquée par la restauration immunitaire induite par le traitement HAART. Elle prouve en fait que les traitements antirétroviraux restaurent une immunité contre la tuber-



How effectively does HAART restore immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*? Implications for tuberculosis control  
Lawn S.D., Bekker L.G., Wood R.  
AIDS, 2005, 19 (11), 1113-1124

**Les traitements antirétroviraux ont permis de réduire considérablement l'incidence de la tuberculose, mais elle reste une préoccupation majeure**

1 - Badri M, Wilson D, Wood R  
« Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa : a cohort study »  
Lancet, 2002, 359, 2059-64

2 - Williams BG, Dye C  
« Antiretroviral drugs for tuberculosis control in the era of HIV/AIDS »  
Science, 2003, 33, 1938-43

3 - Frothingham R, Stout JE, Dukes Hamilton C  
« Current issues in global tuberculosis control »  
Int J Infect Dis, 2005, [Epub ahead of print]

4 - Glynn JR, Crampin AC, Yates MD, et al.  
« The importance of recent infection with Mycobacterium tuberculosis in an area with high HIV prevalence : a long-term molecular epidemiological study in Northern Malawi »  
J Infect Dis, 2005, 192(3), 480-7

### L'amélioration de la survie liée aux traitements antirétroviraux va augmenter la susceptibilité à la tuberculose

culose. Elle apparaît dans les mois qui suivent le début du traitement, surtout chez les patients ayant un taux de CD4 bas au moment de la mise sous traitement, en démasquant des infections latentes par la restauration d'une réponse inflammatoire. L'analyse histologique montre une réaction inflammatoire et de nécrose très intense, contrairement à ce que l'on attendrait d'un patient immunodéprimé. Cela est probablement dû à une réponse immunitaire restaurée de façon très rapide en l'absence de mécanismes de contre-régulation efficaces.

### Restauration immune

L'augmentation des CD4 est d'abord rapide dans les premiers mois, résultant de la redistribution des lymphocytes CD45Ro mémoires dans les tissus lymphoïdes et de la diminution de l'apoptose. Puis une seconde étape plus lente correspond à l'augmentation de CD45RA naïfs avec la reprise de l'activité du thymus, permettant une réponse aux nouveaux antigènes rencontrés (positivité du test tuberculinique).

La suppression de la multiplication virale joue un rôle fondamental dans la stabilité de la reconstitution immune. Elle est aussi liée au nadir de CD4 au moment de l'initiation du traitement HAART : les patients avec un nadir plus bas mettent beaucoup plus de temps à augmenter leurs CD4 que les autres. L'âge du patient a aussi été décrit comme facteur important, probablement en rapport avec la fonction thymique. La réponse en termes d'augmentation des CD4 est donc très diverse, y compris avec une suppression de la multiplication virale. L'augmentation du nombre de lymphocytes ne s'accompagne pas nécessairement d'une augmentation de leur capacité. Il a été montré que tous les lymphocytes n'exprimaient pas tous les facteurs de différenciation indispensables à

leur fonctionnement, même après des années de traitement, et d'autant moins que le nadir de CD4 était bas. Les tests *in vitro* montrent que la qualité de la réponse aux antigènes est améliorée sous traitement, mais un déficit à long terme persiste, même sous HAART. La restauration du répertoire TCR dure plusieurs années, et on sait également que la réponse aux vaccins est moins bonne.

### Quelle stratégie de prévention ?

Le traitement HAART ne permet pas la restauration d'une immunité antituberculeuse complète. S'il existe un bénéfice au niveau individuel certain<sup>1</sup>, il n'est pas forcément collectif. Williams et Dye ont montré en 2003 dans une étude de cohorte que l'effet imputable aux HAART sur la diminution d'incidence de tuberculose était faible, de l'ordre de 22 % sur 20 ans si le traitement était instauré en dessous de 200 CD4/mm<sup>3</sup><sup>2</sup>.

L'amélioration de la survie liée aux HAART va augmenter la susceptibilité à la tuberculose. On observe une diminution de l'incidence à court terme mais une augmentation à long terme. Il existe cependant un biais car tout dépend de la période de temps considérée. Plus elle est longue, moins le bénéfice apparaît. Toute la question est de savoir si la réponse immunitaire antituberculeuse devient ou non complète à un moment – et quand.

Dans une revue récente, Frothingham et al.<sup>3</sup> se posent la question d'un traitement antituberculeux systématique chez les sujets séropositifs dans les zones à forte prévalence (> 50 %). Cela permettrait de traiter les tuberculoses latentes car Glynn et al.<sup>4</sup> ont démontré l'importance de la transmission interhumaine dans ces populations, plutôt qu'une réactivation. Cela nous amène à nous poser d'autres questions qui ne sont pas abordées dans l'article, comme les interactions antirétroviraux/antituberculeux, ou la résistance de *Mycobacterium tuberculosis*.

Les HAART sont une avancée majeure dans le combat contre l'infection à VIH. Mais même après avoir retrouvé un taux normal de CD4+, on ne retrouve pas nécessairement leur qualité surtout si on débute la traitement HAART à un niveau d'immunodépression avancé.

Ce déficit de la réponse immunitaire spécifique augmente à long terme l'incidence de la tuberculose, provoquant un effet certain sur le plan collectif. Les modèles scientifiques projectifs sont pessimistes, mais des études prospectives sont nécessaires dans des pays à forte prévalence de tuberculose afin de déterminer l'effet réel sur la communauté. - Pierre Loulergue