

INFLUENCE DE LA VARIABILITE DES GLYCOPROTEINES D'ENVELOPPE DU VIRUS DE L'HEPATITE B SUR LA CLAIRANCE DE L'AgHBs CHEZ LES PATIENTS CO-INFECTES PAR LE VIH

A Duda², H. Jeulin^{1,2}, F Goehringer², A Velay¹, M. Eschlimann¹, JP Fripiat¹, E Schvoerer^{1,2}

1 Université de Lorraine EA 7300, Nancy
2 CHU de Nancy



➤ **Objectifs** : La prévalence de l'infection active par le virus de l'hépatite B (VHB) chez les patients porteurs du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est estimée à 7%. Les interactions entre VIH, VHB, système immunitaire et traitements antiviraux sont multiples. Notre objectif est d'étudier la variabilité des glycoprotéines d'enveloppe du VHB chez les co-infectés VIH/VHB traités par analogues nucléos(t)idiques efficaces sur le VHB.

➤ Matériels et méthodes :

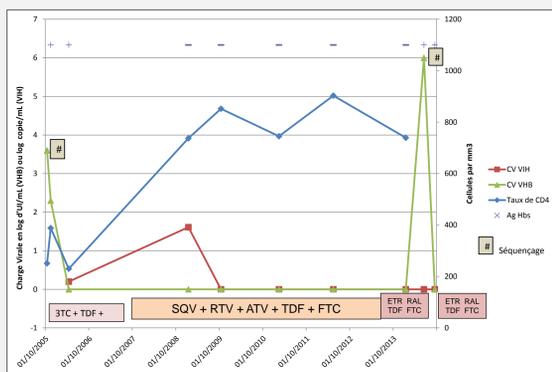
- Quatorze patients co-infectés VIH/VHB ont été inclus : quatre ayant présenté une clairance de l'AgHBs (répondeurs) et 10 non-répondeurs ayant un AgHBs persistant (tableau 1).
- La séquence nucléotidique des gènes S et préS du VHB de chaque patient a été obtenue par séquençage direct et comparée à une séquence de référence en fonction du génotype VHB.
- Une analyse phylogénétique des séquences nucléotidiques des gènes de la RT et de la protéase du VIH ainsi que les gènes préS/S du VHB a été réalisée (figure 1).
- L'antigénicité des glycoprotéines d'enveloppe du VHB a été étudiée par prédiction bio-informatique grâce au logiciel AnTheProt (1). Le profil antigénique est établi en fonction de l'hydrophobicité, l'accessibilité et la flexibilité des acides aminés et est superposé à une séquence de référence.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients étudiés

Génotype VHB	Nombre de patients	Clairance Ag HBs	Sexe	Origine	Sous-type VIH
D	1	1	♂	France	B
A	8	2	♂	France	B (6) CRF02-AG (1) Inconnu (1)
E	5	1	♂ (3) ♀ (2)	France (1) Burkina Fasso (2) Congo Brazzaville (1) Côte d'Ivoire (1)	CRF02-AG (2) CRF06-cpx (2) Inconnu (1)

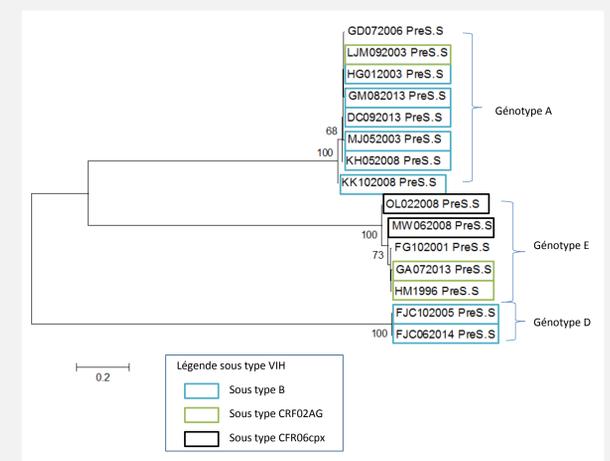
➤ Patient répondeur infecté par un VHB de génotype D : Réactivation virale VHB à l'arrêt du traitement, 6 ans après la clairance de l'Ag HBs

Figure 2: Suivi biologique et thérapeutique anti VHB et VIH au cours du temps du patient de génotype D



- Les gènes préS/S ont été séquencés avant la clairance de l'Ag HBs en octobre 2005 et après la réactivation du VHB suite à l'arrêt du traitement en juin 2014 (figure 2).
- La souche qui a été réactivée en 2014 était identique à celle séquencée en 2005.
- Des mutations sur les gènes préS/S avec des impacts variables sur l'antigénicité ont été retrouvées, dont la **I110L** qui provoque la perte d'un épitope pouvant être responsable d'un échappement immunitaire (2).

Figure 1 : Arbre phylogénétique des séquences des gènes préS/S du VHB des patients étudiés



➤ Patients infectés par un VHB de génotype A

Tableau 2 : Mutations retrouvées chez les patients

Patients	Mutations sur le gène S	Mutations sur le gène préS
Clairance AgHBs (2)	G10R K122R V168A L175S S204N	N28K
Persistance AgHBs (6)	F8L L49R G130G/N/S/D M133M/T E164D A194V I195M S210R L216L/*	L56F G61G/S I63V T76K T114T/A Y129Y/H F130F/L del 130-131

- Les patients ne réalisant pas la clairance de l'Ag HBs présentent plus de mutations que les patients répondeurs (tableau 2).
- Ces mutations sont plus souvent décrites dans la littérature comme jouant un rôle dans l'échappement immunitaire ou étant situées dans des zones épitopiques B/T.
 - Domaine S : G130N/S/D, la M133T, L216*
 - Domaine préS : I63V (retrouvée chez deux patients contrôles), ainsi que la délétion 130-131

➔ Une signature moléculaire a été mise en évidence, la **S210R**, retrouvée chez 3/6 patients contrôles. Cette mutation est située dans un domaine transmembranaire de la protéine S et peut avoir un impact sur la sécrétion de l'Ag HBs (3).

➤ Patients infectés par un VHB de génotype E

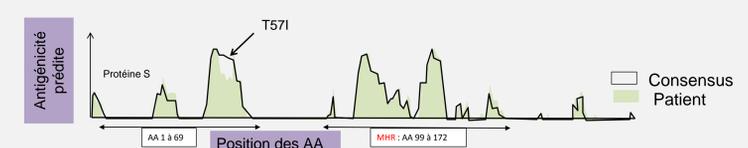
Tableau 3 : Mutations retrouvées chez les patients

Patients	Mutations sur le gène S	Mutations sur le gène préS
Clairance AgHBs (1)	Q101H S114P	/
Persistance AgHBs (4)	S3G L13H L21S L49R T57I P62P/L W74S L109P E164D E164G A184V I195M	E43D R124R/K P160P/L R24K L77V D80N S85A S90L G91K Q93P Q107L M109I S113P I153I/T

• Une signature moléculaire a été mise en évidence, la **T57I**, retrouvée chez 3/4 patients contrôles.

Cette mutation a un impact sur le profil antigénique prédit (figure 3).

Figure 3 : Antigénicité prédite du domaine S de la séquence du consensus du génotype E et d'une souche présentant la mutation sT57I



- Sur le domaine préS, des mutations sont retrouvées uniquement chez les patients ayant une persistance de l'Ag HBs.

➤ Conclusion :

- ✓ Le patient de génotype D présente plus de mutations que les patients répondeurs de génotypes A et E en cohérence avec les données de la littérature qui décrivent une plus grande diversité du génotype D comparé aux autres génotypes (4); des données similaires ont été observées dans une cohorte non publiée de patients mono-infectés par le VHB.
- ✓ La variabilité de l'AgHBs est plus importante chez les patients de génotype E que chez ceux de génotype A. Le taux de mutations est de $1,5 \times 10^{-2}$ pour le génotype E vs $9,38 \times 10^{-3}$ pour le génotype A.
- ✓ Comparées à des souches VHB de patients mono-infectés étudiées antérieurement (cohorte de patients de génotype A et D), les mutations retrouvées sur le gène S tendent à diminuer plus fréquemment l'antigénicité de l'enveloppe du VHB chez les co-infectés VIH/VHB (21/37, 57% vs. 26/90, 29%, $p=0,3$).
- ✓ Nos résultats suggèrent un lien entre la persistance de l'AgHBs et deux signatures moléculaires observées chez les co-infectés non répondeurs porteurs d'une souche de génotype A ou de génotype E. De nombreuses mutations associées à une diminution de l'antigénicité de l'enveloppe du VHB pourraient influencer le pronostic de l'hépatite B chez ces patients co-infectés.