



Revue critique
de l'actualité scientifique internationale
sur le VIH
et les virus des hépatites

n°108 - mai-juin 03

VIH - VHB

Le ténofovir, molécule adaptée à la coinfection VIH-VHB

Hélène Fontaine

service d'hépatogastroentérologie, Hôpital Necker (Paris)

Laurent Aaron

service d'hépatogastroentérologie, Hôpital Necker (Paris)

Vallet-Pichard Anaïs

service d'hépatogastroentérologie, Hôpital Necker (Paris)

**An open-label
study of
tenofovir in
HIV-1 and
Hepatitis B
virus co-
infected
individuals**

Nelson M.,
Portsmouth S.,
Stebbing J.,
Atkins M., Barr
A., Matthews G.,
Pillay D., Fisher
M., Bower M.,
Gazzard B.
AIDS, 2003, 17,
F7-F10

Analogue nucléotidique actif à la fois sur la réplication VIH et sur la multiplication VHB, le ténofovir s'inscrit dans les stratégies de multithérapie anti-VHB, a fortiori chez les coinfectés VIH-VHB. Après les études pilotes, il reste à déterminer les meilleures combinaisons antivirales.

Le problème thérapeutique de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) est important chez les patients coinfectés par le VIH pour plusieurs raisons :

- L'infection est plus fréquente chez les patients VIH-positifs (10% *versus* 0,5% à 1% de la population générale environ) en raison de facteurs de risque communs (voie parentérale, sexuelle et transmission materno-foetale), de l'augmentation du pourcentage de transmission du VHB chez les patients VIH-positifs (transmission corrélée à la virémie quantitative, plus élevée en raison du déficit immunitaire) et d'une évolution plus fréquente vers la chronicité (20% *versus* 5% dans la population générale adulte et immunocompétente) ;
- L'évolution de l'hépatopathie est plus rapide et plus sévère que dans la population générale avec une augmentation du pourcentage de cirrhose responsable d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité, s'expliquant, au moins en partie, par un pourcentage supérieur de formes répliquantes et une virémie quantitative plus élevée ;
- La sensibilité du VHB à l'interféron-alpha est plus faible (10% à 15% d'inhibition de la réplication virale *versus* 37% dans la population générale) du fait de la fréquence de facteurs prédictifs de mauvaise réponse (virémie quantitative élevée et transaminases normales ou peu élevées) chez les patients immunodéficients ; de plus, ce traitement est responsable de nombreux effets secondaires ;
- Des hépatopathies mixtes d'origine virale VHB associées à des lésions médicamenteuses (chez des patients sous traitement anti-rétroviral) peuvent aggraver le pronostic.

Les traitements de l'hépatite B chronique ont beaucoup évolué au cours de ces dix dernières années. Le 3TC ou lamivudine (Epivir® ou Zeffix®), analogue de la cytidine, utilisé contre le VIH, inhibe la multiplication virale VHB en agissant, comme un inhibiteur compétitif de la cytidine au niveau de la transcriptase inverse. Malheureusement, son efficacité est limitée d'une part par l'existence de réactivations fréquentes à l'arrêt du traitement et, d'autre part, par la survenue d'échappements (20% des cas par an), secondaires à la constitution d'une mutation dans le site de la polymérase virale VHB au niveau du motif YMDD (YVDD, plus rarement YIDD), avec la survenue possible d'hépatites aiguës sévères dans ces deux circonstances. Après l'échappement, malgré la description d'une virémie quantitative et de transaminases parfois plus faibles que les taux pré-thérapeutiques, la persistance de l'amélioration histologique observée pendant un traitement efficace par 3TC n'est pas prouvée. L'arsenal thérapeutique contre le VHB s'est récemment enrichi de l'adéfovir et du ténofovir, analogues nucléotidiques de l'adénine, agissant au niveau d'un autre site de la transcriptase inverse. L'adéfovir est efficace et bien toléré contre la réplication du VHB à 10 mg/jour ; il est efficace contre le VIH mais à la posologie minimale de 60 mg/j, avec de possibles tubulopathies de type Fanconi (troubles phospho-calciques et

insuffisance rénale) parfois irréversibles à l'arrêt du traitement. Le ténofovir, 245 mg/j, est bien toléré malgré d'exceptionnels cas décrits de néphropathie, survenant surtout en cas de lésion rénale pré-existante.

Dans une étude récente, Nelson et coll. ont analysé les résultats d'une étude pilote réalisée chez 20 patients coinfectés par le VIH et le VHB et traités par ténofovir, 245 mg/j. Les auteurs soulignent, en introduction :

- la faible efficacité de l'interféron-alpha dans cette population ;
- le risque d'échappement à la lamivudine ;
- l'effet inhibiteur de la réplication virale du VHB (sauvage ou mutant YMDD) et du VIH, *in vitro* et *in vivo*, du ténofovir à 245 mg/j ;
- une tolérance comparable à celle du placebo.

Vingt patients coinfectés par le VIH et le VHB, d'âge moyen 43 ans, dont 15 traités par lamivudine depuis 138 mois (11 mutants YMDD : 10 YVDD et 1 YIDD) ont été inclus ; tous avaient une réplication virale B prouvée par un ADN du VHB détectable (181 GEq/ml en moyenne) et un Ag HBe positif. Ils étaient traités par combinaison antirétrovirale comprenant du ténofovir, soit dans le cadre d'une résistance du VHB au 3TC, soit en compassionnel. Le suivi était effectué à la fin du 1^{er}, du 3^e mois puis tous les 3 mois par :

- les critères concernant le VHB : sérologie VHB, PCR VHB (seuil de 104 GEq/ml), recherche d'une mutation YMDD ;
- les critères concernant le VIH : CD4, CD8, CD16/CD56, CD19 en cytométrie de flux, charge virale (seuil de 50 copies/ml) ;
- les critères biologiques : transaminases et albuminémie ;
- la tolérance clinique et biologique.

Le traitement antirétroviral était constitué de :

- 2 INTI et 1 INNTI chez 9 patients (45%) ;
- 3 INTI chez 3 (15%) ;
- 2 INTI et 1 IP chez 2 (10%) ;
- 2 INTI et 2 IP chez 2 (10%) ;
- 1 INTI et 1 INNTI chez 2 (10%) ;
- 1 INTI et 2 IP chez 1 (5%) ;
- 3 INTI et 1 IP chez 1 (5%).

La virémie VHB diminuait en moyenne de 4 log₁₀ à la fin de la 24^e semaine (0,328 millions de GEq/ml), avec une diminution significativement plus rapide chez les patients infectés par un VHB mutant YMDD ; elle était indétectable chez 5, 6, 7, 10 et 13 patients, à la fin de la 4^e, 12^e, 24^e, 36^e et 52^e semaine, respectivement. Les transaminases diminuaient d'une moyenne de 96 à 43 UI/l avec une normalisation dans 46% des cas. Une séroconversion HBe a été constatée chez 2 patients à la fin de la 24^e semaine et 3 supplémentaires à la fin de la 52^e semaine de traitement : 25% des patients, dont 3 infectés par un VHB mutant YMDD.

Il n'y avait pas de variation significative de l'albuminémie, des taux de

CD4 et de CD19, des rapports CD4/CD8 et CD16/CD56, et la charge virale VIH restait négative.

La tolérance était satisfaisante, sans toxicité (en particulier rénale), ni arrêt de traitement décrit. Ces résultats montrent l'efficacité du ténofovir sur la réplication du VHB (mutant YMDD ou non), *in vivo*, chez des patients coinfectés, avec quelques cas de séroconversions HBe, et une bonne tolérance. Les auteurs soulignent l'hypothèse probable selon laquelle l'association ténofovir-lamivudine serait efficace en première intention dans cette population et pose la question de la place de cette association au sein d'une trithérapie dans la mise en route du traitement antirétroviral chez des patients coinfectés.

L'efficacité *in vitro* de l'adéfovir et du ténofovir sur la réplication du VHB sauvage ou mutant YMDD avait été suggérée par Ying et coll.¹ *In vivo*, l'efficacité virologique du ténofovir sur le VHB chez des patients coinfectés a été initialement décrite par Bochet et coll. et Cooper et coll. dans 2 séries de 12 patients chacune : après 24 semaines de traitement, la virémie avait diminué de 3,87 log₁₀ dans la première étude et de 5,39 et 4,58 log₁₀ chez les patients infectés par un VHB sauvage et par un mutant YMDD, respectivement, dans la seconde. Van Bommel et coll. (5 VHB mutants YMDD) et Nunez et coll. (12 cas dont 7 mutants YMDD) ont également décrit une diminution de 4,5 et 3,78 log₁₀ après 24 à 30 semaines de traitement. De même, la virémie quantitative diminuait de 4,3 log₁₀ chez 6 patients dont 4 patients cirrhotiques dans la série de Ristig et coll. et de 3,83 log₁₀ chez les 12 patients décrits par Benhamou et coll., avec une bonne tolérance².

Nelson et coll. ont décrit la plus grande série publiée actuellement avec des résultats d'efficacité et de tolérance analogues. Se pose alors la question de l'indication de cet analogue nucléotidique en première intention, associé ou non à la lamivudine chez les patients coinfectés dans l'espoir d'agir simultanément sur la réplication des 2 virus, avec une bonne efficacité et tolérance tout en retardant la survenue d'échappement. Ces différents résultats ont suggéré les recommandations de la conférence de consensus internationale (Gesida) et du groupe d'experts du rapport Delfraissy 2002 :

1. Eviter le 3TC ou le ténofovir en monothérapie et privilégier l'IFN-alpha ou l'adéfovir 10 mg/j en cas d'indication thérapeutique contre le VHB seul.
2. En cas d'indication thérapeutique anti-VIH seul, éviter le 3TC et le ténofovir.
3. S'il existe une indication thérapeutique contre le VIH et le VHB, il est recommandé d'inclure le 3TC, et l'association du ténofovir est à discuter :
 - si le VIH et le VHB sont tous deux sensibles, le 3TC doit être employé à 300 mg/j ;
 - si le VHB est résistant et le VIH sensible au 3TC, celui-ci doit être

utilisé à 300 mg/j contre la réplication du VIH, associé ou non au ténofovir 245 mg/j ou à l'adéfovir 10 mg/j (en fonction des résultats de la biopsie hépatique) ;

- si le VIH est résistant et le VHB sensible au 3TC, on peut continuer le 3TC à 100 mg/j plus ou moins associé au ténofovir.

4. Si le patient est traité par combinaison antirétrovirale comprenant du 3TC sans réplication VHB en cours, il est conseillé de ne pas arrêter le 3TC pour éviter une réactivation ; l'association du ténofovir (pour éviter la survenue d'un échappement) reste à évaluer.

Le ténofovir doit être utilisé dans le cadre d'une multithérapie afin d'éviter un échappement du VIH au ténofovir. Son utilisation en monothérapie contre le VHB expose au risque théorique de mutation. En effet, les premiers cas de mutation du VHB sous adéfovir responsable d'un échappement virologique ont récemment été décrits.

La question non résolue est donc la place du ténofovir ou de l'association ténofovir-3TC au cours des multithérapies anti-VIH chez les patients coinfectés avec une réplication VHB. De même, chez les patients mono-infectés par le VHB, la place de l'association d'analogues nucléosidiques et nucléotidiques doit être précisée.

Nelson et coll. ont décrit une diminution de la virémie plus rapide chez les mutants YMDD que chez les souches sauvages. La même observation a été réalisée par Schooley et coll. au cours du traitement anti-VIH par ténofovir³. Dans cette étude, la même différence était observée dans les groupes traités par placebo, suggérant que ceci pourrait être dû à la mutation YMDD elle-même et non à la sensibilité des souches au traitement par ténofovir.

Il aurait été intéressant d'analyser l'efficacité histologique démontrée au cours des traitements par 3TC ou adéfovir. Mais il faut disposer de biopsies pré-thérapeutique et en cours de traitement. Ces résultats sont à évaluer chez les patients infectés par un virus mutant pré-C. La survenue exceptionnelle de tubulopathie doit également être recherchée sur de plus larges cohortes.

En conclusion, le ténofovir, 245 mg/j, est efficace sur la réplication virale du VHB chez des patients coinfectés par le VIH, que le VHB soit sauvage ou mutant YMDD ou non et bien toléré. C'est donc une alternative thérapeutique en cas d'échappement à la lamivudine. Il reste à définir la place de ce traitement en première intention chez ce type de patients ainsi que celle de l'association ténofovir-lamivudine.

1 - Ying C, De Clercq E, Neyts J

"Lamivudine, adefovir and tenofovir exhibit long-lasting anti-hepatitis B virus activity in cell culture"

J Viral Hepat, 2000, 7, 79-83

2 - Benhamou Y, Tubiana R, Thibault V

"Tenofovir disoproxil fumarate in patients with HIV and lamivudine-resistant hepatitis B virus"

N Engl J Med, 2003, 348, 177-8

3 - Schooley RT, Ruane P, Myers SA et al.

"Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients : results from a 48-week, randomized, double-blind study"

AIDS, 2002, 16, 1257-63