

# Le 3TC fait de la résistance

12

*Vincent Thibault  
Laboratoire de Virologie  
Hôpital Pitié-Salpêtrière (Paris)*

**On sait que les mécanismes de résistance du VHB à la lamivudine sont inéluctables avec le temps. Ce qu'apporte une étude publiée dans *AIDS*, c'est le décryptage des facteurs associés à cette résistance.**

Le développement de la résistance du VHB à la lamivudine chez les patients coinfectés par le VIH et le VHB et traités par cette molécule semble inéluctable. Même si la sélection de souches de VHB résistantes intervient beaucoup plus lentement que pour le VIH, l'incidence annuelle de la résistance à la lamivudine du VHB a été évaluée à plus de 20 % dans cette population. Cependant, les facteurs qui influencent la sélection de mutants d'échappement au traitement sont mal connus. Cette étude rétrospective sur une cohorte multicentrique de 81 patients apporte quelques éléments de réponse.

### Trois cohortes

Les méthodes utilisées sont assez classiques et consistent en une étude transversale sur trois cohortes de patients coinfectés VIH-VHB et trai-

tés par lamivudine. Outre les renseignements épidémiologiques, l'analyse porte sur les différents marqueurs de suivi de l'infection VIH (CD4, charge virale...) et VHB (transaminases, Ag HBe, charge virale...).

Les patients ont été regroupés en fonction de l'absence (n = 28) ou de l'existence (n = 53) de réplication du VHB sous lamivudine ; dans ce dernier cas ils ont été regroupés selon le type de mutations de résistance retrouvé (absence (n = 14), 1 à 2 (n = 30) ou 3 (n = 9) mutations). Les facteurs qui influençaient l'existence d'une charge virale VHB ont été étudiés. Dans ce travail, l'analyse des marqueurs prédictifs de résistance est limitée par le nombre relativement peu élevé de patients et les facteurs confondants de l'infection VIH et VHB. Ainsi, les facteurs statistiquement liés à l'existence d'une réplication virale VHB sont : le nadir du compte de CD4, plus faible chez les patients virémiques pour le VHB ; la charge virale VIH, plus élevée s'il existe une réplication du VHB ; le taux de transami-



Characteristics of drug resistant HBV in an international collaborative study of HIV-HBV-infected individuals on extended lamivudine therapy  
Matthews G.V., Bartholomeusz A., Locarnini S., Ayres A., Sasaduesz J., Seaberg E., Cooper D.A., Lewin S., Dore G.J., Thio C.L.  
*AIDS*, 2006, 20, 863-70

nases, supérieur si le VHB réplique ; et la présence d'un Ag HBe, marqueur sérologique souvent associé à une réplication virale.

▮ L'hypothèse évoquée pour expliquer l'association entre le nadir de CD4 et la détection d'une réplication du VHB est une déficience relative de l'immunité cellulaire, dont le rôle important a en effet été démontré pour le contrôle de la réplication virale VHB sous traitement par lamivudine. Cependant, et les auteurs évoquent également certaines de ces possibilités, un individu présentant un faible taux de CD4 présentera le plus souvent une réplication virale du VHB plus élevée et très certainement un Ag HBe circulant, du fait d'une moindre pression immunitaire sur le virus. Ainsi, l'importance du nadir de CD4 plus bas dans le groupe de patients virémiques pour le VHB pourrait simplement être le reflet de patients chez qui le traitement par la lamivudine a été initié alors qu'ils avaient une charge virale VHB plus élevée – et, par conséquent, le plus souvent un Ag HBe. Chez de tels patients, la baisse de réplication virale VHB sous lamivudine est moindre, ce qui favorise la sélection de variants résistants.

### Mutations

L'étude des mutations de résistance est intéressante à plus d'un titre et renforce les données déjà retrouvées dans des études plus modestes.

Tout d'abord, la prévalence des mutations de résistance à la lamivudine est importante : elle atteint plus de 90 % au-delà de 4 ans. Ainsi, tout traitement par la lamivudine d'un patient coinfecté est voué à la sélection d'une souche résistante à la lamivudine. Par conséquent, et surtout s'il existe des lésions histologiques hépatiques importantes, il vaut mieux éviter un traitement antirétroviral ne contenant que la lamivudine comme molécule efficace sur le VHB, et préférer une association avec le ténofovir.

▮ Une donnée également importante, et qui n'est pas spécialement développée par les auteurs, est le taux de 26 % des individus pour lesquels une réplication virale est détectée sans mutation de résistance. En d'autres termes, cela traduit probablement le fait que plus d'un quart des patients n'est pas compliant à sa

prescription. Cette constatation biaise très certainement l'analyse globale de l'étude, sans que l'on puisse vraiment apprécier dans quelle mesure. Il est en effet évident que les patients qui ne prennent pas ou incorrectement leur traitement ont un risque plus important de voir leurs CD4 baisser et leurs charges virales VHB et VIH augmenter, d'où l'influence possible du nadir de CD4 sur le risque d'échapper à la lamivudine. De plus, le fait que les mutations de résistance soient retrouvées plus fréquemment chez des patients ayant un taux de CD4 élevé ne traduit peut-être que la mauvaise compliance au traitement.

▮ Les mutations retrouvées chez les patient présentant une réplication virale du VHB sont celles classiquement associées à la résistance à la lamivudine (rtV173L ; rtL180M ; rtM204V/I) avec quelques exceptions (rtL229M/V ; rtS135Y) dont le rôle dans la résistance à la lamivudine n'est pas connu à l'heure actuelle. On peut émettre l'hypothèse qu'il s'agit de mutations compensatoires supplémentaires qui permettent au virus résistant, et par conséquent « amoindri » d'améliorer sa capacité répliquative. On notera dans cette étude que le pourcentage relatif de virus mono- (rtM204I), bi- (rtL180M+M204V/I) ou tri- (rtV173L+L180M+M204V) mutés, n'évolue que très peu au fil du temps alors que certains travaux de suivi longitudinal indiquent une sélection successive des différents profils de résistance. D'autres facteurs tel que le génotype viral pourrait expliquer la sélection de certains profils de résistance. Ainsi, la triple mutation serait plus souvent retrouvée pour les génotypes autres que A, mais ceci reste à confirmer.

### Génotypage

La découverte de mutations qui pourraient interférer avec le traitement par des molécules de seconde ligne telles que l'entécavir ou l'adéfovir n'est pas anecdotique, et pourrait justifier ultérieurement le génotypage des patients présentant une résistance à la lamivudine avant l'introduction d'un autre traitement. Alors que la combinaison des mutations conférant la résistance à l'entécavir (rtT184G et rtS202I ou rtI169T et rtM250V) n'a pas été retrouvée, la détection de mutations isolées sur chacun des codons peut laisser présager une sélection plus

rapide de résistance à ce composé lors de son introduction. Il est par ailleurs possible que la mutation détectée chez 3 sujets en position rt184 soit également une position compensatoire de résistance à la lamivudine comme la rtV173L. En ce qui concerne les mutations de résistance à l'adéfovir, les classiques rtA181V/T et rtN236T n'étaient pas présentes, et un patient présente un changement rtQ215S dont l'implication dans la résistance n'est pas totalement prouvée. On retiendra cependant que l'addition d'un nouvel antiviral est de loin la solution la plus préférable lors du développement de la résistance, par rapport au remplacement de la lamivudine par un autre traitement. Cette dernière attitude se traduit par une sélection beaucoup plus rapide et fréquente de résistance à la seconde ligne de traitement.

#### Et la vaccination ?

L'organisation génomique du VHB est très différente de celle du VIH, en particulier par l'agencement des cadres ouverts de lecture qui se chevauchent. Ainsi, toute mutation dans une région codante peut avoir une répercussion sur une ou deux protéines. Par conséquent, la sélection d'une souche résistante présentant une mutation dans le gène codant la polymérase peut également posséder un Ag HBs modifié, car le gène muté sera traduit dans deux cadres de lecture différents. La plupart des mutations associées à la résistance n'ont qu'une faible influence sur la protéine « s » et son immunogénicité, car elles sont principalement localisées dans les régions codant les domaines B, C ou D de la polymérase, régions en aval de celle codant l'épitope majeur de l'Ag HBs.

▮ Ainsi, les auteurs rapportent l'existence des changements de résidus en positions sE164D et sI195M, sites classiquement modifiés sur les virus résistants à la lamivudine, et résultant de la sélection des mutations sur le gène de la polymérase. Ces changements de résidus liés à la résistance ont des répercussions sur la reconnaissance de l'Ag HBs par les anticorps anti-HBs – mais à un degré moindre que ce qui a été décrit avec le classique mutant sG145R d'échappement à la vaccination ou aux immunoglobulines anti-HBs (HBIG) <sup>1</sup>.

▮ A côté de ces mutations directement liées à la sélection de virus résistants, les auteurs rapportent des changements dans la région hydrophile majeure (MHR), dont on sait qu'ils peuvent influencer la réaction de neutralisation de l'Ag HBs par l'anticorps. Les conséquences de cette reconnaissance imparfaite entre l'Ag et l'anticorps sont la possibilité d'échappement à la vaccination ou aux HB Ig, et le risque d'absence de détection de l'Ag HBs par les trousse diagnostiques utilisées dans les laboratoires de virologie. La description de ces variants chez des porteurs chroniques n'est pas exceptionnelle et de nombreux travaux ont déjà rapporté l'existence de variants chez les porteurs chroniques du VHB. Cela traduit fidèlement la variabilité du VHB et sa circulation sous la forme d'une quasi-espèce, qui associe parfois les formes « sauvages » et variantes. On remarquera que dans l'étude de Matthews, aucune souche ne porte le changement sG145R d'échappement à la vaccination.

▮ Sur la question du risque d'échappement à la vaccination, et la transmission possible de ce type de souche, il n'y a pas lieu de s'inquiéter outre mesure, mais plutôt de rester vigilant à ce phénomène théoriquement possible. En effet, le séquençage de plus en plus fréquent des souches de VHB conduit à identifier des variants qui ne sont probablement pas les conséquences d'une émergence nouvelle, mais plutôt d'un intérêt plus important des chercheurs à cette problématique. La protection conférée par la vaccination met en jeu non seulement la réponse humorale mais également la réponse cellulaire. La conséquence d'une infection par un virus variant HBs, qui échapperait aux anticorps vaccinaux, serait probablement jugulée par les réponses immunes cellulaires avec une absence d'évolution vers la chronicité. De plus, la nature polyclonale de la réponse humorale induite par l'Ag HBs vaccinal ne serait pas totalement inefficace contre un virus porteur d'un changement d'un acide aminé <sup>2</sup>.

En conclusion, les auteurs sont très honnêtes sur les limites de leur étude et indiquent clairement que sa nature transversale et rétrospective n'est pas idéale pour apprécier l'évolution des mutations de résistance au cours du temps,

1 - Torresi J, Earnest-Silveira L, Deliyannis G, et al. « Reduced antigenicity of the hepatitis B virus HBsAg protein arising as a consequence of sequence changes in the overlapping polymerase gene that are selected by lamivudine therapy » *Virology*, 2002, 293, 305-13

2 - Ogata, N, Cote PJ, Zanetti AR, et al. « Licensed recombinant hepatitis B vaccines protect chimpanzees against infection with the prototype surface gene mutant of hepatitis B virus » *Hepatology* 1999, 30, 779-86

que l'absence de données avant la mise sous traitement limite la possibilité d'analyser complètement les informations, et enfin que l'absence de renseignements sur la compliance peut considérablement biaiser ce travail. La porte est donc ouverte pour des travaux collaboratifs prospectifs sur la résistance du VHB dans le cadre de la coinfection VIH ! - Vincent

**Thibault**

### Points clés

Le traitement par la lamivudine des patients coinfectés VIH-VHB induit inexorablement la sélection de VHB résistant à cette molécule.

La reprise d'une réplication virale VHB sous traitement par la lamivudine intervient plus fréquemment chez les patients ayant eu un nadir de CD4 plus faible, et la détection de mutation de résistance est plus fréquente chez les patients ayant un taux de CD4 plus élevée. Ces données pourraient cependant être considérablement biaisées par la non compliance de la population étudiée.

La sélection de mutations conférant la résistance à la lamivudine induit des changements de la séquence de l'Ag HBs, qui peuvent avoir des répercussions sur l'immunogénicité de cette protéine. Même si le risque théorique d'un échappement de ces variants aux anticorps induits par la vaccination existe, il n'existe à l'heure actuelle aucune donnée qui permette de confirmer cette hypothèse.

La présence de variants de l'Ag HBs chez les porteurs chroniques du VHB est un phénomène naturel et n'est habituellement pas associée à un échappement à la vaccination. La vaccination demeure actuellement la meilleure stratégie pour se protéger de l'infection par le VHB.