

LA RESISTANCE DU VIRUS DE L'HEPATITE B AUX ANTIVIRAUX :

- . COMMENT FAIRE LE DIAGNOSTIC ?
- . QUELLE STRATEGIE PREVENTIVE
ET THERAPEUTIQUE ?

Professeur Fabien ZOULIM
Hôtel Dieu
Service Hépatogastro-entérologie
CHU LYON

Malgré une amélioration spectaculaire de l'efficacité des traitements antiviraux de l'hépatite B, le développement des résistances virales demeure un problème thérapeutique important. En effet, les données des essais cliniques et des études de cohorte indiquent que des traitements par analogues de nucléosides en monothérapie sont voués à la sélection de mutants résistants à plus ou moins long terme en fonction des médicaments antiviraux.

Le développement de la résistance virale s'accompagne d'une détérioration de la maladie hépatique et nécessite donc d'être diagnostiqué de façon précoce, afin d'adapter les traitements antiviraux sans délai.

Le diagnostic de la résistance repose sur une surveillance virologique et clinique rigoureuse des traitements antiviraux.

On définit la résistance à différents niveaux :

- 1) la résistance génotypique est caractérisée par la détection de mutation du gène de la polymérase virale connue pour conférer une résistance aux antiviraux,
- 2) l'échappement virologique est défini par la remontée de la charge virale sous traitement d'au moins 1 Log par rapport au taux le plus bas sous traitement,
- 3) l'échappement clinique est défini par la réascension des transaminases et l'aggravation histologique de la maladie.

Les différentes études indiquent que les cinétiques d'émergence suivent cet ordre précis :

résistance génotypique suivie de l'échappement virologique, puis de l'échappement clinique.

Ceci impose un suivi virologique et clinique à un rythme trimestriel pour faire un dépistage précoce de la résistance et intervenir avant la détérioration clinique. Le choix des traitements de deuxième ligne dépend des données de résistances croisées. De façon schématique, les mutations de résistance à la LAMIVUDINE sont généralement sensibles à l'ADEFOVIR (à l'exception de l'imputation rtA181V), les mutations de résistance à l'ADEFOVIR sont sensibles à la LAMIVUDINE, l'ENTECAVIR et la TELBIVUDINE, les résistances à l'ENTECAVIR sont sensibles à l'ADEFOVIR, les résistances à la TELBIVUDINE sont sensibles à l'ADEFOVIR. On note donc des résistances croisées entre la LAMIVUDINE, l'ENTECAVIR, et la TELBIVUDINE.

L'adaptation du traitement, dès la remontée de la charge virale, permet de contrôler rapidement la répllication du virus et de maintenir le patient en rémission clinique et ainsi d'éviter toute élévation de transaminases ou d'exacerbation parfois grave.

Les nouvelles données d'essais cliniques suggèrent que l'importance de la viro-suppression initiale pourrait prédire la résistance ultérieure au traitement antiviral. Ainsi, avec la TELBIVUDINE ou la LAMIVUDINE, une viro-suppression insuffisante (charge virale supérieure à 3 Log) après 6 mois de traitement, ou avec l'ADEFOVIR après un an de traitement, est associée à un taux de résistance ultérieur élevé, largement supérieur à 30 %.

L'évolution actuelle des traitements antiviraux est donc d'adapter le traitement dans le courant de la première année si la viro-suppression n'est pas suffisante. L'adaptation du traitement reposera sur les mêmes concepts en utilisant une deuxième molécule en addition basée sur l'absence de résistance croisée.

Ceci indique une évolution importante de la prise en charge des résistances aux antiviraux dans l'hépatite B, puisque historiquement l'adaptation du traitement antiviral ne se faisait qu'en cas d'échappement clinique. Les recommandations actuelles sont celles d'ajouter une deuxième molécule antivirale dès l'échappement virologique, et les nouveaux concepts sont d'ajouter cette deuxième molécule antivirale en cas de viro-suppression insuffisante. Ceci montre l'évolution des traitements vers des combinaisons thérapeutiques, à la demande, réalisées de plus en plus précocement.

L'utilisation de combinaisons d'antiviraux d'emblée, en dehors de situation particulière, où le pronostic vital est en jeu, demande une évaluation par des essais cliniques.