

# Co-infections par le VIH et les virus des hépatites

Les co-infections VIH-VHC (virus de l'hépatite C) et VIH-VHB/VHD (virus de l'hépatite B ou delta) sont devenues les premiers facteurs de co-morbidité et de mortalité en dehors du VIH, en grande partie en raison de l'augmentation de la durée de vie des personnes traitées pour le VIH.

La principale difficulté est d'intégrer, au sein d'une stratégie thérapeutique globale, et en tenant compte des co-morbidités, les traitements anti-VIH, d'une part, et anti-VHC ou anti-VHB, d'autre part.

Une prise en charge pluridisciplinaire (médecin spécialiste du VIH, hépatologue, alcoologue, addictologue psychiatre, réseaux de soins ville-hôpital, associations de patients et d'usagers...) est indispensable pour pouvoir prendre en compte de manière optimale ces co-infections, en conservant la qualité de vie des personnes concernées. L'évaluation de la maladie hépatique par les hépatologues doit être la plus précoce possible.

Si une guérison peut être envisagée dans l'infection par le VHC, l'objectif thérapeutique pour le VHB est d'obtenir une suspension de la réplication virale du virus B. Cependant, la régression de la fibrose et la prévention des complications de la cirrhose (dont la survenue d'un carcinome hépatocellulaire) constituent aussi des objectifs du traitement pouvant, en eux mêmes, justifier d'une initiation ou de la poursuite d'un traitement dirigé contre le virus hépatotrope [1].

## CO-INFECTION VIH-VHC

### Épidémiologie

La séroprévalence de l'infection par le VHC chez les patients infectés par le VIH a été estimée en France à 24,3 p. 100 en 2004 [2]. Cette prévalence varie beaucoup en fonction des études réalisées et surtout des modes de transmission des infections virales, allant de moins de 10 p. 100 chez les homo- ou bisexuels jusqu'à 90 p. 100 chez les usagers de drogues injectables. Bien que l'infection par le VHC ne soit transmise sexuellement que dans moins de 1 p. 100 des cas parmi les couples « stables », de plus en plus de cas de transmission sexuelle sont rapportés parmi les homosexuels masculins, en général porteurs du VIH ou lors de transmission simultanée VIH-VHC à l'occasion de pratiques sexuelles traumatiques non protégées. Cela doit conduire à renforcer les messages de prévention.

Les lésions hépatiques induites par l'infection chronique due au VHC sont actuellement une cause importante de mortalité et de morbidité chez les patients VIH. De 2004 à 2006, la proportion de patients co-infectés ayant bénéficié d'une évaluation de l'activité inflammatoire et de la fibrose hépatique est passée de 58 à 78 p. 100 en 2006 et près de la moitié de ces patients évalués ont reçu un traitement [2, 3].

## Histoire naturelle

### *Influence du VIH sur l'histoire naturelle du VHC*

L'infection par le VIH augmente la charge virale VHC d'un facteur 2 à 8, ce qui entraîne d'une part une augmentation du risque de transmission materno-fœtale (de 3 à 20 p. 100) et de transmission sexuelle (de 0 à 3 p. 100) du VHC par rapport à la mono-infection VHC, et d'autre part une diminution de la guérison spontanée après une hépatite aiguë C [4].

L'infection par le VIH aggrave le pronostic de l'infection par le VHC, avec une progression plus rapide de la fibrose et la survenue de formes rares mais graves d'hépatite fibrosante cholestatique. Le taux de cirrhose est multiplié par un facteur 2 à 5, et le délai d'apparition de celle-ci est deux fois plus court (7 à 14 ans). Les facteurs de risque de détérioration histologique ne sont pas tous clairement identifiés. Cependant, un taux de CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup> est un facteur indépendant associé à une progression plus rapide de la maladie VHC dans la plupart des études [2]. En revanche, les relations entre la charge virale VIH, le taux de CD4 et la charge virale VHC sont imprécises. Il n'y pas de corrélation entre la charge virale VIH et la charge virale VHC, dont l'augmentation a été observée seulement après une chute importante du taux de CD4. La charge virale VHC n'est pas un facteur corrélé à la progression histologique de l'infection virale C.

Les sujets co-infectés VIH-VHC ont souvent d'autres facteurs d'aggravation de la fibrose comme une surconsommation d'alcool, une stéatose plus fréquente d'origine complexe (toxique, métabolique, virale C, médicamenteuse) et une toxicité hépatique plus fréquente des antirétroviraux [5, 6]. Ces co-facteurs expliquent que le VHC puisse être responsable d'un tiers des décès observés dans cette population [7, 8].

### *Influence du VHC sur l'histoire naturelle du VIH*

Bien que les résultats des études publiées soient contradictoires, il ne semble pas y avoir de retentissement de l'infection par le VHC sur l'évolution de la maladie VIH, que ce soit en termes de progression de la maladie VIH ou de restauration immunitaire sous multi-thérapie [9-17].

## Diagnostic et bilan de l'infection par le VHC

### *Diagnostic biologique et virologique*

Toute personne infectée par le VIH doit bénéficier d'une recherche d'anticorps anti-VHC par un test ELISA de dernière génération. Il est également très important de contrôler le statut sérologique des patients uniquement évalués par les tests ELISA de première génération (1990-1991) et de maintenir une surveillance sérologique régulière, au moins annuelle, chez les sujets négatifs dont l'exposition au risque persiste.

Au cours de l'hépatite aiguë C, les anticorps anti-VHC ne sont détectables que 3 à 8 semaines après l'infection. L'utilisation des tests récents détectant simultanément les anticorps et l'antigène de capsid du VHC permet de raccourcir le délai du diagnostic, en particulier dans le cadre de la co-infection. Ces tests doivent être évalués dans les situations à risque.

La recherche d'une répllication virale C doit être effectuée systématiquement au cours de l'infection aiguë lorsque le test sérologique est positif. La mesure de la charge virale doit également être effectuée chez toute personne dont le test sérologique est négatif, lorsqu'il existe une élévation inexpliquée des transaminases chez des sujets exposés au risque VHC. Au cours des premiers mois de la phase aiguë de l'hépatite C, un suivi de la répllication virale quantitative doit être effectué afin d'évaluer l'opportunité d'un traitement précoce. Les résultats doivent être exprimés en UI/ml et en log d'UI/ml.

Au cours du traitement de l'hépatite virale C, l'utilisation des techniques de PCR en temps réel est recommandée car elles offrent une très bonne sensibilité. L'utilisation de la même technique pour suivre l'efficacité des traitements au cours du temps est recommandée en raison de la variabilité de quantification entre les différentes techniques commercialisées [18, 19]. De plus, il faut signaler que des différences significatives de quantification de la charge virale selon les génotypes du VHC ont été observées d'une technique à l'autre, y compris pour les nouvelles techniques de PCR en temps réel. La présence d'une virémie VHC témoigne de la réplication virale et doit conduire à une évaluation de l'atteinte hépatique.

La détermination du génotype du VHC se fait en pratique courante par des techniques basées sur l'amplification de la région 5' non codante du génome viral ou de l'amplification de la région NS5b. Les techniques de sérotypage, plus simples mais moins précises, sont déconseillées chez les patients infectés par le VIH du fait d'une moindre sensibilité [20].

### *Évaluation de l'atteinte hépatique*

Elle guide et conditionne l'attitude thérapeutique et la surveillance du patient.

Elle comprend habituellement un premier bilan qui comporte au minimum les éléments suivants :

- ASAT, ALAT,  $\gamma$ -GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée, albuminémie ;
- numération formule-sanguine, plaquettes ;
- taux de prothrombine (+ facteur V si traitement par antivitamin K ou diminution du TP) ;

- ARN VHC (techniques de PCR ou TMA) ;
- génotype VHC ;
- anticorps anti-HBc, Ag HBs, anticorps anti-HBs ;
- sérologie de l'hépatite A (anticorps anti-VHA IgG) ;
- $\alpha$ -foetoprotéine (fibrose F3/F4) ;
- échographie abdominale.

Il est important de souligner qu'un taux de transaminases normal n'exclut pas l'existence de lésions, parfois sévères.

Si ce premier bilan ne montre pas de signe évident en faveur de lésions de cirrhose, une évaluation des lésions hépatiques doit être réalisée. Le but de cette évaluation est double :

- discuter l'indication thérapeutique. Cependant, si l'indication thérapeutique est posée d'emblée (par exemple, si le patient est infecté par un génotype 2 ou 3, ou s'il existe des manifestations extrahépatiques) ou rejetée d'emblée (en raison d'une contre-indication absolue), l'évaluation histologique de l'atteinte hépatique n'est pas indispensable ;

- diagnostiquer une fibrose sévère ou une cirrhose, qui nécessitent une prise en charge et une surveillance spécifiques.

L'évaluation de l'atteinte hépatique peut se faire par ponction-biopsie hépatique ou par techniques non invasives.

### *Ponction-biopsie hépatique (PBH)*

La PBH est réalisée au cours d'une brève hospitalisation, parfois en hôpital de jour dans certaines conditions (voie transpariétale, absence de complication immédiate, résidence à moins de 30 minutes d'un centre hospitalier, retour à domicile accompagné, présence d'un tiers à domicile, bonne compréhension du patient des complications possibles).

Elle est réalisée le plus souvent par voie transpariétale, après repérage échographique, mais toujours sous échographie en présence de nodule(s), d'angiome ou d'obstacle anatomique, ou par voie transjugulaire en cas de troubles de la coagulation. Une sédation appropriée, voire une anesthésie générale rapide augmentent beaucoup le confort du geste et son acceptation par le patient.

**Tableau 14-I** Classification Metavir et d'Ishak et indications thérapeutiques histologiques (en italique)

| Grade de fibrose |         |       | Grade d'activité (nécrose) |        |         |        |
|------------------|---------|-------|----------------------------|--------|---------|--------|
|                  | Metavir | Ishak | Nulle                      | Minime | Modérée | Sévère |
| Pas de fibrose   | F0      | F0    | A0                         | A1     | A2      | A3     |
| Fibrose portale  | F1      | F1/F2 |                            |        |         |        |
| Quelques septa   | F2      | F3    | A0                         | A1     |         |        |
| Nombreux septa   | F3      | F4    |                            |        |         |        |
| Cirrhose         | F4      | F5/F6 |                            |        |         |        |

La réalisation d'une PBH est associée à des complications chez 1 à 5 p. 100 des patients et à une mortalité variant entre 1/1 000 à 1/10 000 [21]. De plus, la PBH a deux limites importantes que sont l'erreur d'échantillonnage et la variabilité interobservateur. Avant toute interprétation, il faut s'assurer de la représentativité de la PBH liée à la taille de l'échantillon (> 15 mm) et au nombre d'espaces portes (> 10). La PBH est habituellement interprétée à l'aide d'un score semi-quantitatif d'activité nécrotico-inflammatoire et de fibrose, le plus utilisé étant le score Metavir composé de quatre grades d'activité et de cinq stades de fibrose (Tableau 14-I). Le score de Knodell est de moins en moins utilisé et le score d'Ishak, qui comprend sept stades de fibrose, est surtout utilisé dans les pays anglo-saxons.

La PBH n'est pas un préalable au traitement. Son indication est aussi à nuancer en fonction de la volonté du patient qui peut suffire, dans certains cas, à indiquer le traitement (en particulier chez les femmes co-infectées avant le début d'une grossesse pour éviter la transmission materno-fœtale du VHC, (voir Chapitre 8).

La PBH présente également l'avantage de diagnostiquer des étiologies associées :

- en particulier une stéatose (lésions de stéatohépatite dues au VHC lui-même et/ou favorisées par les dyslipidémies ou le surpoids) ou liée aux traitements antirétroviraux ;
- une toxicité médicamenteuse (en particulier des lésions de cytopathie mitochondriale) ;
- des lésions secondaires à la prise d'alcool ou de drogues ;
- des atypies cellulaires en faveur d'un carcinome hépatocellulaire ;
- plus rarement, des signes en faveur d'infections opportunistes (analyses spécifiques en virologie, bactériologie, voire mycologie par recherche directe et/ou une mise en culture).

#### *Autres méthodes d'évaluation de la fibrose*

Chez environ la moitié des patients mono-infectés par le VHC, les tests non invasifs de fibrose (élastométrie et tests biochimiques) apportent des informations comparables à la PBH, en termes de grade d'activité et de stade de fibrose, et permettent de l'éviter. Les recommandations de l'HAS suggèrent, chez le patient VHC, de réaliser en première intention dans l'évaluation de la fibrose soit un score biologique (Fibrotest® ou un Fibromètre® ou un Hépascore®), soit un Fibroscan®, soit les deux. Il est recommandé de s'assurer de la qualité de réalisation de ces tests et de la cohérence clinique du résultat. En cas de non-validité technique ou de non-concordance des résultats des tests, il est recommandé de recourir à la PBH [22].

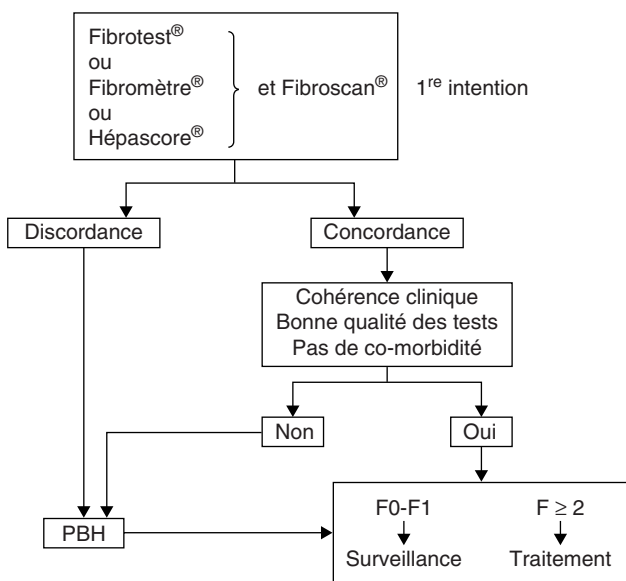
Plusieurs scores biochimiques directs ou indirects de fibrose ont été étudiés chez les patients co-infectés [23]. Ces scores permettent de différencier les patients ayant une fibrose nulle ou minime, des patients ayant une fibrose modérée à sévère. Des études de validation indépendante de ces tests ont été réalisées. Une de ces études, rétrospective et indépendante, chez les patients co-infectés VIH-VHC, que pour le diagnostic d'une

fibrose significative, trois méthodes (le Fibromètre<sup>®</sup>, l'Hépascore<sup>®</sup> et le Fibrotest<sup>®</sup>) ont une performance diagnostique supérieure aux autres marqueurs sériques [24].

Les résultats des tests biochimiques doivent être analysés avec précision dans une démarche de cohérence. Des déviations marquées d'un seul marqueur (hyperbilirubinémie constitutionnelle ou médicamenteuse liée à l'atazanavir, hémolyse quelle qu'en soit la cause, syndrome inflammatoire) peuvent conduire à une mauvaise interprétation du test (Tableau 14-II). Enfin, ces tests n'ont aucune valeur en cas d'hépatite aiguë ou de cytolysse médicamenteuse importante ou d'augmentation importante des  $\gamma$ -GT liée aux traitements. L'élastométrie ultrasonore impulsionnelle (Fibroscan<sup>®</sup>) est une technique non invasive qui permet de mesurer de manière objective, quantitativement et indépendamment de l'opérateur, la dureté du foie qui est corrélée au degré de fibrose hépatique. Plusieurs études montrent une performance diagnostique qui varie entre 80 et 97 p. 100 pour la détermination des différents degrés de fibrose. Cette méthode permet aussi de suivre la progression de la maladie hépatique au stade de cirrhose. Cette technique a été évaluée chez les patients co-infectés [20, 25].

Plusieurs études, réalisées chez les patients mono-infectés, suggèrent que l'association des tests biochimiques et de l'élastométrie permet d'améliorer l'évaluation de la fibrose. En pratique, on peut proposer aux patients co-infectés de réaliser en première intention un marqueur biochimique et une élastométrie (Figure 14-1) (BIIa). En cas de concordance, la biopsie hépatique est inutile. En revanche, une biopsie hépatique doit être envisagée dès lors que son résultat peut influencer sur la décision thérapeutique (AIII), s'il existe une discordance entre les tests ou avec l'élastométrie (AIII), s'il existe un doute sur une co-morbidité associée ou si les tests sont ininterprétables (BIIa). Des études prospectives doivent être réalisées pour mieux évaluer cette stratégie chez les patients co-infectés (AIII).

Cependant, actuellement, l'absence de prise en charge par l'assurance maladie de certains tests biologiques (notamment le Fibrotest<sup>®</sup> et le Fibromètre<sup>®</sup>) et l'absence de codification de l'élastométrie, renforcée par une grande disparité géographique d'accès à ces méthodes, constituent un obstacle aux soins pour certains patients.



**Figure 14-1** Évaluation de la fibrose hépatique chez les patients co-infectés VIH-VHC.

**Tableau 14-II** Facteurs limitant l'interprétation des méthodes d'évaluation de la fibrose

| Méthode d'évaluation   | Facteurs limitant l'interprétation  |
|--|---|
| PBH  | Taille biopsie < 15 mm<br>Nombre espaces portes < 10  |
| Fibrotest <sup>®(1)</sup><br>Fibromètre <sup>®</sup><br>Hépascore <sup>®</sup> | Laboratoire n'utilisant pas des méthodes de dosage standardisées avec les laboratoires de référence des tests<br>Syndrome ou maladie inflammatoire<br>Sepsis<br>Hémolyse <sup>(1)</sup> , maladie de Gilbert <sup>(1)</sup> (atazanavir, indinavir)<br>Cholestase extrahépatique, hépatite médicamenteuse<br>Hépatite aiguë |
| Fibroscan <sup>®</sup>   | IMC > 28 kg/m <sup>2</sup> ou < 19 kg/m <sup>2</sup><br>Sur les résultats du Fibroscan <sup>®</sup> , un rapport IQR/MDH > 0,2 indique une variabilité excessive  |

IQR : *interquartile range* ; MDH : médiane des mesures hépatiques.

### *Manifestations extrahépatiques du VHC chez les patients co-infectés*

Les manifestations cliniques de vascularite cryoglobulinémique chez les patients co-infectés VIH-VHC ne diffèrent pas de celles retrouvées chez les patients mono-infectés par le VHC.

Bien que rares, elles représentent la plus sévère des atteintes extrahépatiques chez les patients co-infectés. Les manifestations cliniques principales sont une neuropathie périphérique distale, sensitive ou sensitivomotrice, des lésions cutanées à type de purpura et/ou d'ulcères récidivants, une glomérulonéphrite membranoproliférative et des arthralgies. La cryoglobulinémie est mixte de type II, le plus souvent avec un composant monoclonal IgM  $\kappa$  ayant une activité rhumatoïde. Le rôle de l'immunité cellulaire dans la pathogénie des vascularites cryoglobulinémiques est suggéré par des taux de CD4 supérieurs à 250/mm<sup>3</sup> lors du développement de ces vascularites chez les patients co-infectés. Le traitement antirétroviral n'a pas d'efficacité sur les manifestations extrahépatiques de la vascularite cryoglobulinémique. En revanche, un traitement anti-VHC efficace, avec une réponse virologique soutenue, permet une réponse clinique complète de la vascularite.

D'autres anomalies biologiques sont fréquentes chez les patients co-infectés, mais sans impact clinique authentifié : anticorps antinucléaires, anticorps anticardiopline, thrombopénie. Il n'y a pas, en dehors d'un contexte clinique particulier, de nécessité à rechercher de telles anomalies biologiques (BIII).

En pratique, devant l'existence de manifestations cliniques extrahépatiques du VHC, il convient de rechercher une cryoglobulinémie et de doser le C3, le C4, le CH50 et les anticorps antinucléaires et anticardioplines. En dehors de ce contexte, aucun de ces examens n'est nécessaire (AIII). Devant l'existence d'une vascularite symptomatique, le traitement de l'hépatite virale C est nécessaire, quel que soit le stade de fibrose (BIIa).

## **Conséquences de l'infection à VHC sur le traitement antirétroviral**

### *Impact du VHC sur les traitements antirétroviraux*

Parmi les différentes classes d'antirétroviraux, les INNTI et les IP sont essentiellement métabolisés par le foie (via les cytochromes), contrairement aux INTI, à l'exception de l'abacavir qui est également métabolisé au niveau hépatique. Les INNTI et les IP peuvent

voir leurs propriétés pharmacologiques significativement modifiées en cas de cirrhose, avec des conséquences potentielles en termes d'efficacité antirétrovirale, mais aussi de toxicité. Dans la plupart des cas, les adaptations posologiques chez les patients cirrhotiques ne sont pas toujours définies a priori dans les RCP de ces antirétroviraux, et les contre-indications peuvent être liées à un risque accru d'hépatotoxicité et/ou à une insuffisance de données, en particulier pour les molécules les plus récentes. Le recours à un suivi thérapeutique pharmacologique et enzymatique hépatique doit être la règle en pareil cas, même s'il n'y a pas toujours une corrélation stricte entre les concentrations plasmatiques et le risque d'hépatotoxicité.

Une hépatotoxicité sous traitement antirétroviral survient chez 2 à 20 p. 100 des patients co-infectés en fonction des études. Les patients présentant une hépatite chronique C ont un risque plus élevé d'hépatotoxicité médicamenteuse. L'utilisation d'une IP/r ne semble pas augmenter le risque de survenue d'une hépatotoxicité par rapport à l'IP seule. Ce risque est plus élevé avec le tipranavir/r, devant faire considérer avec prudence l'utilisation de cette molécule chez les patients co-infectés VIH-VHC (AIII).

Le risque d'hépatotoxicité chez les patients co-infectés est lié non seulement aux modifications pharmacologiques déjà évoquées, mais aussi à un déterminisme immuno-allergique, à une toxicité directe, à une restauration immunitaire et/ou à une stéatohépatite (syndrome métabolique et/ou cytopathie mitochondriale dus au traitement antirétroviral, ou VHC de génotype 3) (voir Chapitre 7).

### *Impact des traitements antirétroviraux sur l'hépatite virale C*

L'instauration d'une multithérapie antirétrovirale a le plus souvent un effet bénéfique sur l'évolution de la maladie hépatique C. Il n'existe pas d'argument définitif en faveur de l'utilisation d'une molécule ou d'une classe antirétrovirale par rapport à une autre. L'objectif essentiel est d'obtenir une charge virale VIH indétectable sous traitement antirétroviral, car elle est associée à une moindre progression de la fibrose hépatique [26].

### *Interactions entre traitements antirétroviraux et traitement de l'hépatite C*

L'association ribavirine-didanosine et, dans une moindre mesure, l'association ribavirine-stavudine sont fortement déconseillées du fait du risque majeur de pancréatite aiguë et/ou de cytopathie mitochondriale [27]. Par ailleurs, l'introduction d'une bithérapie par interféron (IFN)-ribavirine est susceptible de majorer le risque de survenue d'une anémie par insuffisance médullaire chez les patients traités par zidovudine, du fait de sa myélotoxicité. Une surveillance renforcée de l'hémogramme est justifiée dans cette situation. Enfin, l'utilisation d'abacavir pourrait réduire la probabilité de succès virologique du traitement anti-VHC [28], possiblement du fait d'une interaction avec la ribavirine. Une telle association, lorsqu'elle est nécessaire, renforce la nécessité d'utiliser des doses conséquentes de ribavirine, voire de s'appuyer sur un monitoring des taux plasmatiques de ribavirine lorsqu'ils sont disponibles.

#### **En pratique**

L'initiation d'un traitement antirétroviral chez un patient co-infecté VIH-VHC :

- ne doit pas être retardée et doit respecter les recommandations actuelles (AIII) ;
- est prioritaire sur le traitement anti-VHC lorsque tous deux sont nécessaires (AIII) ;
- doit prendre en compte le potentiel hépatotoxique de la plupart des antirétroviraux, en particulier pour ceux dont le recul après mise sur le marché est limité (AIII) ;

- nécessite d'adapter le choix des molécules antirétrovirales, en particulier : a) en cas d'insuffisance hépatocellulaire modérée (cirrhose Child-Pugh B), d'utiliser avec prudence les INNTI, certaines IP/r et l'abacavir (AIII) ; b) en cas d'insuffisance hépatique sévère (cirrhose Child-Pugh C), d'éviter les INNTI, certains IP/r et l'abacavir, sauf si aucune alternative thérapeutique antirétrovirale efficace n'est envisageable (AII) ;
- doit prendre en compte le risque d'interactions avec une bithérapie anti-VHC concomitante ou prévue à court terme : a) en proscrivant la didanosine (A1a) ; b) en évitant d'utiliser la stavudine et la zidovudine (A1a) ; c) en étant prudent quant à l'utilisation de l'abacavir (AIIa) ;
- nécessite un suivi rapproché des fonctions hépatiques (AIII) :
- doit s'appuyer sur les résultats de dosages pharmacologiques, en particulier en cas d'insuffisance hépatocellulaire (AIIb) ;
- doit s'assurer de la prise en charge des addictions (alcool, médicaments etc.) (AIII).

## Traitement de l'infection par le VHC

### *Indications thérapeutiques*

L'objectif principal du traitement anti-VHC est d'obtenir une réponse virologique soutenue (RVS) définie par un ARN VHC indétectable (en utilisant les tests moléculaires les plus sensibles) 24 semaines après la fin du traitement, ce qui est le témoin de la guérison.

En cas d'hépatite C aiguë, le traitement peut très largement réduire le risque de passage à la chronicité. Si l'ARN VHC n'est pas indétectable spontanément dans les trois mois suivant le début de l'infection aiguë, un traitement anti-VHC doit être proposé (AIIa).

En cas d'hépatite C chronique, les études de suivi à long terme chez des patients mono-infectés par le VHC, confirmées par quelques études chez les patients co-infectés, montrent que la réponse virologique soutenue est souvent cliniquement corrélée à l'éradication virale, à l'amélioration des lésions histologiques hépatiques et à un risque plus faible de progression (cirrhose, décompensation et carcinome hépatocellulaire).

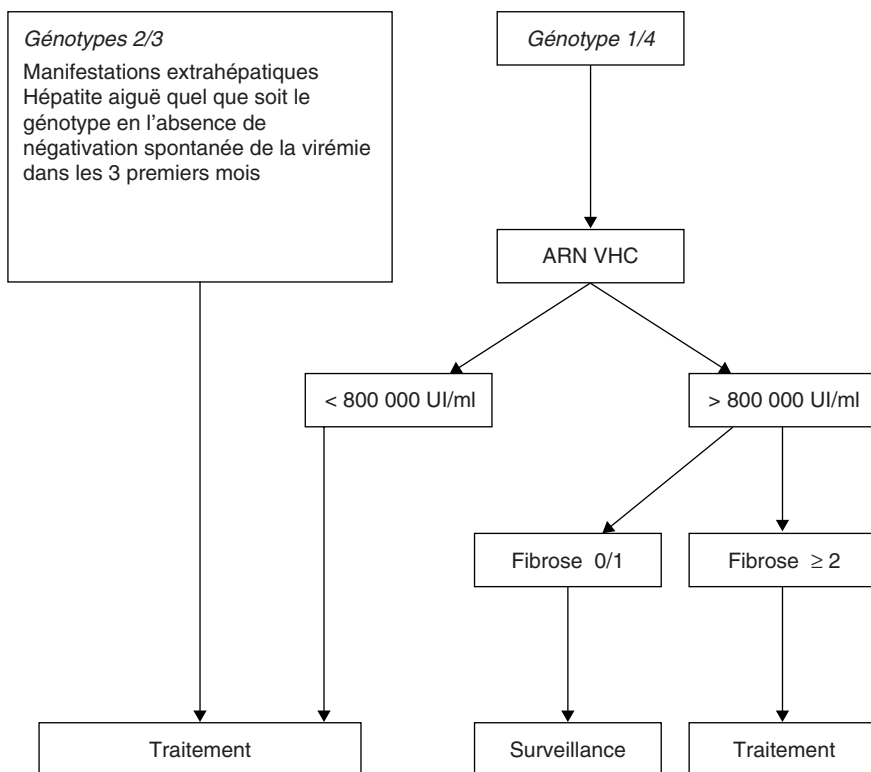
Plusieurs facteurs prédictifs de réponse virologique soutenue ont été identifiés chez les patients co-infectés VIH-VHC : génotype VHC 2 ou 3 ; charge virale VHC basse chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 (< 800 000 UI/ml) ; absence de cirrhose ; âge < 40 ans ; taux d'ALAT élevé (> 3 fois la normale) ; absence de consommation d'alcool et, sous traitement, décroissance rapide et précoce de la charge virale à 4 et 12 semaines de traitement.

À l'inverse, le principal facteur prédictif de mauvaise réponse virologique soutenue est le génotype 1. Le rôle délétère d'un taux de CD4 bas (< 200/mm<sup>3</sup>) lors de l'initiation du traitement anti-VHC n'est pas démontré avec l'utilisation de la forme pégylée de l'interféron. L'administration d'abacavir pourrait être un facteur prédictif de mauvaise réponse du fait d'interactions avec la ribavirine [28].

### *Critères d'indication/de choix du traitement anti-VHC*

La décision de traitement sera au mieux prise au sein d'une concertation multidisciplinaire où la parole du patient trouve une place essentielle, en intégrant les critères suivants :

- *Histologie* : l'indication du traitement anti-VHC est une fibrose hépatique significative ( $\geq$  F2 en score Metavir, quel que soit le degré d'activité, ou une fibrose hépatique modérée (F1) associée à des signes d'activité importante ( $\geq$  A2) (A1a).
- *Génotype VHC* : les recommandations internationales, et celles de la conférence européenne de consensus de 2005, recommandent d'instaurer un traitement anti-VHC sans



**Figure 14-2** Indications thérapeutiques des hépatites virales C en fonction du génotype.

nécessité d'évaluer les lésions histologiques hépatiques dans les cas suivants : infection par un génotype 2 ou 3, infection par un génotype 1 avec une charge virale VHC faible (< 800 000 UI/ml). Pour les patients co-infectés de génotype 1 dont la charge virale VHC est élevée, la décision d'instaurer un traitement doit intégrer le stade de la maladie hépatique compte tenu du faible pourcentage de réponse virologique soutenue dans ce cas. Cependant, les patients dont l'évaluation histologique hépatique a montré un stade avancé de fibrose devraient bénéficier d'un traitement (AIII) (Figure 14-2).

- *Biochimie* : le taux de transaminases (ALAT) n'est pas corrélé au stade de la fibrose hépatique, notamment chez les patients co-infectés VIH-VHC. La normalité des transaminases n'est donc pas un argument pour différer l'initiation d'un traitement anti-VHC et l'évaluation de l'atteinte hépatique est nécessaire.

- *Clinique* : l'instauration d'un traitement anti-VHC sans évaluation histologique est indiquée en l'absence de négativation spontanée de la virémie dans les 3 premiers mois d'une hépatite aiguë C (*voir plus loin*) ou en cas de manifestation extrahépatique (vascularite cryoglobulinémique...). En cas de cirrhose décompensée (Child-Pugh stade B ou C) (*voir Annexes*), les traitements comprenant de l'interféron sont contre-indiqués. La transplantation hépatique, quand elle est possible, doit être envisagée le plus tôt possible (AIIb).

- *Suivi des patients non traités* : la surveillance des patients non traités est indispensable pour détecter une progression de la fibrose hépatique et la survenue de complications. Elle doit reposer sur l'évaluation au moins annuelle des marqueurs non invasifs de

fibrose, l'échographie abdominale (tous les 3 mois en cas de fibrose  $\geq 3$ ) et éventuellement la réévaluation de l'atteinte histologique par PBH en cas de co-morbidités.

### *Stratégies de traitement*

Plusieurs situations peuvent être distinguées selon que la personne co-infectée reçoit ou non un traitement antirétroviral.

#### *Patient non traité pour le VIH et sans indication de traitement pour le VIH*

Il s'agit de la situation la plus simple puisque le traitement s'adresse à une personne immunocompétente. Dans cette situation, la conduite du traitement pour le VHC est proche de celle préconisée chez les sujets mono-infectés. Cependant, il convient de rester attentif au risque de diminution des CD4 d'environ 100/mm<sup>3</sup> (sans variation de pourcentage) sous interféron. En outre, certains experts considèrent que la co-infection VHC est, en soi, une indication à traiter les infections par le VIH avec un taux CD4 supérieur à 350/mm<sup>3</sup>.

#### *Patient non traité pour le VIH avec indication de traitement pour le VIH*

Dans cette situation, le traitement du VIH doit être privilégié en utilisant un traitement antirétroviral prenant en compte le traitement anti-VHC à venir qui sera mis en place idéalement dès que les objectifs du traitement antirétroviral sont atteints.

#### *Patient recevant un traitement antirétroviral*

La mise à disposition d'antirétroviraux moins toxiques, une meilleure gestion des effets indésirables et l'utilisation plus large des facteurs de croissance ont amélioré la tolérance du traitement de l'hépatite C chez les patients traités par antirétroviraux. Les interactions entre traitements antirétroviraux et traitement de l'hépatite C sont détaillées plus haut (voir Encadré « En pratique »).

### *Modalités de traitement et résultats attendus*

#### *Hépatite C aiguë*

La nécessité de traiter une hépatite C aiguë chez un patient infecté par le VIH n'est pas discutable en l'absence de guérison spontanée précoce.

La cinétique de décroissance de la charge virale VHC dans les premières semaines est un élément important à considérer. L'absence de décroissance significative à M1 et M2 est un argument fort pour initier le traitement anti-VHC avant la fin du 3<sup>e</sup> mois, la probabilité de négativation spontanée après 3 mois étant quasi nulle dans ce cas.

Les modalités du traitement reposent sur l'association d'interféron pégylé ( $\alpha 2b$  à la dose de 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{sem}$  ou  $\alpha 2a$  à la dose de 180  $\mu\text{g}/\text{sem}$ ) et de ribavirine (à la dose d'au moins 800 mg/j) (AII). Les résultats des études qui portent sur de petits nombres de patients montrent une réponse virologique soutenue qui va de 0 à 71 p. 100, inférieure à celle observée chez les patients mono-infectés par le VHC [29-31].

La durée du traitement varie entre 24 et 48 semaines (AIII) et dépend de la réponse virologique sous traitement.

#### *Hépatite C chronique*

Le traitement des hépatites chroniques chez les patients co-infectés repose sur l'utilisation d'interféron pégylé et de ribavirine [27, 32-34] (AIIa). Une réponse virologique soutenue comprise entre 27 [11] et 40 p. 100 est obtenue avec 48 semaines d'interféron pégylé associé à la ribavirine. Chez les patients infectés par un génotype 1, la réponse virologique soutenue est plus réduite : 15 à 29 p. 100. Les taux de réponse soutenue sont moins importants que ceux retrouvés dans les grandes études réalisées chez des patients mono-infectés par le VHC et les arrêts de traitement antiviral C pour intolérance sont plus fréquents.

La posologie recommandée d'interféron pégylé est de 1,5 µg/kg/sem de Viraféron Peg® ou 180 µg/sem de Pegasys® (Ala). En ce qui concerne la ribavirine, la dose utilisée dans les essais cliniques était insuffisante (800 mg/j) pour les patients infectés par un VHC de génotype 1 ou 4. Les résultats d'études pilotes soulignent l'intérêt de doses plus importantes (1 000 à 1 200 mg/j ou 15 mg/kg/j), voire des doses plus élevées de ribavirine adaptées à la concentration plasmatique de ribavirine mesurée à 4 semaines de traitement (au minimum 1,6 µg/ml) (AIIb). Les résultats de l'étude PRESCO dans laquelle la ribavirine est utilisée à des doses de 1 000 à 1 200 mg/j montrent une réponse virologique soutenue, à 35 p. 100 en cas de génotype 1 ou 4 et de 71 p. 100 en cas de génotype 2 ou 3 [35]. En revanche, chez les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3, la ribavirine à la dose de 800 mg/j semble suffisante et l'augmentation de la dose n'améliore pas, le plus souvent, la réponse virologique soutenue (AIIa).

Le maintien des doses optimales d'interféron ou de ribavirine améliore l'efficacité du traitement. Pour maintenir ces doses, la prise en charge des effets indésirables de ces médicaments est indispensable. Dans ce contexte, l'utilisation d'érythropoïétine (EPO) est actuellement possible chez les patients co-infectés VIH-VHC dans le cadre du programme thérapeutique temporaire défini par l'Afssaps (*voir plus loin*, Encadré). Le seuil de prescription a été fixé à 10 g/dl d'hémoglobine et il serait souhaitable que ce seuil puisse être élevé entre 10 et 11 g/dl, surtout si la cinétique de décroissance de l'hémoglobine est rapide.

Les mesures de la charge virale VHC par une technique identique et sensible sont un élément fondamental pour évaluer la réponse thérapeutique. Elles doivent être réalisées avant le début du traitement, puis aux semaines 4, 12, 24, à la fin du traitement et 3 et 6 mois après (AIIa). La réponse virologique soutenue est définie par la disparition de l'ARN VHC pendant le traitement, et 6 mois après l'arrêt du traitement. La rechute est définie par la disparition de l'ARN VHC sous traitement, puis sa réapparition après l'arrêt du traitement, le plus souvent dans les trois premiers mois. La non-réponse est définie par la persistance ou la réapparition sous traitement de l'ARN VHC.

Chez les patients ayant une réponse virologique soutenue, un dosage de l'ARN VHC à un an ou deux ans peut être proposé pour dépister les exceptionnelles rechutes tardives (BIII).

La guérison après une première infection ne protège pas d'une éventuelle réinfection, en particulier dans les populations exposées au risque. Pour ces dernières, toute symptomatologie évocatrice doit conduire à demander une charge virale VHC (la sérologie étant déjà positive) et un génotypage de la souche le cas échéant.

L'évaluation de l'atteinte hépatique par PBH ou par des méthodes non invasives après le traitement est importante à réaliser, quelle que soit la réponse thérapeutique. Elle a pour objectifs, d'une part, d'adapter le rythme de surveillance hépatique en fonction de la fibrose résiduelle (dépistage du carcinome hépatocellulaire par la réalisation au mieux tous les 3 mois d'une échographie abdominale avec dosage de l' $\alpha$ -fœtoprotéine chez les patients ayant une fibrose sévère ou une cirrhose) et, d'autre part, de proposer un nouveau traitement en cas de fibrose résiduelle importante (*voir plus loin*, « Échec du traitement »).

La durée recommandée de traitement est de 48 semaines, quel que soit le génotype ou la charge virale initiale (AIIa). Chez les patients co-infectés de génotype 2 ou 3, les études montrent une diminution de la réponse virologique soutenue avec des traitements de 24 semaines. Chez les patients porteurs d'un génotype 1, l'intérêt d'un traitement prolongé de 72 semaines est suggéré par l'étude PRESCO [35] chez les patients ayant une diminution de plus de 2 log UI/ml de l'ARN VHC, mais toujours détectable après 12 semaines de traitement.

L'évaluation de la charge virale précoce à 12 semaines de traitement a une excellente valeur prédictive négative. En l'absence d'une baisse significative (> 2 log) de la virémie à 12 semaines, la probabilité d'obtenir une réponse virologique soutenue est nulle et l'arrêt thérapeutique est justifié chez les patients ayant une fibrose minime ou modérée (AIIa). La poursuite du traitement peut être discutée en présence d'une fibrose marquée lorsqu'il existe une réponse biochimique définie par une diminution franche ou une normalisation des transaminases (AIII).

L'évaluation de la charge virale à 4 semaines a une bonne valeur prédictive positive de réponse. Elle permet d'individualiser un petit groupe de patients ayant une disparition de leur ARN VHC avec les tests les plus sensibles. Cette indétectabilité a une valeur prédictive positive de réponse virologique soutenue de 85 p. 100.

### *Bilan préthérapeutique et surveillance*

Le but du *bilan préthérapeutique* est de rechercher les contre-indications et d'améliorer les conditions préalables au traitement anti-VHC.

Il comprend :

- un examen clinique et, en particulier, un entretien qui évalue :
  - les conditions socioprofessionnelles et familiales du patient, ses conditions de vie ; un entretien avec des travailleurs sociaux peut être utile au cas par cas ;
  - la nécessité d'une prise en charge psychologique qui devra être mise en place chaque fois que nécessaire ;
  - la consommation d'alcool et de toxiques (qui ne contre-indique pas le traitement anti-VHC mais qui doit être prise en charge avant le début du traitement anti-VHC) ;
  - les prises médicamenteuses, dont le traitement antirétroviral et les traitements associés. Cela doit faire l'objet de discussions multidisciplinaires afin d'adapter le traitement anti-VIH et de vérifier son efficacité et sa tolérance avant de débiter le traitement anti-VHC (*voir plus haut*) ;
  - la tolérance d'un précédent traitement anti-VHC afin d'augmenter l'observance du traitement par des mesures adaptées (traitements complémentaires, mesures sociales telles que les arrêts de travail transitoires ou un mi-temps thérapeutique, reclassement professionnel ou amélioration des conditions de logement) ;
  - un éventuel désir d'enfant, la contraception utilisée. Il est important de prévenir les patients et leurs conjoints de l'effet tératogène de la ribavirine qui contre-indique le début du traitement en cours de grossesse et le début d'une grossesse pendant le traitement. La conception n'est pas indiquée jusqu'à 7 mois pour les hommes et 4 mois pour les femmes après l'arrêt du traitement ;
  - l'absence de cirrhose décompensée, qui contre-indique le traitement de l'hépatite virale C et doit faire discuter l'indication d'une transplantation hépatique. En revanche, l'existence d'une cirrhose non décompensée ne contre-indique pas le traitement, mais doit faire discuter également l'indication d'une greffe ;
- les pathologies suivantes, lorsque cela est possible, doivent être prises en charge ou corrigées avant la mise en route du traitement : dépression, autres pathologies psychiatriques actuelles ou passées, pathologies hématologiques (anémie chronique, hémoglobinopathie), thyroïdiennes (dysthyroïdies fréquentes), cardiologiques, rénales, ophtalmologiques et auto-immunes. La recherche d'un diabète, d'une hypertension artérielle, d'un surpoids et de leurs éventuelles complications (fond d'œil) est nécessaire, de même que celle d'une surcharge en fer qui peut diminuer l'efficacité du traitement. La recherche d'une carence en folates et/ou martiale et une supplémentation si besoin sont utiles afin de diminuer le risque d'anémie pendant la bithérapie ;
- le patient et un ou plusieurs membres de l'entourage susceptibles de le soutenir doivent être informés sur le traitement, son indication, sa durée, ses effets indésirables, en particulier psychiatriques et tératogènes, et ses contraintes (surveillance, rythme des consultations et des prélèvements). Il est également souhaitable de communiquer au patient un numéro de téléphone où un membre de l'équipe soignante pourra être joint en cas de nécessité. Enfin, les coordonnées d'associations de patients et des lignes téléphoniques d'aide seront fournies. Les techniques d'injection de l'interféron peuvent être enseignées au cours d'une consultation d'éducation thérapeutique si le patient le souhaite.

La *surveillance* recommandée pendant le traitement comprend au minimum une consultation mensuelle, au moins pendant la durée du traitement, et une surveillance biologique (Tableau 14-III).

**Tableau 14-III** Surveillance minimale au cours du traitement anti-VHC

| Surveillance                                   | Préthérapeutique | J0 | S2 | S4, S8 | S12 | S16, S20 | S24 | S28, S32 | S36 | S40, S44 | S48 |
|--|------------------|----|----|--------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|
| Examen clinique                                | x                | x  |    | x      | x   | x        | x   | x        | x   | x        | x   |
| NFS, plaquettes                                | x                | x  | x  | x      | x   | x        | x   | x        | x   | x        | x   |
| ASAT, ALAT, $\gamma$ -GT                       | x                | x  |    | x      | x   | x        | x   | x        | x   | x        | x   |
| TSH  | X                |    |    |        | x   |          | x   |          | x   |          | x   |
| Créatininémie, uricémie                        | x                | x  |    |        | x   |          | x   |          | x   |          | x   |
| CD4 et charge virale VIH                       | x                | x  |    | S4     |     | S16      |     | S28      |     | S40      | x   |
| Génotypage VHC                                 | x                |    |    |        |     |          |     |          |     |          |     |
| ARN VHC quantitatif                            | x                | x  |    | S4     | x   |          | x   |          |     |          | x   |
| $\beta$ -hCG plasmatiques                      | x                | x  | x  | x      | x   | x        | x   | x        | x   | x        | x   |
| Échographie et $\alpha$ -FP en cas de cirrhose | x                | x  |    |        | x   |          | x   |          | x   |          | x   |

Elle comprendra des consultations supplémentaires, des avis spécialisés, des dosages de lactates si nécessaire. Une augmentation de la cytolyse doit faire rechercher une prise d'alcool, une toxicité médicamenteuse, une maladie hépatique intercurrente, une stéatose, un surdosage des antirétroviraux ou une cytopathie mitochondriale. Chez les patients cirrhotiques, il est important de rechercher une hypertension portale (endoscopie digestive haute tous les 1 à 2 ans) et une insuffisance hépatique (TP, bilirubinémie et albuminémie), et de réaliser un dépistage systématique du carcinome hépatocellulaire par échographie et dosage de l' $\alpha$ -foetoprotéine tous les 3 mois.

### *Effets indésirables des traitements*

Les effets indésirables de l'interféron pégylé et de la ribavirine sont plus fréquents chez les patients co-infectés que chez les patients mono-infectés par le VHC. Plus de 90 p. 100 des patients en présentent, et plus d'un quart des patients arrêtent prématurément leur traitement en l'absence de mesures d'accompagnement [27, 32, 33]. Tous les efforts doivent être réalisés pour maintenir les doses optimales d'interféron pégylé et de ribavirine, prendre en charge, voire anticiper leurs effets indésirables et pour maintenir une qualité de vie du patient optimale, garante de la poursuite du traitement.

#### **Conditions d'utilisation de l'érythropoïétine en cas d'anémie au cours du traitement de l'hépatite C : protocole thérapeutique temporaire**

Sous bithérapie VHC, près de 50 p. 100 des patients ont une baisse d'au moins 2 g/dl du taux d'hémoglobine en cours de traitement et 10 à 16 p. 100 des patients ont une hémoglobine inférieure à 10 g/dl [27, 33]. Cette anémie est responsable d'une baisse importante de la qualité de vie des patients et d'une réduction de la dose moyenne de ribavirine, réduisant l'efficacité thérapeutique. Elle doit être traitée

par l'administration d'érythropoïétine (NeoRecormon®, 30 000 UI/sem) selon l'algorithme proposé par l'Afssaps en 2007 dans le cadre d'un protocole thérapeutique temporaire. Le seuil de prescription a été fixé à un taux d'hémoglobine de 10 g/dl chez les patients mono-infectés par le VHC (Ala). La fréquence de l'anémie justifie de rechercher avant le traitement une carence martiale qui devra être corrigée.

Le schéma et les règles d'administration de l'érythropoïétine sont indiqués dans l'annexe 1.

Les autres effets indésirables de l'interféron et de la ribavirine sont présentés dans l'annexe 3 ainsi que les modalités de leur prise en charge.

Les réseaux et associations de personnes atteintes jouent un rôle important dans la prise en charge globale des personnes infectées en termes d'information, de soutien et d'aide à l'observance. En fonction de la tolérance, et si le patient est d'accord, un entretien avec le médecin du travail ou le médecin traitant peut être utile pour décider d'un mi-temps thérapeutique et/ou d'un aménagement du poste de travail, voire d'un arrêt de travail complet.

### *Cas particuliers des usagers de drogues*

L'étude COQUELICOT menée en 2002 par l'InVS a permis de confirmer l'impact important de la politique de réduction des risques sur la transmission du VIH, en particulier chez les moins de 30 ans, et son impact faible sur la transmission du VHC, avec une prévalence globale élevée d'anticorps anti-VHC (73 p. 100). En 2008, les usagers de drogues sont encore insuffisamment pris en charge et traités pour leur hépatite C, ce qui constitue une perte de chance pour ces patients. Les messages clés d'une prise en charge efficiente sont, d'une part, de concilier le traitement au cas par cas et les actions de santé publique et, d'autre part, d'envisager des stratégies innovantes de diagnostic (par exemple, par les salivettes) et de prise en charge (initiation du traitement sans PBH, prélèvement artériel, consultation d'observance, monitoring pharmacologique en raison des interactions possibles entre la méthadone et le traitement du VHC).

Les incertitudes qui caractérisent l'hépatite C chez l'usager de drogue ne justifient plus un attentisme de principe qui est préjudiciable aux patients. L'instauration d'un traitement de l'hépatite C n'est généralement pas une urgence. Aussi est-il toujours possible de prendre le temps d'établir un bilan psychiatrique et d'addiction (recommandations Afssaps, mai 2008), de stabiliser l'état psychiatrique avant la mise en route du traitement, d'informer le patient et son entourage des risques liés au traitement, d'installer un suivi pluridisciplinaire, notamment avec le psychiatre et l'addictologue.

## **Cirrhose**

La présence d'une cirrhose nécessite une prise en charge hépatologique (AIII).

En présence d'une cirrhose compensée (stade A de Child-Pugh) (voir Annexe 2), le traitement a pour objectif immédiat l'éradication virale, qui permet la stabilisation, voire la réversibilité de la maladie hépatique, réduisant ainsi les risques de complications évolutives. La présence de varices œsophagiennes peut conduire à mettre en place une prophylaxie primaire du risque hémorragique par les bêtabloquants.

Sous réserve d'une tolérance satisfaisante de la bithérapie par interféron et ribavirine, et en l'absence d'éradication virale à 24 semaines, un traitement par interféron pégylé seul peut être discuté chez un patient qui présente une réponse biochimique significative (normalisation ou diminution significative des transaminases) ou par d'autres traitements anti-fibrosants qui sont en cours d'évaluation.

En présence d'une cirrhose décompensée avec insuffisance hépatique (ascite, TP < 50 p. 100, hyperbilirubinémie conjuguée > 50  $\mu\text{mol/l}$ , hypoalbuminémie), d'hypertension portale symptomatique (hémorragie digestive) ou de carcinome hépatocellulaire, le traitement par interféron est contre-indiqué compte tenu de la toxicité élevée de l'interféron dans ces populations (AIIa). L'indication d'une transplantation hépatique doit être discutée en milieu spécialisé si l'infection par le VIH est bien contrôlée (charge virale VIH indétectable, CD4 > 100/mm<sup>3</sup>) et s'il n'y a pas d'autres facteurs de co-morbidité. La faisabilité de la transplantation dans cette situation est reconnue et a été évaluée dans le protocole ANRS HC08 (THEVIC). La survie à 3 ans est de 70 p. 100 contre 92 p. 100 chez les patients mono-infectés. Les difficultés principales sont : a) la récurrence virale constante (et plus sévère) sur le greffon comme chez les mono-infectés ; b) une toxicité mitochondriale fréquente sur le greffon ; c) les interactions pharmacologiques entre le traitement antirétroviral et les immunosuppresseurs (dosages plasmatiques justifiés) ; d) la discussion trop tardive de la transplantation (un tiers des candidats meurent en attente de greffon), expliquant le nombre insuffisant de greffes [36]. Il est donc fondamental d'adresser précocement au centre de transplantation les patients cirrhotiques, si possible avant la première décompensation (AIIb).

## Échec du traitement

L'échec du traitement est défini par l'absence de réponse virologique soutenue, qui se traduit par une virémie positive 6 mois après l'arrêt du traitement. Ces patients en échec de traitement doivent être adressés à des services spécialisés en hépatologie.

Ces échecs correspondent à :

- des patients « non répondeurs » (virémie positive pendant et en fin de traitement) ;
- des patients « échappeurs » (virémie indétectable pendant le traitement puis de nouveau détectable, ou proche de la valeur préthérapeutique, avant l'arrêt du traitement) ;
- des patients « rechuteurs » (virémie indétectable en fin de traitement, puis de nouveau positive au cours du suivi).

### *Patients non répondeurs et/ou échappeurs*

Chez ces patients, il faut distinguer :

- les « faux non-répondeurs » virologiques dont le traitement n'a pu être mené à terme ou dont le traitement a été poursuivi à doses insuffisantes quelles qu'en soient les raisons (effets indésirables, difficultés d'observance...). Ces patients sont susceptibles d'être répondeurs à un deuxième traitement à doses pleines sous réserve d'avoir analysé les raisons de l'échec initial et de gérer au mieux les effets indésirables (en particulier généraux et hématologiques) (AIII). Compte tenu du stade très préliminaire de développement actuel des nouvelles molécules anti-VHC (*voir plus loin*), il ne semble pas raisonnable de différer l'initiation d'un retraitement par l'association interféron pégylé-ribavirine chez des patients présentant une maladie évolutive et/ou une fibrose avancée (CIII) ;

- les « vrais non-répondeurs » virologiques, dont le traitement a été optimal, en termes de doses, de durée et d'observance. La virémie de ces patients sous traitement par interféron pégylé et ribavirine n'a pas diminué d'au moins 2 log à la fin de la 12<sup>e</sup> semaine de traitement ou n'est pas devenue indétectable à la 24<sup>e</sup> semaine de traitement. Chez ces patients, les données demeurent très parcellaires et il n'y a pas d'attitude consensuelle recommandée. Cependant, un nouveau schéma thérapeutique doit être proposé, si possible dans le cadre d'essais cliniques, chez les patients ayant une fibrose modérée à sévère (F  $\geq$  2) (AIII).

Plusieurs études chez les patients mono-infectés, non répondeurs à une bithérapie, suggèrent que des doses plus importantes d'interféron pégylé ou de ribavirine et des durées

plus longues de traitement pourraient augmenter le taux de réponse virologique soutenue. Les résultats obtenus chez les patients mono-infectés avec les nouveaux interférons (albin-terféron), les nouveaux inhibiteurs de la polymérase (R1626 et R7128) ou encore avec les nouveaux inhibiteurs de protéase (bocéprévir et télaprévir), semblent encourageants dans les études de phase II. Les résultats des études précoces montrent que ces molécules ne seront utilisées qu'en association avec l'interféron et la ribavirine. Des essais thérapeutiques devraient être programmés chez les patients co-infectés, dès que les études d'interactions avec les antirétroviraux seront réalisées.

### *Patients « rechuteurs »*

Ces patients pourraient bénéficier d'une nouvelle bithérapie par interféron pégylé et ribavirine, avec des durées plus longues de traitement, notamment en cas de réponse virologique précoce plus lente (CIII).

En 2008, compte tenu du taux relativement faible de réponse virologique soutenue dans le cadre de la co-infection, notamment chez les patients dont le génotype est de type 1 ou 4, et de la vitesse de progression de la fibrose plus rapide chez ces patients [37], il est essentiel de promouvoir des essais cliniques chez les patients non répondeurs ou rechuteurs pour définir de nouvelles stratégies thérapeutiques. L'industrie pharmaceutique doit faciliter la mise à disposition des nouvelles molécules dans des essais de phase IIb.

## CO-INFECTION VIH-VHB

### Épidémiologie

Du fait de modes de transmission communs au VIH et au virus de l'hépatite B (VHB) (par voie sanguine, sexuelle ou de la mère à l'enfant), la prévalence de la co-infection par le VHB dans la population des personnes infectées par le VIH est élevée. En 2004, on estimait en France que 37,6 p. 100 de la population atteinte par le VIH présentaient des marqueurs sérologiques témoignant d'une infection ou d'un contact ancien avec le VHB [2]. Cependant, le statut sérologique vis-à-vis du VHB restait inconnu chez 6,3 p. 100 des patients infectés par le VIH.

La prévalence de l'infection chronique par le VHB (Ag HBs+ ou ADN VHB+) est estimée à 7 p. 100 chez les patients infectés par le VIH. Les plus fortes prévalences sont relevées chez les homosexuels et les toxicomanes. Parmi les porteurs de l'antigène HBs, le bilan des marqueurs biologiques de réplication du VHB (ADN VHB, statut HBe qui permet de différencier les patients porteurs d'un virus sauvage Ag HBe+ et ceux porteurs d'un virus mutant pré-C avec anticorps anti-HBe+) n'est pas réalisé dans un tiers des cas au début de la prise en charge et reste incomplet chez 24 p. 100 en cours de suivi [38, 39]. Environ deux tiers des patients infectés par le VIH sont également infectés par un VHB « sauvage » et un tiers par un mutant pré-C [39], ce dernier pouvant être associé à des lésions hépatiques plus sévères. Le génotypage VHB n'est qu'exceptionnellement réalisé [39], bien qu'associé à l'évolution sérologique, histologique et clinique ainsi qu'à la réponse à l'interféron. Le génotype A semble cependant prédominant en France et retrouvé chez près de 70 p. 100 des patients co-infectés VIH atteints d'hépatite B chronique [40].

La co-infection ou la sur-infection par le virus de l'hépatite delta n'est pas recherchée dans plus de 20 p. 100 des cas, alors que ce dernier est un facteur d'aggravation de l'hépatite B chronique. Lorsque la recherche est effectuée, environ 6 p. 100 des patients ont une sérologie delta positive [39]. De même, près de 15 p. 100 des patients co-infectés VIH-VHB ont une sérologie VHC positive (soit 1,6 p. 100 de l'ensemble des patients infectés par le VIH) [38].

L'incidence de l'hépatite B est mal connue du fait de l'absence fréquente de sérologie initiale et de suivi régulier. Quelques données suggèrent que l'incidence des HBs positives se situerait entre 1 et 3 pour 100 patients-années. Ces « nouvelles » antigénémies HBs positives correspondent souvent à des contaminations récentes, y compris chez des patients vaccinés contre le VHB qui ont perdu leur immunité, ce qui témoigne des échecs de la prévention. Elles peuvent aussi correspondre à des réactivations de l'infection VHB, en cas de détérioration immunitaire ou d'arrêt brutal d'un traitement antirétroviral actif sur le VHB (lamivudine, emtricitabine, ténofovir), non seulement chez des patients ayant un profil de type anticorps anti-HBc isolés, mais aussi chez des patients ayant initialement une cicatrice sérologique d'hépatite B guérie (anticorps anti-HBc et anticorps anti-HBs positifs).

Enfin, bien que les lésions hépatiques induites par l'infection chronique par le VHB soient devenues une cause importante de morbidité et de mortalité chez les patients infectés par le VIH, le pourcentage de patients co-infectés VIH-VHB ayant eu une évaluation histologique hépatique est entre 16 et 35 p. 100 alors qu'ils sont 71 à 87 p. 100 à bénéficier d'un traitement actif contre le VHB (essentiellement dans le cadre d'un traitement antirétroviral).

L'ensemble de ces éléments plaident pour la nécessité d'un dépistage sérologique et virologique VHB complet et systématique chez l'ensemble des patients infectés par le VIH (traités ou non), avec titrage des anticorps anti-HBs ou recherche de l'ADN VHB et d'une co-infection delta le cas échéant, à répéter annuellement, en parallèle à l'application de mesures préventives (notamment la vaccination anti-VHB). Plusieurs protocoles de vaccination ou de revaccination sont en cours dans la population VIH, notamment sous l'égide de l'ANRS.

## Histoire naturelle

### *Effets de l'infection par le VIH sur l'hépatite B*

L'infection par le VIH modifie l'histoire naturelle du VHB et aggrave le pronostic de l'hépatite chronique B [41-44].

L'infection par le VIH augmente le passage à la chronicité de l'hépatite aiguë B par augmentation de la réplication virale B. Elle diminue les séroconversions HBe ou HBs spontanées. Elle augmente la fréquence des réactivations du VHB chez les porteurs inactifs du VHB (séroréversions HBe ou HBs) [45]. L'infection par le VIH accélère la vitesse de progression de la fibrose, le développement de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire. L'âge, une réplication virale B importante, un taux de CD4 bas et la persistance de l'Ag HBe sont des facteurs prédictifs de mauvais pronostic de l'infection à VHB. D'autres facteurs comme les triples infections VIH-VHC-VHB ou VIH-VHB-VHD, la consommation d'alcool, le génotype G sont aussi des facteurs indépendants d'aggravation de la fibrose [40].

### *Effets de l'infection par le VHB sur la progression de l'infection par le VIH*

Les études effectuées n'ont pas montré d'influence de l'infection virale B sur la survie ou la progression de l'infection par le VIH.

### *Rôle des multithérapies sur l'évolution de la co-infection VIH-VHB*

Les élévations des transaminases en cas de co-infection VIH-VHB sont fréquentes et d'origines diverses :

- hépatotoxicité des médicaments antirétroviraux ou des traitements prophylactiques des infections opportunistes ;
- syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) sous traitement antirétroviral, en particulier lorsque le taux de CD4 est inférieur à 200/mm<sup>3</sup> et en présence de taux élevés d'ADN VHB (d'où l'intérêt d'inclure le ténofovir et la lamivudine ou l'emtricitabine dans les multithérapies) (All) ;

- clairance immune du VHB (avec séroconversion HBe, plus rarement HBs) liée à un traitement anti-VHB ou à une reconstitution immune sous traitement antirétroviral ;
- apparition de mutants résistant aux analogues nucléosi(tid)iques anti-VHB ou à l'arrêt de molécules actives contre le VHB prescrites dans le cadre du traitement contre le VIH.

## Diagnostic et bilan de l'infection par le VHB

La recherche des marqueurs de l'infection par le VHB (antigène HBs, anticorps anti-HBc) doit être systématique de même que la recherche d'une immunisation contre le VHB (anticorps anti-HBs).

Chez tout porteur de l'Ag HBs, une recherche des anticorps anti-delta sera effectuée. Une sérologie delta positive doit conduire à la recherche d'une réplication virale du VHD par biologie moléculaire (ARN du VHD).

Chez les patients porteurs de l'Ag HBs, une évaluation de la sévérité de l'hépatite B et du profil virologique doit être réalisée et comprendra :

- un *examen clinique* à la recherche de signes et de symptômes d'une hépatopathie chronique ; un dosage répété des transaminases, surtout chez les patients Ag HBe négatifs, car les fluctuations sont fréquentes. Bien qu'il n'y ait pas de corrélation absolue entre le niveau des transaminases et l'activité de la maladie, un taux élevé de transaminases est plus souvent associé à la présence d'une maladie évolutive et à la présence d'une fibrose ;

- la *détermination du profil HBe* permet de différencier, d'une part, les patients porteurs d'un virus sauvage (Ag HBe+) des patients porteurs d'un virus mutant pré-C (Ac anti-HBe+ et ADN VHB+) et, d'autre part, d'évaluer la séroconversion HBe sous traitement, qui est un critère relatif d'efficacité. Les patients Ag HBe+ ont plus souvent un niveau élevé d'ADN VHB, indépendamment du taux d'ALAT. Les sujets Ac anti-HBe+ ont souvent une virémie plus faible, voire indétectable et souvent fluctuante ;

- pour la *détermination de la charge virale du VHB* (ADN VHB), le test utilisé doit être quantitatif avec une bonne sensibilité. Les meilleurs tests sont actuellement ceux reposant sur l'amplification génique en temps réel et les résultats sont exprimés en UI/ml et en log d'UI/ml. L'utilisation d'un même test est recommandée pour suivre la cinétique de la charge virale chez un patient donné. Afin d'identifier les patients ayant de faibles réplifications virales, il est parfois utile, notamment chez les patients Ac anti-HBe+, de répéter les mesures de charges virales du fait de leur fréquente fluctuation. Chez les patients qui ont une cytolysse inexplicquée et un profil sérologique de type anti-HBc isolé, il est opportun d'effectuer un dosage d'ADN VHB afin d'éliminer une infection occulte à VHB qui pourrait être plus fréquente chez les patients co-infectés par le VIH ou/et le VHC. Devant la présence isolée d'un Ac anti-HBc, une surveillance de l'ADN VHB et de l'Ag HBs doit être systématique en cas d'immunosuppression, que celle-ci soit iatrogène ou liée à l'infection par le VIH ; en effet, une réactivation virale (réapparition d'une charge virale VHB et/ou de l'Ag HBs) peut se produire et l'instauration d'un traitement préemptif doit être discutée.

Les triples et quadruples infections VIH-VHB-VHD (6 p. 100 des sujets infectés par le VIH), VIH-VHB-VHC (0,6 à 50 p. 100 des sujets infectés par le VIH, selon l'origine géographique et les modes de contamination) et VIH-VHB-VHD-VHC ont en commun d'être fréquentes chez les usagers de drogues intraveineuses, sous-dépistées et d'évolution plus sévère. Leur traitement n'est pas toujours bien codifié. Ce type de situation nécessite une prise en charge en hépatologie.

### *Évaluation de l'atteinte hépatique*

Devant une élévation des transaminases et en présence d'une charge virale détectable du VHB (> 2 000 UI/ml), une évaluation de l'atteinte hépatique doit être réalisée pour

déterminer le stade de la maladie, le risque de progression vers la cirrhose et ses complications, et aider à la décision thérapeutique. Cette évaluation, qui a pour but d'évaluer l'activité nécrotico-inflammatoire et la fibrose, repose sur l'étude histologique du foie par la PBH. Cependant, la place des marqueurs sériques de fibrose et de l'élastométrie ultrasonore impulsionnelle est probablement superposable à celle proposée pour le VHC, comme cela a été montré dans la mono-infection à VHB. Une échographie abdominale et un dosage de l' $\alpha$ -fœtoprotéine permettent de rechercher, d'une part, des signes directs ou indirects de cirrhose et, d'autre part, un carcinome hépatocellulaire qui peut survenir à n'importe quel stade de l'infection par le VHB (AIIa).

## Traitement de l'infection par le VHB

### *Objectifs du traitement*

L'objectif du traitement contre le VHB est d'obtenir une séroconversion HBs, mais celle-ci n'est obtenue que chez moins de 10 p. 100 des patients infectés par le VHB et est encore plus rare chez les patients co-infectés. Un objectif plus réaliste est d'obtenir une suppression efficace et durable de l'ADN VHB et une séroconversion HBe (chez les patients Ag HBe+), ce qui permet de réduire les lésions nécrotico-inflammatoires du foie et de stopper ou de ralentir la progression de la fibrose et la survenue d'une cirrhose et ses complications (AII).

### *Indications thérapeutiques*

Les principaux facteurs à prendre en compte dans l'indication du traitement de l'infection par le VHB sont la sévérité de la maladie hépatique et le niveau de la réplication virale. Le traitement est indiqué en présence de preuves histologiques de maladie active et/ou avancée (fibrose septale  $\geq$  F2, ou F1 associée à des signes d'activité importante  $\geq$  A2) (AIII). Cependant, chez le patient co-infecté, les traitements sont institués plus largement compte tenu de l'activité de certaines molécules anti-VIH contre le VHB (BIII).

### *Médicaments anti-VHB*

Les médicaments actifs sur le VHB sont nombreux, mais le traitement n'induit le plus souvent qu'une diminution de la réplication virale et parfois une séroconversion HBe (à l'exception des mutants pré-C) et aboutit rarement à une séroconversion HBs, seul garant de la guérison. On dispose de l'interféron pégylé et des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques. La durée du traitement n'est pas codifiée.

### *Interféron pégylé*

Dans les études menées chez les patients mono-infectés par le VHB, la forme pégylée est mieux tolérée et plus efficace que l'interféron standard avec une séroconversion HBe chez 22 à 24 p. 100 des patients Ag HBe+, et une réponse combinée (ALAT normale et ADN VHB  $<$  20 000 copies/ml ou 400 copies/ml) est obtenue chez 36 ou 15 p. 100 des patients Ag HBe négatifs [46-49].

Chez les patients co-infectés VIH-VHB, l'interféron peut être une option intéressante s'il n'existe pas d'indication à débiter un traitement antirétroviral et surtout en présence de l'Ag HBe, d'une réplication virale faible, d'un taux élevé d'ALAT et d'une infection à VHB de génotype A ou B, qui sont prédictifs d'une meilleure réponse au traitement [47, 48, 50]. La durée de traitement est de 48 semaines, quel que soit le statut HBe. L'intérêt d'un traitement prolongé, qui avait été suggéré avec l'interféron standard pour les patients Ag HBe négatifs, n'a pas été étudié avec l'interféron pégylé. L'intérêt des stratégies associant l'interféron pégylé aux nucléotides, et en particulier le ténofovir, est en cours d'évaluation [51] (étude ANRS HB01 EMVPEG).

## *Lamivudine et emtricitabine*

Ce sont deux analogues nucléosidiques largement utilisés dans l'infection par le VIH et actifs sur le VHB. La lamivudine (Epivir<sup>®</sup>) a pour avantage sa simplicité d'utilisation et sa faible toxicité. Son principal inconvénient est d'induire constamment des mutations de résistance vis-à-vis du VHB (YMDD), de l'ordre de 15 à 25 p. 100 par an et de 70 à 80 p. 100 à 4 ans. L'arrêt brutal de la lamivudine sans relais par un autre traitement comporte un risque élevé de réactivation virale associée à un rebond clinique et biologique de l'hépatite B, parfois grave [52]. Elle doit donc être évitée. L'usage de la lamivudine en monothérapie anti-VHB n'est pas recommandé chez les patients co-infectés. Elle est donc toujours incluse dans les combinaisons antirétrovirales à la posologie de 300 mg/24 h [53]. L'emtricitabine (Emtriva<sup>®</sup>) (200 mg/j) est une molécule très proche de la lamivudine dont elle partage les avantages, les inconvénients et les règles d'utilisation. La résistance à l'emtricitabine est croisée avec celle de la lamivudine.

## *Adéfovir et ténofovir*

L'adéfovir (Hepsera<sup>®</sup>) est un analogue nucléotidique abandonné dans le traitement du VIH en raison de sa néphrotoxicité aux doses de 60 à 120 mg/j. Cependant, il est actif sur le VHB et non toxique à la posologie recommandée de 10 mg/j [54, 55]. Chez les patients infectés par le VIH, en association avec la lamivudine, il est efficace sur la plupart des souches de VHB devenues résistantes à la lamivudine [56, 57]. Toutefois, on constate, dans cette situation, une réponse virologique insuffisante chez 8 à 15 p. 100 des patients [58, 59]. Enfin, l'incidence de la résistance à l'adéfovir atteint 15 à 29 p. 100 à 5 ans [60]. Les études récentes montrent la supériorité du ténofovir par rapport à l'adéfovir en termes de réponse virologique tant chez les patients mono-infectés que chez les patients co-infectés. En cas d'indication d'un traitement contre le VIH, l'utilisation de l'adéfovir n'est pas indiquée. Il faut préférer un traitement par des molécules avec une double activité anti-VHB et anti-VIH comme le ténofovir. En l'absence d'indication d'un traitement contre le VIH, l'adéfovir peut être une option. Dans cette situation, la prescription d'adéfovir en monothérapie doit être évitée en raison du risque de survenue de résistance. L'adéfovir peut être associé à la telbivudine qui n'a pas d'activité anti-VIH. Cette attitude est controversée à cause du risque théorique d'induire des mutations de résistance du VIH avec l'adéfovir, non confirmé pour le moment [61].

Le ténofovir (Viread<sup>®</sup>), est un analogue nucléotidique proche de l'adéfovir, utilisé dans le traitement de l'infection par le VIH. L'efficacité du ténofovir dans le traitement de l'hépatite chronique B a été montrée chez les patients mono-infectés par le VHB et chez les patients co-infectés par le VIH-VHB, quel que soit le profil sérologique, Ag HBe positif, Ag HBe négatif, et en cas de résistance à la lamivudine. Chez les patients co-infectés VIH-VHB, le ténofovir est le plus souvent utilisé en association avec la lamivudine ou l'emtricitabine [62, 63]. Chez les patients dont le virus B est résistant à la lamivudine, le ténofovir a une efficacité supérieure à l'adéfovir [59, 64]. Le ténofovir est aussi efficace en cas de résistance à l'adéfovir. À ce jour, aucune mutation associée à une résistance au ténofovir n'a été décrite [65]. Cependant, la surveillance de la fonction rénale est recommandée régulièrement au cours d'un traitement par ténofovir. En cas d'indication d'un traitement pour le VIH, chez le patient co-infecté VIH-VHB, le ténofovir associé à la lamivudine ou l'emtricitabine semble être le traitement de choix pour traiter le VHB, notamment sous la forme combinée (Truvada<sup>®</sup>).

## *Entécavir*

L'entécavir (Baraclude<sup>®</sup>) est un analogue structural de la guanosine nucléoside. Chez les patients mono-infectés par le VHB, l'entécavir a montré une efficacité supérieure à la

lamivudine chez les patients Ag HBe positifs et Ag HBe négatifs [66, 67]. Cette molécule est bien tolérée. Chez les patients naïfs de lamivudine, l'incidence des mutations de résistance à l'entécavir est très faible (1 p. 100 à 4 ans). En revanche l'incidence des mutations de résistance est plus importante chez les patients résistants à la lamivudine (39 p. 100 à 4 ans).

L'entécavir était considéré comme une option intéressante chez les patients co-infectés VIH-VHB en l'absence d'indication à débiter un traitement antirétroviral. Toutefois, il a été mis en évidence chez des patients co-infectés VIH-VHB sous traitement par entécavir en monothérapie, une baisse de la charge virale VIH et l'émergence de la mutation de résistance M184V [68]. L'activité anti-VIH de l'entécavir a également été mise en évidence in vitro [69]. En l'absence d'indication d'un traitement contre le VIH, l'entécavir ne doit donc plus être utilisé chez les patients co-infectés VIH-VHB. En cas d'indication à un traitement contre le VIH, l'utilisation de l'entécavir peut être discutée chez les patients intolérants au ténofovir dans le cadre d'une réflexion pluridisciplinaire.

### *Nouveaux antiviraux*

Deux analogues nucléosidiques, la telbivudine et la clévidine, sont en développement avancé.

Chez le patient mono-infecté par le VHB, la telbivudine (600 mg/j) a une efficacité significativement supérieure à la lamivudine, notamment en termes de réponse virologique et biochimique [70, 71]. La telbivudine ne semble pas avoir d'action anti-VIH et peut avoir sa place dans l'arsenal thérapeutique en l'absence d'indication d'un traitement contre le VIH. Cependant, le taux de résistance à cette molécule est assez élevé : 18 p. 100 de résistance chez les patients Ag HBe positifs et 7 p. 100 chez les patients Ag HBe négatifs après deux ans de traitement. Cette résistance, qui est la même que celle de la lamivudine, doit conduire à utiliser cette molécule en association avec l'analogue nucléotidique (adéfovir) qui n'a pas de résistance croisée.

La clévidine (phase III) est un analogue nucléosidique de la pyrimidine et a un puissant effet antiviral in vitro. La tolérance chez l'homme est bonne à la dose de 30 mg/j. Chez le mono-infecté VHB, après 6 mois de traitement, la charge virale est indétectable chez 59 p. 100 des patients Ag HBe positifs et chez 92 p. 100 des patients Ag HBe négatifs. La particularité de cette molécule est d'avoir un effet antiviral qui se maintient un certain temps après l'arrêt du traitement. La clévidine n'est pas active sur les virus résistants à la lamivudine. Pour l'instant, aucune mutation de résistance n'a été décrite et les études de phase III sont en cours [72-74].

## **Stratégies thérapeutiques**

Du fait du faible nombre d'études réalisées dans le domaine de la co-infection VIH-VHB, les indications thérapeutiques pour l'hépatite B découlent des acquis obtenus chez les patients mono-infectés par le VHB.

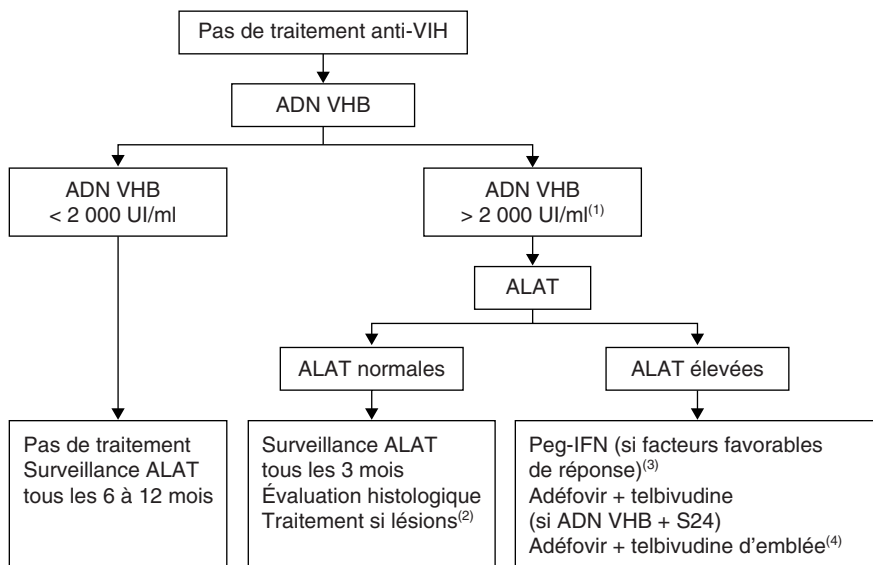
Les trois paramètres pris en compte pour l'initiation du traitement sont :

- le niveau d'ADN VHB sérique ( $> 2\ 000$  UI/ml) ;
- l'élévation des ALAT ;
- les lésions histologiques hépatiques ( $\geq A2$  et  $\geq F2$ ).

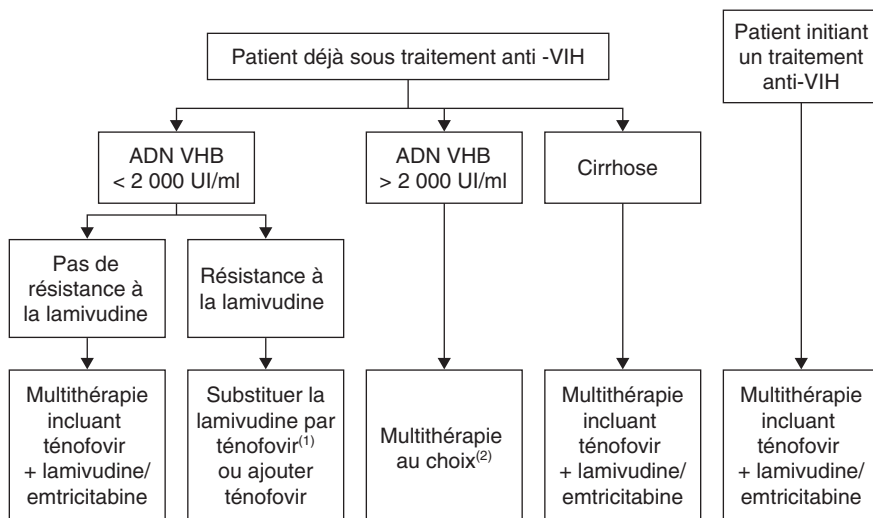
Le choix thérapeutique repose sur deux éléments :

- l'indication ou non d'un traitement antirétroviral. S'il n'y a pas d'indication au traitement anti-VIH à court terme (2 à 3 ans), les médicaments qui présentent une double activité anti-VIH et anti-VHB ne devront pas être utilisés (AIII) ;
- la présence éventuelle d'une cirrhose.

Les figures 14-3 et 14-4 résument la stratégie thérapeutique de l'infection par le VHB chez les patients infectés par le VIH [75].



**Figure 14-3** Stratégie thérapeutique chez les patients sans indication de traitement anti-VIH (voir Chapitre 5). (1) Il a été démontré que le taux d'ADN VHB était corrélé au risque de progression vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. (2) Metavir  $\geq$  A2 et/ou  $\geq$  F2. (3) La durée de traitement est de 48 semaines pour l'interféron pégylé, et les analogues nucléosi(tid)iques peuvent être interrompus 6 mois après la séroconversion HBs et/ou HBe. (4) L'utilisation de la telbivudine repose sur un avis d'expert.



**Figure 14-4** Stratégie thérapeutique chez les patients ayant une double indication VIH-HBV. (1) Si cela est possible et approprié au maintien du contrôle de la répllication VIH. (2) Certains experts conseillent d'inclure systématiquement ténofovir + emtricitabine/lamivudine si un traitement antirétroviral est indiqué, même en cas de non-indication du traitement VHB.

## Surveillance du traitement

Chez les patients Ag HBs+ traités pour leur infection à VHB, une surveillance au moins trimestrielle des transaminases et de la charge virale du VHB doit être réalisée. L'efficacité des traitements doit être appréciée sur la baisse continue et l'obtention d'une charge virale indétectable, ainsi que sur la séroconversion HBe. La répétition de la recherche des marqueurs « e » (Ag et anti-HBe) n'est pas utile chez les porteurs d'un virus mutant « précocore ». La recherche de l'Ag HBs doit être faite régulièrement (6 mois) pour apprécier une perte de ce marqueur, puis l'acquisition des anticorps anti-HBs, en particulier avec les traitements assurant un bon contrôle de la réplication virale. Une résistance doit être suspectée, après vérification de l'observance, devant l'augmentation confirmée de plus d'un log de la charge virale. Dans cette situation, la détermination de la séquence du gène codant la polymérase virale peut être justifiée. L'identification de certains résidus mutés conférant la résistance aux molécules administrées peut être une aide à l'adaptation du traitement de seconde intention. Le séquençage de cette région peut également servir à la détermination du génotype, marqueur prédictif de réponse à l'interféron (Tableau 14-IV).

**Tableau 14-IV** Sensibilité ou résistance du VHB aux analogues nucléosi(tj)diques en fonction des mutations présentes

|                                      | Lamivudine | Clévidine | Telvivudine | Entécavir | Adéfovir | Ténofovir |
|--------------------------------------|------------|-----------|-------------|-----------|----------|-----------|
| Virus sauvage                        | S          | S         | S           | S         | S        | S         |
| M204I                                | R          | R         | R           | ?         | S        | S         |
| L180M + M204V                        | R          | R         | R           | D         | S        | S         |
| A181T/V                              | D          | R         | S           | S         | R        | S         |
| N236T                                | S          | S         | S           | S         | R        | D         |
| I169T + V173L + M250V <sup>(1)</sup> | R          | ?         | R           | R         | S        | S         |
| T184G + S202II/G <sup>(1)</sup>      | R          | ?         | R           | R         | S        | S         |

(1) + L180M + M204I/V.

S : sensible ; R : résistant ; D : sensible mais diminué.

## VACCINATIONS

Une enquête récente montre que dans la cohorte Aquitaine, 65 p. 100 des patients VIH ont eu une information sur la vaccination contre le VHB et 22 p. 100 ont été vaccinés [76].

Toute personne sans aucun marqueur du VHB doit être vaccinée contre le VHB (AIII). Cette vaccination est moins efficace chez les patients infectés par le VIH si les CD4 sont inférieurs 500/mm<sup>3</sup>. Après vaccination, le titre des anticorps anti-HBs doit être déterminé. L'utilisation de schémas plus intensifs pour augmenter la réponse vaccinale doit être proposée, si possible dans le cadre d'essais thérapeutiques (essais ANRS), si ce titre est insuffisant (< 10 mU/ml).

La vaccination contre l'hépatite A des personnes infectées par le VIH est recommandée chez les personnes infectées par le VHC ou le VHB ; elle est indiquée en cas de voyage en zone d'endémie et chez les personnes homosexuelles ou ayant des pratiques à risque (AIIa). La vaccination est alors conseillée après un contrôle de l'absence d'anticorps anti-VHA. La vaccination contre le VHA est moins efficace si les CD4 sont inférieurs à 200/mm<sup>3</sup> (voir Chapitre 6).

# CAS PARTICULIER DES CO-INFECTIONS CHEZ LES PERSONNES DÉTENUES

## Dépistage

La prévalence des hépatites chroniques virales B et C en milieu carcéral est supérieure à la moyenne de la population générale. Le dépistage fait partie des missions des UCSA.

Le dépistage du VIH, des hépatites virales C, B/D ainsi que des IST doit être systématiquement proposé lors de l'entrée en prison et proposé à nouveau plusieurs fois lors du séjour en regard des pratiques à risque en détention (injections avec du matériel partagé, tatouages, piercing, rapports sexuels non protégés, retour de permission). Le vaccin anti-VHB doit être proposé en l'absence de marqueurs sérologiques.

## Bilan de l'infection et traitement

La prise en charge diagnostique et thérapeutique des hépatites chroniques virales B et C et de la co-infection avec le VIH doit être la même qu'en milieu libre. En particulier, il ne doit pas y avoir de dérogation spécifique au secret médical, base de la relation de confiance entre le soignant et la personne détenue. Quand l'état de santé le justifie, une période d'incarcération peut être utilisée par une personne détenue pour initier un traitement pour le VHC. Les expériences menées en France montrent que, sous réserve d'une mobilisation adéquate des équipes de soins, ces traitements peuvent être menés avec succès [77]. L'incarcération peut être une opportunité unique pour informer et initier un traitement, sans pour autant l'imposer, en respectant les mêmes règles de diagnostic et de suivi qu'à l'extérieur.

Si les examens nécessaires au bilan ne sont pas disponibles dans l'UCSA, il est toujours possible d'organiser une extraction avec escorte ou de demander, sous certaines conditions (voir Chapitres 19 et 20) une permission de sortie afin que ces examens soient réalisés dans un service hospitalier. L'UCSA doit s'attacher à faciliter l'accès aux examens complémentaires extérieurs et aux consultations spécialisées (plages horaires spécifiques à l'hôpital, augmentation du nombre d'escortes...).

## Prise en charge des effets indésirables

La survenue d'effets indésirables dus aux traitements, notamment ceux de l'hépatite C, est assez fréquente, comme à l'extérieur. Ceux-ci doivent être pris en charge. On apportera une attention particulière aux troubles de l'humeur, aux troubles de la mémoire et de la concentration, aux insomnies ou aux états dépressifs. En effet, ces troubles peuvent avoir des conséquences sur le comportement du patient et des répercussions sur le statut de son incarcération. La collaboration avec les services psychiatriques est indispensable.

## Mise sous traitement et continuité des soins

La durée prévue pour la détention ou le fait que la personne soit en détention préventive ne doivent pas être considérés comme un obstacle à l'initiation du traitement, notamment si la personne détenue est motivée. Un bénéfice a été constaté chez des personnes condamnées à moins de six mois, le résultat étant bien sûr optimisé par un accompagnement dans la continuité des soins à la sortie de détention : re-initiation des droits sociaux, élaboration d'un projet de soins avec une équipe extérieure et, le cas échéant, logement ou structure d'accueil médicosociale. Une des conditions de succès pour la mise en place d'un traitement en milieu carcéral est l'intervention de praticiens extérieurs et la mise en

place d'une consultation « avancée » d'hépatologie et d'inféctiologie dans l'établissement pénitencier au moins mensuelle (AIII). Les unités hospitalières sécurisées interrégionales (UHSI) n'interviennent que pour la prise en charge des complications justifiant une hospitalisation programmée supérieure à 48 heures.

### **Points forts**

#### **VHC**

- L'infection par le VHC touche plus d'un quart des personnes infectées par le VIH, et l'infection par le VIH aggrave le pronostic de l'hépatite C qui évolue plus rapidement vers la cirrhose.
- 78 p. 100 des patients co-infectés VIH-VHC ont eu en 2006 une évaluation de l'activité et de la fibrose hépatique et près de la moitié seulement de ces patients évalués ont reçu un traitement.
- L'évaluation de l'atteinte hépatique par les méthodes diagnostiques non invasives de la fibrose devrait améliorer la prise en charge des patients en diminuant le nombre de ponctions-biopsies hépatiques.
- L'éducation du patient et de son entourage, l'évaluation de son cadre de vie socioprofessionnel et familial, la prévention et la prise en charge des effets indésirables permettent d'améliorer l'adhésion au traitement.

#### **VHB**

- La prévalence de l'infection chronique par le VHB est estimée à environ 7 p. 100 chez les patients infectés par le VIH.
- L'infection par le VIH aggrave l'histoire naturelle et le pronostic de l'hépatite B.
- Contrairement au VHC, l'éradication du VHB n'est que rarement obtenue par les traitements actuels et la durée des traitements anti-VHB est longue, avec le risque de sélectionner des variants résistants.
- Le choix du traitement anti-VHB chez les patients co-infectés VIH-VHB est conditionné par l'indication du traitement antirétroviral.

#### **Le groupe d'experts recommande :**

- *chez tous les patients :*
  - de renforcer des messages de prévention pour prévenir les contaminations par le VHC, notamment chez les usagers de drogues et les homo- ou bisexuels (AIIa) ;
  - de rechercher systématiquement une infection par le VHC et le VHB lors de la découverte d'une infection par le VIH, et de maintenir une surveillance sérologique régulière, au moins annuelle, chez les sujets séronégatifs dont l'exposition au risque persiste (AIIa) ;
  - de vacciner contre l'hépatite B les patients non immunisés, y compris revacciner les personnes non répondeuses à un premier protocole vaccinal (AIIa) et de vacciner contre l'hépatite A les patients co-infectés par le VHC ou le VHB (AIIa) ;
  - d'évaluer l'atteinte hépatique et la fibrose en réalisant un ou plusieurs tests biochimiques et si possible une élastométrie. En cas de concordance, la biopsie hépatique est inutile ; en cas de discordance entre les tests ou avec l'élastométrie, ou en cas de co-morbidités associées, une biopsie hépatique doit être envisagée (BIIa) ;
  - de ne pas retarder l'instauration d'un traitement antirétroviral qui doit garder les mêmes objectifs virologiques et qui doit intégrer les particularités d'un éventuel traitement de l'hépatite ;

- de décider de l'indication du traitement de l'hépatite dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire (AIII) ;
- d'adresser à un hépatologue les patients cirrhotiques pour la prise en charge des complications (AIII) et au centre de transplantation hépatique avant la première décompensation (AIIb) ;
- chez le patient co-infecté par le VHC :
  - de considérer l'indication thérapeutique anti-VHC chez les patients infectés par le VIH (AIII) ;
  - de traiter une hépatite C aiguë par l'association interféron pégylé et ribavirine pendant 24 ou 48 semaines si l'ARN VHC n'est pas éliminé spontanément dans les trois mois suivant le début de l'infection (AIIa) ;
  - de traiter une hépatite C chronique par l'association interféron pégylé et ribavirine pendant 48 semaines si l'indication thérapeutique est retenue (AIIa) ;
  - de contre-indiquer la didanosine, de déconseiller l'utilisation de la zidovudine et de la stavudine, et d'être prudent avec l'abacavir en cas de traitement antirétroviral concomitant au traitement anti-VHC (AIIa) ;
  - de maintenir par tous les moyens le traitement par interféron pégylé et ribavirine (dose et durée) ; en particulier, en s'appuyant sur les dosages sériques de ribavirine et en ayant recours à un traitement par facteurs de croissance en cas de neutropénie ( $< 600/\text{mm}^3$ ) (AIII) et/ou d'anémie sévère ( $< 10 \text{ g/dl}$ ) (AIIa) ;
  - d'évaluer la charge virale précoce du VHC à 4 et 12 semaines de traitement et d'arrêter le traitement en l'absence d'une baisse significative ( $> 2 \text{ log}$ ) de la virémie à 12 semaines chez les patients ayant une fibrose minimale ou modérée (AIIa) ;
  - de reconsidérer les possibilités de retraitement par interféron pégylé  $\pm$  ribavirine chez les patients en échec d'un premier traitement anti-VHC (BIII) ;
- chez le patient co-infecté par le VHB :
  - de rechercher des anticorps anti-delta chez tout porteur de l'Ag HBs ; de répéter cette recherche en cas de facteur de risque connu ;
  - de considérer plus précocement l'initiation du traitement anti-VIH ayant une efficacité mixte (VIH-VHB) chez les patients ayant une hépatite chronique B ;
  - d'utiliser les médicaments qui présentent une double activité anti-VIH et anti-VHB s'il y a une indication de débiter un traitement anti-VHB et un traitement anti-VIH (AIII). L'usage de la lamivudine, de l'emtricitabine ou de l'entécavir en monothérapie anti-VHB n'est pas recommandé (AIIa) ;
  - de ne jamais interrompre sans relais un traitement antirétroviral actif contre le VHB (AIIa) ;
  - de surveiller, sous traitement anti-VHB, la charge virale VHB au moins tous les 3 mois (AIIa). Une augmentation de la charge virale de plus d'un log copies/ml doit conduire à rechercher une mutation de résistance et à adapter le traitement anti-VHB (AIIa) ;
- chez les patients en détention :
  - de proposer systématiquement un dépistage VIH, VHB, VHC à l'entrée et de proposer à nouveau ce dépistage au cours de la détention en cas de prise de risque ;
  - de faciliter l'accès à des conseils de prévention et à la vaccination contre l'hépatite B ;
  - de faciliter la réalisation du bilan biologique à l'UCSA ;
  - de faciliter l'accès aux techniques d'évaluation non invasives de fibrose hépatique (biologiques ou non) ;
  - de promouvoir les consultations spécialisées (hépatologie et/ou infectiologie) ;
  - de faciliter l'accès au traitement, quelle que soit la durée estimée de la peine.

## BIBLIOGRAPHIE

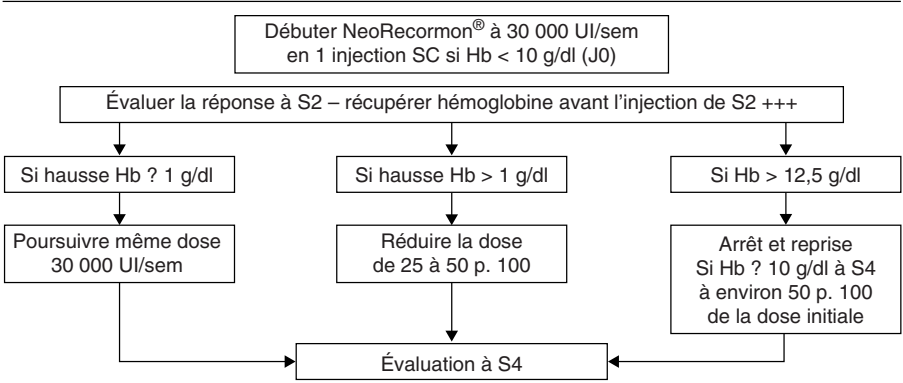
1. ALBERTI A, CLUMECK N, COLLINS S et al. Short statement on the first european consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol*, 2005, 42 : 615-624.
2. LARSEN C, PIALOUX G, SALMON D et al. Prévalence des co infections par les virus des hépatites B et C dans la population VIH, France, juin 2004. *BEH*, 2005, 23 : 109-112.
3. CACOUB P, ROSENTHAL E, HALFON P et al. Treatment of hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfection : from large trials to real life. *J Viral Hepat*, 2006, 13 : 678-682.
4. VALLET-PICHARD A, POL S. Natural history and predictors of severity of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. *J Hepatol*, 2006, 44 (Suppl.) : S28-S34.
5. SORIANO V, PUOTI M, GARCIA-GASCO P et al. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS*, 2008, 22 : 1-13.
6. SULKOWSKI MS. Viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepatol*, 2008, 48 : 353-367.
7. CASTELLARES C, BARREIRO P, MARTIN-CARBONERO L et al. Liver cirrhosis in HIV-infected patients : prevalence, aetiology and clinical outcome. *J Viral Hepat*, 2008, 15 : 165-172.
8. SALMON-CERON D, LEWEN C, MORLAT P et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients : role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol*, 2005, 42 : 799-805.
9. POL S, ZYLBERBERG H. [Interactions between the human immunodeficiency virus and hepatitis C virus]. *Rev Méd Interne*, 1998, 19 : 885-891.
10. GREUB G, LEDERGERBER B, BATTEGAY M et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection : the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*, 2000, 356 : 1800-1805.
11. PIROTH L, GRAPPIN M, CUZIN L et al. Hepatitis C virus co-infection is a negative prognostic factor for clinical evolution in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Viral Hepat*, 2000, 7 : 302-308.
12. DE LUCA A, BUGARINI R, LEPRI AC et al. Coinfection with hepatitis viruses and outcome of initial antiretroviral regimens in previously naive HIV-infected subjects. *Arch Intern Med*, 2002, 162 : 2125-2132.
13. SULKOWSKI MS, MOORE RD, MEHTA SH et al. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA*, 2002, 288 : 199-206.
14. ROCKSTROH JK, MOCROFT A, SORIANO V et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*, 2005, 192 : 992-1002.
15. AMIN J, KAYE M, SKIDMORE S et al. HIV and hepatitis C coinfection within the CAESAR study. *HIV Med*, 2004, 5 : 174-179.
16. BONACINI M, LOUIE S, BZOWEJ N et al. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C : a cohort study. *AIDS*, 2004, 18 : 2039-2045.
17. KAUFMANN GR, PERRIN L, PANTELEO G et al. For the swiss HIV cohort study group. CD4-T lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antiretroviral therapy for four years. *Arch Intern Med*, 2003, 163 : 2187-2195.
18. FORNS X, COSTA J. HCV virological assessment. *J Hepatol*, 2006, 44 (Suppl. 1) : S35-S39.
19. LEFRÈRE JJ, ROUDOT-THORVALE F, LUNEL F et al. Expertise of French laboratories in detection, genotyping and quantification of hepatitis C virus RNA in serum. *J Clin Microbiol* 2004, 42 : 2027-2030.
20. LERUEZ-VILLE M, NGUYEN QT, COHEN P et al. Large-scale analysis of hepatitis C virus serological typing assay : effectiveness and limits. *J Med Virol*, 1998, 55 : 18-23.
21. KELLEHER TB, AFDHAL N. Assessment of liver fibrosis in co-infected patients. *J Hepatol*, 2006, 44 (Suppl.) : S126-S131.
22. FONTAINE H, PETITPREZ K, ROUDOT-THORVALE F et al. Guidelines for the diagnosis of uncomplicated cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol*, 2007, 31 : 504-509.
23. MYERS RP, BENHAMOU Y, IMBERT-BISMUT F et al. Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS*, 2003, 17 : 721-725.
24. CACOUB P, CARRAT F, BEDOSSA P et al. Comparison of non-invasive liver fibrosis biomarkers in HIV/HCV co-infected patients : The fibrovic study- ANRS HC02. *J Hepatol*, 2008, 48 : 765-773.
25. DE LEDINGHEN V, BARREIRO P, FOUCHER J et al. Liver fibrosis on account of chronic hepatitis C is more severe in HIV-positive than HIV-negative patients despite antiretroviral therapy. *J Viral Hepat*, 2008, *in press*.
26. BRAU N, SALVATORE M, RIOS-BEDOYA CF et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol*, 2006, 44 : 47-55.
27. CARRAT F, BANI-SADR F, POL S et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients : a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 292 : 2839-2848.

28. BANI-SADR F, DENOEUDE L, MORAND P et al. Early virologic failure in HIV-coinfected hepatitis C patients treated with the peginterferon-ribavirin combination : does abacavir play a role ? *J AIDS*, 2007, *45* : 123-125.
29. SERPAGGI J, CHAIX ML, BATISSE D et al. Sexually transmitted acute infection with a clustered genotype 4 hepatitis C virus in HIV-1-infected men and inefficacy of early antiviral therapy. *AIDS*, 2006, *20* : 233-240.
30. VOGEL M, BIENIEK B, JESSEN H et al. Treatment of acute hepatitis C infection in HIV-infected patients : a retrospective analysis of eleven cases. *J Viral Hepat*, 2005, *12* : 207-211.
31. DOMINGUEZ S, GHOSH J, VALANTIN MA et al. Efficacy of early treatment of acute hepatitis C infection with pegylated interferon and ribavirin in HIV infected patients. *AIDS*, 2006, *20* : 1157-1161.
32. CHUNG RT, ANDERSEN J, VOLBERDING P et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med*, 2004, *351* : 451-419.
33. TORRIANI FJ, RODRIGUEZ-TORRES M et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004, *351* : 438-450.
34. LAGUNO M, MURILLAS J, BLANCO JL et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS*, 2004, *18* : F27-F36.
35. NUNEZ M, MIRALLES C, BERDUN MA et al. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients : the PRESCO trial. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2007, *23* : 972-982.
36. DUCLOS-VALLEE JC, FERAY C, SEBAGH M et al. Survival and recurrence of hepatitis C after liver transplantation in patients coinfected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology*, 2008, *47* : 407-417.
37. BONNARD P, LESCURE FX, AMIEL C et al. Documented rapid course of hepatic fibrosis between two biopsies in patients coinfected by HIV and HCV despite high CD4 cell count. *J Viral Hepat*, 2007, *14* : 806-811.
38. LARSEN C, PIALOUX G, SALMON D et al. Prévalence des co-infections par les virus des hépatites B et C dans la population VIH+, France, juin 2004. *BEH*, 2005, *23* : 109-112.
39. PIROTH L, SÈNE D, POL S et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of chronic hepatitis B in HIV-infected patients (EPIB 2005 STUDY). *AIDS*, 2007, *21* : 1323-1331.
40. LACOMBE K, MASSARI V, GIRARD PM et al. Major role of hepatitis B genotypes in liver fibrosis during coinfection with HIV. *AIDS*, 2006, *20* : 419-427.
41. SORIANO V, BARREIRO P, NUNEZ M. Management of chronic hepatitis B and C in HIV-coinfected patients. *J Antimicrob Chemother*, 2006, *57* : 815-818.
42. NUNEZ M, SORIANO V. Management of patients co-infected with hepatitis B virus and HIV. *Lancet Infect Dis*, 2005, *5* : 374-382.
43. KONOPNICKI D, MOCROFT A, DE WIT S et al. Hepatitis B and HIV : prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*, 2005, *19* : 593-601.
44. DIETERICH DT. Special considerations and treatment of patients with HBV-HIV coinfection. *Antivir Ther*, 2007, *12* (Suppl. 3) : H43-H51.
45. GILSON RJ, HAWKINS AE, BEECHAM MR et al. Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men : effects on the natural history of infection. *AIDS*, 1997, *11* : 597-606.
46. COOKSLEY WG, PIRATVISUTH T, LEE SD et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa) : an advance in the treatment of hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*, 2003, *10* : 298-305.
47. LAU GK, PIRATVISUTH T, LUO KX et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2005, *352* : 2682-2695.
48. JANSSEN HL, VAN ZONNEVELD M, SENTURK H et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBe Ag-positive chronic hepatitis B : a randomised trial. *Lancet*, 2005, *365* : 123-129.
49. MARCELLIN P, LAU GK, BONINO F et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBe Ag-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2004, *351* : 1206-1217.
50. ALBERTI A, VARIO A, FERRARI A et al. Review article : chronic hepatitis C : natural history and cofactors. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, *22* (Suppl. 2) : 74-78.
51. JOHNSON RM, RISTIG MB, OVERTON ET et al. Safety and tolerability of sequential pegylated IFN-alpha2a and tenofovir for hepatitis B infection in HIV(+) individuals. *HIV Clin Trials*, 2007, *8* : 173-181.
52. BENHAMOU Y, KATLAMA C, LUNEL F et al. Effects of lamivudine on replication of hepatitis B virus in HIV-infected men. *Ann Intern Med*, 1996, *125* : 705-712.
53. ALTFELD M, ROCKSTROH JK, ADDO M et al. Reactivation of hepatitis B in a long-term anti-HBs-positive patient with AIDS following lamivudine withdrawal. *J Hepatol*, 1998, *29* : 306-309.

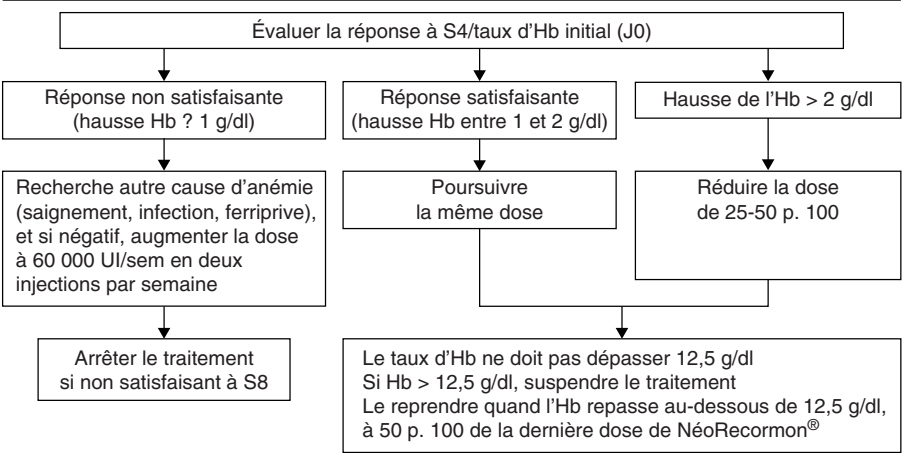
54. MARCELLIN P, CHANG TT, LIM SG et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis Be antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2003, *348* : 808-816.
55. HADZIYANNIS SJ, TASSOPOULOS NC, HEATHCOTE EJ et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis Be antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2003, *348* : 800-807.
56. BENHAMOU Y, BOCHET M, THIBAUT V et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus : an open-label pilot study. *Lancet*, 2001, *358* : 718-723.
57. BENHAMOU Y, THIBAUT V, VIG P et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients infected with lamivudine-resistant hepatitis B and HIV-1. *J Hepatol*, 2006, *44* : 62-67.
58. PERRILLO R, HANN HW, MUTIMER D et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology*, 2004, *126* : 81-90.
59. VAN BOMMEL F, WUNSCH T, MAUSS S et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology*, 2004, *40* : 1421-1425.
60. LOCARNINI S. Molecular virology and the development of resistant mutants : implications for therapy. *Semin Liver Dis*, 2005, *25 (Suppl.)* : 9-19.
61. DELAUGERRE C, MARCELIN AG, THIBAUT V et al. Human immunodeficiency virus (HIV) type 1 reverse transcriptase resistance mutations in hepatitis B virus (HBV)-HIV-coinfected patients treated for HBV chronic infection once daily with 10 milligrams of adefovir dipivoxil combined with lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, *46* : 1586-1588.
62. BENHAMOU Y, FLEURY H, TRIMOULET P et al. Anti-hepatitis B virus efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Hepatology*, 2006, *43* : 548-555.
63. LACOMBE K, GOZLAN J, BOELLE PY et al. Long-term hepatitis B virus dynamics in HIV-hepatitis B virus-co-infected patients treated with tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS*, 2005, *19* : 907-915.
64. SCHILDGEN O, SCHEWE CK, VOGEL M et al. Successful therapy of hepatitis B with tenofovir in HIV infected patients failing previous adefovir and lamivudine treatment. *AIDS*, 2004, *18* : 2325-2327.
65. SHELDON J, CAMINO N, RODES B et al. Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir. *Antivir Ther*, 2005, *10* : 727-734.
66. CHANG TT, GISH RG, DE MAN R et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBe Ag-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2006, *354* : 1001-110.
67. LAI CL, SHOUVAL D, LOK AS et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBe Ag-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2006, *354* : 1011-1020.
68. McMAHON MA, JILEK BL, BRENNAN TP et al. The HBV drug entecavir : effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med*, 2007, *356* : 2614-2621.
69. DOMAOAL RA, McMAHON M, THIO CL et al. Pre-steady-state kinetic studies establish entecavir 5'-triphosphate as a substrate for HIV-1 reverse transcriptase. *J Biol Chem*, 2008, *283* : 5452-5459.
70. LAI CL, GANE E, LIAW YF et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2007, *357* : 2576-2588.
71. HOU J, YIN YK, XU D et al. Telbivudine versus lamivudine in Chinese patients with chronic hepatitis B : results at 1 year of a randomized, double-blind trial. *Hepatology*, 2008, *47* : 447-454.
72. YOO BC, KIM JH, KIM TH et al. Clevudine is highly efficacious in hepatitis Be antigen-negative chronic hepatitis B with durable off-therapy viral suppression. *Hepatology*, 2007, *46* : 1041-1048.
73. YOO BC, KIM JH, CHUNG YH et al. Twenty-four-week clevudine therapy showed potent and sustained antiviral activity in HBe Ag-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2007, *45* : 1172-1178.
74. LEE KS, BYUN KS, CHUNG YH et al. Clevudine therapy for 24 weeks further reduced serum hepatitis B virus DNA levels and increased ALT normalization rates without emergence of viral breakthrough than 12 weeks of clevudine therapy. *Intervirology* 2007, *50* : 296-302.
75. ROCKSTROH JK, BHAGANI S, BENHAMOU Y et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med*, 2008, *9* : 82-88.
76. WINNOCK M, NEAU D, CASTERA L et al. Hepatitis B vaccination in HIV-infected patients : a survey of physicians and patients participating in the Aquitaine cohort. *Gastroentérol Clin Biol*, 2006, *30* : 189-195.
77. REMY AJ, PICARD H, GAZELLES L. Traiter l'hépatite C en prison en France est possible quand les acteurs de soins se mobilisent : résultats préliminaires du premier observatoire prison hépatite C (POPHEC). *Gastroentérol Clin Biol*, 2003, *27* : A112.

# ANNEXE 1. SCHÉMA D'ADMINISTRATION DE L'ÉRYTHROPOÏÉTINE

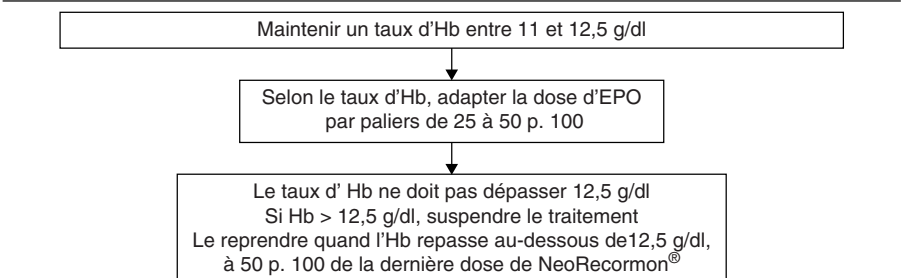
## Schéma d'administration du NeoRecormon®/Hépatite C Phase de correction (1)



## Schéma d'administration du NeoRecormon®/Hépatite C Phase de correction (2)



## Schéma d'administration du NeoRecormon®/Hépatite C Phase de maintenance



## ANNEXE 2. SCORE DE CHILD-PUGH

| Paramètres cliniques et biochimiques | Nombre de points selon la gravité des anomalies |               |                 |
|--------------------------------------|---|---------------|-----------------|
|                                      | 1   | 2             | 3               |
| Encéphalopathie                      | Absente   | 1 et 2 minime | 3 et 4 profonde |
| Ascite                               | Absente   | Minime        | Moyenne         |
| Bilirubine ( $\mu\text{mol/l}$ )     | < 35  | 35-50         | > 50            |
| Albumine (g/l)                       | > 35  | 28-35         | < 28            |
| TP                                   | > 54 p. 100                                     | 44-54 p. 100  | < 44 p. 100     |

Classe A : 5 ou 6 ; classe B : 7 à 9 ; classe C, 10 à 15.

## ANNEXE 3. EFFETS INDÉSIRABLES DE L'INTERFÉRON PÉGYLÉ ET DE LA RIBAVIRINE ET MODALITÉS DE PRISES EN CHARGE

L'interféron pégylé entraîne habituellement :

- un syndrome pseudo-grippal avec douleurs musculaires, voire arthralgies qui peut être prévenu par l'administration de paracétamol, voire d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AIII) ;

- une fatigue souvent importante et majorée par l'anémie ;

- des troubles digestifs à type de nausées, voire de vomissements, de diarrhée ou de douleurs ou d'inconfort abdominal qui s'accompagnent souvent d'un amaigrissement. Ces manifestations sont prévenues ou traitées par des traitements spécifiques (antinauséux dolosetron, pansements digestifs, compléments protidiques) (AIII). Des consultations de diététique peuvent aider à prévenir la perte de poids (BIII) ;

- des troubles de l'humeur à type d'irritabilité, d'anxiété, des troubles de la mémoire et de la concentration, des insomnies qui nécessitent souvent une adaptation de la vie personnelle et professionnelle. Un état dépressif parfois sévère peut apparaître ou se majorer sous traitement, pouvant nécessiter un suivi spécialisé. Dans cette situation, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont les meilleurs traitements (A1a). Chez les patients co-infectés, les effets neuropsychiques de l'efavirenz (Sustiva®) doivent être évalués avant et pendant le traitement, compte tenu de leur possible majoration par l'interféron. Ils peuvent faire l'objet d'une prise en charge spécifique psychiatrique ou psychologique si nécessaire (AIII) ;

- des effets dermatologiques à type de sécheresse cutanéomuqueuse et d'alopécie modérée. Ces troubles sont prévenus par une hydratation suffisante et des crèmes hydratantes (Dexeryl®) (AIII). Enfin, un psoriasis peut être majoré par le traitement par interféron ;

- des dysthyroïdies (hypo- ou hyperthyroïdie) qui doivent être recherchées de façon trimestrielle pendant le traitement et au décours de celui-ci, et traitées (AIII) ;

- une toxicité hématologique fréquente : neutropénie, thrombopénie, et plus rarement anémie. La lymphopénie avec diminution en valeur absolue du taux de lymphocytes T CD4 d'environ  $100/\text{mm}^3$  est très fréquente, devant faire considérer une prophylaxie des infections opportunistes au-dessous de  $200/\text{mm}^3$ . En cas de neutropénie sévère ( $< 600/\text{mm}^3$ ), un traitement par facteur de croissance leucocytaire (Filgrastim®) peut être institué et adapté en fonction de la réponse pour maintenir la dose d'interféron pégylé (AIII).

Plus rarement, l'interféron peut entraîner des manifestations pulmonaires, ophtalmologiques ou ORL.

La *ribavirine* entraîne habituellement :

- une anémie liée à une hémolyse, majorant l'anémie liée à la myélosuppression de l'interféron ;
- des troubles cutanés à type de prurit, de rash, qui sont prévenus ou améliorés par les antihistaminiques ou l'hydroxyzine (AIII).