

11

Co-infections par le VIH et les virus des hépatites

Les co-infections VIH-VHC et VIH-VHB/VHD sont devenues des facteurs importants de co-morbidité et de mortalité 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, les traitements anti-VIH, d'une part, et anti-VHC ou anti-VHB, d'autre part.

Une prise en charge pluridisciplinaire (médecin VIH, hépatologue, alcoologue, addictologue, psychiatre, réseaux de soins, associations, etc.) 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 l'hépatite 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 B. Cependant, la régression de la fibrose et la prévention des complications de la cirrhose (dont la survenue d'un carcinome hépatocellulaire) constituent aussi un objectif 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 plus de 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 traumatisantes non protégées. Ceci doit conduire à renforcer les messages de prévention.

Bien que les lésions hépatiques induites par l'infection chronique par le VHC soient actuellement une cause importante de mortalité et de morbidité chez les patients infectés par le VIH, seulement 58 p. 100 des patients co-infectés ont eu en 2004 une évaluation de l'activité inflammatoire et de la fibrose hépatique et près de la moitié de ces patients évalués ont reçu un traitement [2].

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 mère-enfant (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 [3].

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 clairement identifiés. Cependant, un taux de CD4 inférieur à 200/mm³ 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. Avant traitement, il n'y a pas de corrélation entre la charge virale VIH et la charge virale VHC, dont l'augmentation n'a été observée qu'après une chute importante du taux de CD4. Par ailleurs, il est important de retenir que la charge virale VHC n'est pas corrélée à la progression de la maladie virale C.

Les sujets co-infectés ont par ailleurs d'autres facteurs d'aggravation de la fibrose comme une surconsommation d'alcool, une stéatose plus fréquente d'origine souvent complexe (métabolique, virale C, médicamenteuse) et une toxicité hépatique plus fréquente des antirétroviraux. Ces co-facteurs expliquent que, dans cette population, le VHC puisse être responsable d'un tiers des décès observés [4].

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, de restauration immunitaire sous multithérapie ou de mortalité [5-13].

Diagnostic et bilan de l'infection par le VHC

Diagnostic biologique et virologique

Toute personne porteuse d'une infection 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.

La recherche d'une réplication virale C par les tests de charge virale les plus sensibles 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. Plusieurs techniques de détermination de la virémie qualitative et quantitative sont disponibles. Les techniques récentes fondées sur des techniques de PCR en temps réel ou de TMA (*transcription mediated amplification*) doivent être privilégiées pour étudier la réplication virale, car elles présentent la meilleure sensibilité [14]. 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 [15]. 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 fondées 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 [16].

Chez tout patient infecté par le VHC, il est recommandé de déterminer le génotype du VHC et d'apprécier la virémie VHC par les méthodes les plus sensibles qui sont à la fois quantitative et qualitative (Alla). La détermination du génotype du VHC et la quantification de la virémie plasmatique fournissent des éléments d'information indispensables pour prédire l'efficacité du traitement, mais ne renseignent pas sur la gravité de l'atteinte hépatique.

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, γ -GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée, albuminémie ;
- numération-formule sanguine, plaquettes ;
- taux de prothrombine (+ facteur V si traitement par antivitamine 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) ;
- α -fœtoprotéine (si suspicion de cirrhose) ;
- échographie abdominale.

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

Si ce premier bilan ne montre pas de signes évidents en faveur de lésions de cirrhose, une évaluation des lésions histologiques 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), cette évaluation aura moins d'utilité ;
- diagnostiquer une fibrose sévère ou une cirrhose, qui nécessitent une prise en charge et une surveillance spécifique.

L'évaluation de l'atteinte hépatique peut se faire par ponction-biopsie hépatique ou par des 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 substantiellement le confort du geste et son acceptation par le patient.

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 [17]. De plus, la PBH a deux limites importantes que sont l'erreur d'échantillonnage et la variabilité interobservateur. 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. 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 (Tableau 11-I).

Tableau 11-I Classifications METAVIR et Ishak et indications thérapeutiques (cases grisées)

	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	A0	A1	A2	A3
Quelques septa	F2	F3	A0	A1	A2	A3
Nombreux septa	F3	F4	A0	A1	A2	A3
Cirrhose	F4	F5/F6	A0	A1	A2	A3

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 mère-enfant du VHC).

En dehors des lésions de sévérité d'hépatite chronique, la PBH permet également de rechercher des étiologies associées :

- en particulier une stéatose avec parfois des lésions de stéato-hépatite (dues au VHC lui-même et/ou favorisées dans ce contexte 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'une tumeur maligne à type de carcinome hépatocellulaire ;
- et 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 d'éviter celle-ci.

Plusieurs scores biochimiques directs ou indirects de fibrose ont été étudiés chez les patients co-infectés [18,19] (voir Annexe 1). 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 sont en cours.

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, hémolyse quelle qu'en soit la cause, syndrome inflammatoire) peuvent conduire à une mauvaise interprétation du test. Enfin, ces tests n'ont aucune valeur en cas d'hépatite aiguë ou de cytolyse médicamenteuse importante ou d'augmentation importante des γ -GT liée aux traitements. D'autres tests ou scores sont actuellement en développement. L'élastométrie ultrasonore impulsionnelle (Fibroscan®) 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].

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, et sous réserve de validation de ces tests chez les patients co-infectés, on peut proposer en première intention de réaliser un ou plusieurs marqueurs biochimiques et si possible une élastométrie (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 doivent être réalisées pour mieux évaluer cette stratégie chez les patients co-infectés (AIII).

Cependant, l'absence de prise en charge par l'Assurance maladie de certains tests biologiques (notamment le Fibrotest®) et l'absence de codification de l'élastométrie, renforcées par une grande disparité géographique d'accès à ces méthodes, constituent un obstacle aux soins pour certains patients et imposent qu'elles soient rapidement évaluées par les autorités de santé.

Manifestations extrahépatiques du VHC chez les patients co-infectés

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

Bien que rares, les vascularites cryoglobulinémiques 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 membrano-proliférative et des arthralgies. La cryoglobulinémie est mixte de type II, le plus souvent avec un composant monoclonal IgM- κ , avec une activité rhumatoïde. 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). 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 prolongée, permet une réponse clinique complète de la vascularite.

Les données récentes laissent penser qu'une grande partie des vascularites « associées à l'infection par le VIH » sont en fait en rapport avec une co-infection par le VHC. Le rôle de l'immunité cellulaire dans la pathogénie des vascularites cryoglobulinémiques est suggéré par des taux de lymphocytes CD4 supérieurs à 250/mm³ lors du développement de ces vascularites chez les patients co-infectés.

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 anticardiolipine. 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 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 (Tableau 11-II).

Tableau 11-II Antirétroviraux et cirrhose (d'après Salmon-Céron D et al. Presse Méd, 2005)

	Cirrhose		
	Child A	Child B	Child C
Abacavir	300 mg × 2	À éviter	Contre-indiqué ⁽¹⁾
Atazanavir/r	STP	Contre-indiqué ⁽¹⁾	Contre-indiqué ⁽¹⁾
Efavirenz	600 mg/j, STP	STP	Contre-indiqué ⁽¹⁾
Fosamprénavir/r	STP	STP	Contre-indiqué ⁽¹⁾
Nelfinavir	750 mg × 2/j ⁽²⁾ , STP	STP	STP
Névirapine	200 mg × 2, STP	STP	Contre-indiqué ⁽¹⁾
Lopinavir/r	400/100 mg × 2/j	STP	Contre-indiqué ⁽¹⁾
Saquinavir/r	1 000/100 × 2/j	STP	Contre-indiqué ⁽¹⁾
Tipranavir/r	STP	Contre-indiqué ⁽¹⁾	Contre-indiqué ⁽¹⁾

(1) Sous réserve de l'absence d'alternatives thérapeutiques.

(2) Réduction de dose de 30 p. 100 (non cirrhotique) à 50 p. 100 (cirrhotique).

STP : suivi thérapeutique pharmacologique.

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. Si le nelfinavir apparaît comme moins à risque au sein de la classe des IP, l'utilisation d'un IP/r ne semble pas augmenter le risque de survenue d'une hépatotoxicité par rapport à l'IP seul. Ce risque semble plus élevé avec le tipranavir chez les patients mono-infectés par le VIH. En l'absence d'études disponibles chez les patients co-infectés par le VIH-VHC, il convient d'être prudent lors de l'utilisation de cette molécule dans cette population (AIII).

Le risque d'hépatotoxicité chez les patients co-infectés est lié aux modifications pharmacologiques déjà évoquées, mais aussi à un déterminisme immuno-allergique, à une

toxicité directe, à une restauration immunitaire et/ou à une stéato-hépatite (syndrome métabolique et/ou cytopathie mitochondriale dus au traitement antirétroviral, ou VHC de génotype 3).

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 cependant pas d'argument définitif en faveur de l'utilisation d'une molécule ou d'une classe antirétrovirale par rapport à une autre, même si ce point reste débattu.

Interactions entre les traitements antirétroviraux et le 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 [21]. 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.

En pratique

La mise en route d'un traitement antirétroviral chez un patient co-infecté par le VIH-VHC : ne doit pas être retardée et doit respecter les recommandations actuelles ; doit éviter l'utilisation d'antirétroviraux hépatotoxiques, en particulier ;

- en cas d'insuffisance hépatocellulaire modérée (cirrhose Child B), utiliser avec prudence les INNTI, les IP/r et l'abacavir (AIII) ;
- en cas d'insuffisance hépatique sévère (cirrhose Child C), éviter les INNTI, les IP/r et l'abacavir, sauf si aucune autre alternative thérapeutique n'est envisageable (AII) (voir Tableau 11-II)
- en cas de bithérapie anti-VHC concomitante, proscrire la didanosine et déconseiller l'utilisation de zidovudine et de stavudine (A1a) ;

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) ; nécessite de prendre en charge les addictions (alcool, médicaments, etc.).

Traitement de l'infection par le VHC

Indications thérapeutiques

L'objectif principal du traitement anti-VHC est d'obtenir une réponse virologique prolongée définie par un ARN VHC indétectable (en utilisant les tests moléculaires les plus sensibles) 24 semaines après la fin du traitement.

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 prolongée 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 prolongée ont été identifiés chez les patients co-infectés VIH-VHC : génotype VHC 2 ou 3 ; charge virale VHC basse (< 800 000 UI/ml) ; absence de cirrhose ; âge de moins de 40 ans ; taux d'ALAT élevé (> 3 fois la normale) ; absence de consommation d'alcool.

À l'inverse, le principal facteur prédictif de mauvaise réponse virologique prolongée est le génotype 1. Le rôle délétère d'un taux de lymphocytes CD4 bas (< 200/mm³) lors de l'initiation du traitement anti-VHC, qui avait été observé avec la bithérapie utilisée il y a plusieurs années, n'est pas formellement retrouvé avec la bithérapie comprenant un interféron pégylé.

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 au score METAVIR), quel que soit le degré d'activité, ou une fibrose hépatique modérée (F1) associée à des signes d'activité importante (\geq A2) (Ala).

- **Génotype VHC.** Les recommandations internationales et celles de la conférence européenne de consensus de 2005 sont d'instaurer un traitement anti-VHC sans 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 prolongée 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 11-1).

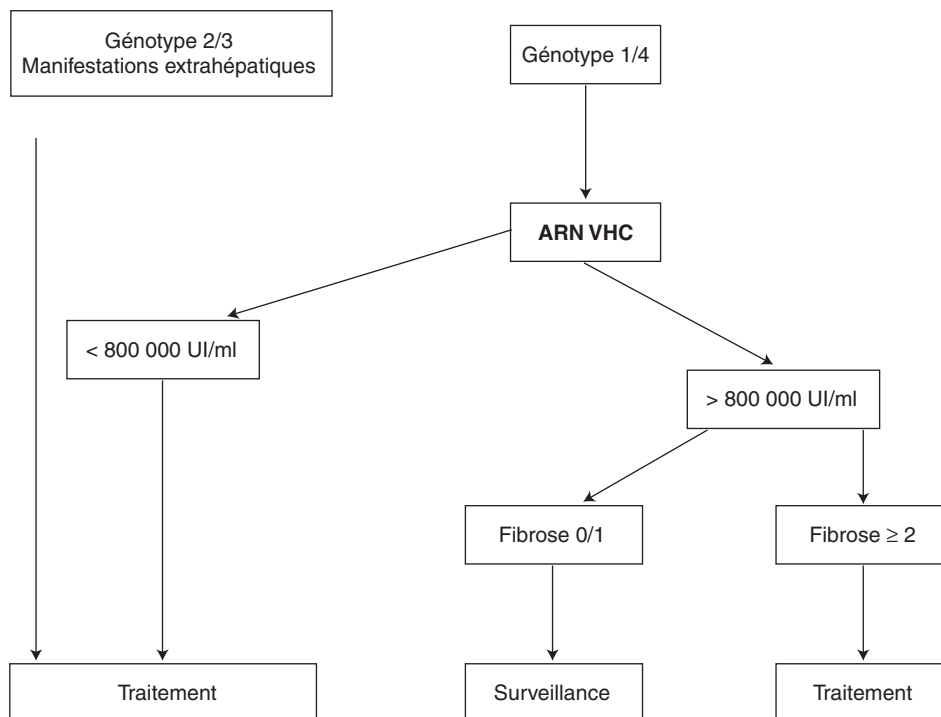


Figure 11-1 Indications thérapeutiques des hépatites virales C en fonction du génotype.

- *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 pas un argument pour différer un traitement anti-VHC. Dans cette situation, l'évaluation de l'atteinte hépatique fournit des éléments utiles pour débiter ou différer le traitement anti-VHC.

- *Clinique.* L'instauration d'un traitement anti-VHC sans évaluation des lésions histologiques hépatiques est indiquée en cas d'atteinte extrahépatique, notamment en cas de vascularite cryoglobulinémique. En cas de cirrhose décompensée (Child Pugh stade B ou C), les traitements comprenant de l'interféron sont contre-indiqués. La transplantation hépatique, quand elle est possible, doit être envisagée le plus tôt possible (AIIb).

En l'absence de fibrose significative (F0-F1) sur des évaluations répétées, quel que soit le génotype du VHC, et en l'absence de souhait spécifique du patient, le traitement anti-VHC n'est pas recommandé. Une surveillance est alors indispensable, biologique (transaminases), par les marqueurs non invasifs de fibrose (sériques ou ultrasoniques), par l'échographie hépatique annuelle et, éventuellement, la réévaluation de l'atteinte histologique.

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 puisqu'elle 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 lymphocytes CD4 d'environ 100/mm³ (sans variation de pourcentage) sous interféron. Ce risque, associé à l'effet délétère du faible taux de CD4 sur la vitesse de progression de la fibrose, justifie l'institution plus précoce d'un traitement antirétroviral en cas de co-infection, dès que le taux des CD4 approche 350/mm³.

Patient recevant un traitement antirétroviral

Les traitements de l'hépatite C chez un patient recevant un traitement antirétroviral étaient peu prescrits il y a quelques années en raison d'un risque élevé de survenue d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses. Ce risque est actuellement plus faible compte tenu de la mise à disposition de nouvelles molécules (en particulier des nouveaux INTI), mais également d'une meilleure gestion des effets indésirables et de l'utilisation plus large des facteurs de croissance.

Modalités de traitement et résultats attendus

Hépatite C aiguë

Les modalités du traitement de l'hépatite aiguë C sont discutées. Elles reposent sur l'utilisation d'interféron pégylé (à la dose de 1,5 µg/kg/sem ou de 180 µg/sem) et de ribavirine (à la dose de 800 mg/j) (AII). Les résultats des études qui portent sur de petits nombres de patients montrent une réponse virologique prolongée qui va de 0 à 71 p. 100, inférieure à celle observée chez les patients mono-infectés par le VHC [22-24].

Hépatite C chronique

Le traitement des hépatites chroniques chez les patients co-infectés repose sur l'utilisation d'interféron pégylé et de ribavirine (AIIa). Les résultats des études RIBAVIC, APRICOT et ACTG A5671 confirment la supériorité de l'association interféron pégylé et ribavirine sur

la bithérapie avec interféron standard [21, 25-27]. Les taux de réponse prolongée 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 est de 1,5 µg/kg/sem ou 180 µg/sem d'interféron pégylé (A1a). En ce qui concerne la ribavirine, la dose utilisée dans les essais cliniques était de 800 mg/j pour les patients infectés par un VHC de génotype 1 ou 4. Cependant, les résultats d'études pilotes soulignent l'intérêt de doses plus importantes (1 000 à 1200 mg/j ou 15 mg /kg/j) ou de doses adaptées à la concentration plasmatique de ribavirine (A11b). 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 la réponse virologique prolongée (A11a).

Le maintien des doses optimales d'interféron ou de ribavirine concourt à une plus grande efficacité du traitement. Pour maintenir ces doses, la prise en charge des effets indésirables de ces médicaments est indispensable.

L'évaluation de la virémie par une technique identique et sensible est un élément fondamental de l'évaluation de la réponse thérapeutique. Elle implique une mesure de la charge virale avant le début du traitement, puis aux semaines 4, 12, 24, à la fin du traitement et 3 et 6 mois après (A11a). La réponse virologique prolongée 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 prolongée, un dosage de l'ARN VHC à 1 ou 2 ans peut être proposé pour dépister les exceptionnelles rechutes tardives (B111).

L'évaluation de l'atteinte hépatique par la PBH ou par des méthodes non invasives après le traitement est importante, 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 quadrimestrielle ou au minimum bi-annuelle d'une échographie abdominale avec dosage de l' α -foetoprotéine 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* p. 197).

Durée de traitement. En cas d'hépatite aiguë C, la durée du traitement varie entre 24 et 48 semaines (A111).

En cas d'hépatite chronique C chez le patient co-infecté, la durée recommandée de traitement est de 48 semaines, quels que soient le génotype ou la charge virale initiale (A11a). Chez les patients co-infectés de génotype 2 ou 3, les études montrent une diminution de la réponse virologique prolongée avec des traitements de 24 semaines. Chez les patients porteurs d'un génotype 1, l'intérêt d'un traitement prolongé de 72 semaines est actuellement à l'étude.

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 réponse virologique prolongée est nulle et l'arrêt thérapeutique est justifié chez les patients ayant une fibrose minime ou modérée (A11a). 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 (A111).

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 prolongée 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 les éléments suivants.

Un *examen clinique* et, en particulier, un *entretien*, qui évaluent :

- 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. Certains traitements comme la zidovudine et la stavudine sont à éviter et la didanosine est à proscrire au cours d'un traitement anti-VHC en raison des interactions avec la ribavirine qui peuvent être à l'origine de complications à type d'acidose lactique ou de pancréatite. 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 ;
- la tolérance d'un précédent traitement anti-VHC afin d'augmenter l'observance du traitement par la prise de mesures adaptées (traitements complémentaires, mesures sociales telles que les arrêts de travail transitoires ou un mi-temps thérapeutique, un reclassement professionnel ou l'amélioration des conditions de logement) ;
- un éventuel désir d'enfant, la contraception utilisée et son observance. 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 après l'arrêt du traitement s'il s'agit d'un homme et jusqu'à 4 mois s'il s'agit d'une femme ;
- la présence d'une 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 également discuter 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 et autres pathologies psychiatriques actuelles ou passées, hématologiques (anémie chronique, hémoglobinopathie), thyroïdiennes (dysthyroïdies fréquentes), cardiologiques, rénales, ophtalmologiques et pathologies auto-immunes. La recherche d'un diabète, d'une hypertension artérielle ou d'un surpoids et de leurs éventuelles complications est nécessaire, de même qu'une surcharge en fer qui peut diminuer l'efficacité du traitement.

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 d'IFN 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 11-III). Elle comprendra des consultations supplémentaires, des avis spécialisés, des dosages de lactates en fonction de l'évolution pendant le traitement. 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. Il ne faut pas oublier chez les patients cirrhotiques le dépistage

Tableau 11-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, γ -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		x	x	x	x	x	x	x	x
Génotypage VHC	x										
ARN VHC quantitatif	x	x		x	x		x				x
β -hCG plasmatiques	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Échographie et α -FP en cas de cirrhose	x	x			x		x		x		x

systématique du carcinome hépatocellulaire par échographie et dosage de l' α -fœtoprotéine tous les 3 mois, de l'hypertension portale par endoscopie digestive haute et de l'insuffisance hépatique par le dosage du TP, de la bilirubinémie et de l'albuminémie.

Les *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 [21, 25, 26]. Tous les efforts doivent être réalisés pendant le traitement pour maintenir les doses optimales d'interféron pégylé et de ribavirine. Tout sera mis en œuvre pour prendre en charge, voire anti-

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 [21, 26]. 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, diminuant l'efficacité thérapeutique. Elle peut être traitée par l'administration d'érythropoïétine (NeoRecormon® 30 000 UI/sem, Aranesp®, 3 μ g/kg/2 sem ou Eprex® 40 000 UI/sem) qui doit être instaurée en fonction de la cinétique de la baisse de l'hémoglobine et du taux d'hémoglobine (< 10,5 g/dl) (Ala). La fréquence de l'anémie justifie de rechercher avant le traitement une carence martiale qui devra être corrigée.

ciper ces effets indésirables pour maintenir une qualité de vie du patient optimale, garante de la poursuite du traitement.

Les autres effets indésirables de l'interféron et de la ribavirine sont présentés dans l'annexe 2 (p. 212), ainsi que les modalités détaillées 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.

Cirrhose

La présence d'une cirrhose nécessite une prise en charge hépatologique (AIII). En présence d'une cirrhose compensée (stade A de Child Pugh), 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, dont la survenue d'un carcinome hépatocellulaire qu'il convient de dépister. La présence d'une cirrhose justifie la réalisation annuelle ou tous les deux ans d'une fibroscopie œso-gastro-duodénale à la recherche de varices œsophagiennes dont la taille 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 + ribavirine et en l'absence d'éradication virale à 24 semaines, un traitement par interféron pégylé seul peut être poursuivi chez un patient qui présente une réponse biochimique significative (normalisation ou diminution des transaminases) ou par d'autres traitements antifibrosants qui sont en cours d'évaluation.

En présence d'une cirrhose décompensée avec insuffisance hépatique (ascite, TP < 50 p. 100, hyperbilirubinémie conjuguée > 50 mol/l, hypoalbuminémie), d'hypertension portale symptomatique (hémorragie digestive) ou de carcinome hépatocellulaire, le traitement par l'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/mm³) 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 contre 92 p. 100 chez les patients mono-infectés. Les difficultés principales en sont :

- la récurrence virale constante (et plus sévère) sur le greffon comme chez les mono-infectés ;
- une toxicité mitochondriale fréquente sur le greffon ;
- les interactions pharmacologiques entre le traitement antirétroviral et les immunosuppresseurs (dosages plasmatiques des drogues) ;
- la discussion trop tardive de la transplantation (un tiers des candidats meurent en attente de greffon), expliquant le nombre insuffisant de greffes.

Il est donc fondamental d'adresser au centre de transplantation précocement 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 prolongée, 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 négative pendant le traitement, puis de nouveau positive avant l'arrêt du traitement) ;

– des patients « rechuteurs » (virémie négative 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 deuxième traitement 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^e semaine de traitement ou ne s'est pas négativée à la 24^e 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 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 et/ou de ribavirine pourraient augmenter le taux de réponse virologique prolongée. De même, une trithérapie par interféron, ribavirine et amantadine apporte un bénéfice modeste dans cette population. Les résultats obtenus chez les patients mono-infectés avec l'Albuféron[®], un nouvel inhibiteur de la polymérase (valopicitabine) ou encore avec les nouveaux IP (VX 950 ou Sch 503034) semblent encourageants dans les études de phases I et II. Les résultats des études précoces suggèrent que ces molécules ne seront pas utilisées en monothérapie, mais en association avec l'interféron et/ou la ribavirine. Des essais thérapeutiques sont programmés chez les patients co-infectés.

Chez les patients ayant une fibrose sévère, un traitement antifibrosant par interféron pégylé à faible dose est actuellement en cours d'essai chez les patients mono-infectés. Le bénéfice d'une telle approche n'est pas actuellement démontré et sa prescription doit se faire dans le cadre d'essais cliniques (AIII).

• *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).

Il est essentiel de promouvoir des essais cliniques chez les patients « non-répondeurs » 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 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 7 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 souvent inconnu chez près de 20 p. 100 des patients infectés par le VIH.

La prévalence de l'infection chronique par le VHB (Ag HBs ou ADN VHB positifs) est estimée à 7 p. 100. 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+) est incomplet chez plus de 20 p. 100 des porteurs de l'Ag HBs. Environ 30 p. 100 des patients VIH sont infectés par un virus mutant pré-C qui est associé à des lésions hépatiques plus sévères. De plus, les deux tiers d'entre eux ont un statut sérologique vis-à-vis du virus delta inconnu, y compris chez les usagers de drogues.

La prévalence des anticorps anti-HBc isolés est de 17,1 p. 100. La prévalence des triples infections VIH-VHB-VHC a été estimée en France en 2004 à 1,6 p. 100.

L'incidence des infections par le VHB chez ces patients est mal connue, du fait de l'absence trop fréquente de suivi sérologique et virologique VHB régulier. Les quelques travaux sur le sujet suggèrent que l'incidence des antigénémies HBs positives chez des patients régulièrement suivis se situe entre 1 et 3 pour 100 patients-années. Ces « nouvelles » antigénémies HBs positives correspondent souvent à des contaminations récentes par le VHB, y compris chez des patients vaccinés contre le VHB, traduisant une non-application et/ou une faillite des mesures de prévention. Elles peuvent aussi correspondre à des réactivations de l'infection VHB, notamment en cas de détérioration immunitaire ou d'arrêt intempestif 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).

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 porteurs du VIH, seulement 35 p. 100 des patients co-infectés VIH-VHB ont eu en 2004 une évaluation de l'activité inflammatoire et de la fibrose hépatique alors qu'ils sont près de 71 p. 100 à bénéficier d'un traitement actif contre le VHB. Ce traitement anti-VHB est prescrit chez 81 p. 100 des personnes traitées par antirétroviraux et chez 12 p. 100 des personnes co-infectées non traitées pour leur VIH.

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 le cas échéant, à répéter annuellement.

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 [28-30]. L'infection par le VIH augmente le passage à la chronicité en cas d'hépatite aiguë B. Elle entraîne une réplication virale B plus importante. 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) [31]. 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 lymphocytes CD4 bas, et la persistance de l'Ag HBe sont des facteurs prédictifs de mauvais pronostic de l'infection par le 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 [32].

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

Jusqu'à l'avènement des multithérapies, les études effectuées n'avaient pas montré d'influence de l'infection par le VHB sur la survie ou la progression de l'infection par le VIH. Cependant, des études récentes montrent une survie diminuée ou une progression plus rapide vers le SIDA en cas de co-infection VIH-VHB [33].

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 de reconstitution immunitaire (IRIS) lié à l'initiation d'une multithérapie antirétrovirale, en particulier lorsque le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm³ et en présence de taux élevés d'ADN VHB (d'où l'importance dans ces situations de l'instauration d'un traitement de type multithérapie incluant le ténofovir et la lamivudine ou l'emtricitabine) (AII) ;
- clairance immunitaire du VHB (avec séroconversion HBe et plus rarement HBs) liée à un traitement anti-VHB ou à une reconstitution immunitaire en rapport avec une multithérapie antirétrovirale ;
- apparition de mutants résistants aux analogues nucléosidiques ou nucléotidiques 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 chez toute personne infectée par le VIH, 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 répllication virale du VHD par biologie moléculaire (charge virale VHD ou ARN 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. Elle doit comprendre les éléments suivants :

- un *examen clinique* à la recherche de signes et de symptômes d'une hépatopathie chronique ;
- un *dosage répété des transaminases* dans le temps, surtout chez les patients Ag HBe négatifs, où 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 niveau 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, d'autre part, d'évaluer la séroconversion HBe sous traitement, qui est un critère d'efficacité relatif. Les patients Ag HBe+ ont plus souvent un niveau élevé d'ADN du VHB indépendamment du taux d'ALAT. Les sujets Ac anti-HBe positifs ont souvent une virémie plus faible, voire nulle 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. Les résultats doivent être exprimés en UI/ml et en log d'UI/ml (1 UI/ml = environ 5 copies/ml ; se référer à la table du fabricant pour une conversion précise). Il faut toujours privilégier l'utilisation d'un même test 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 positifs, de répéter les mesures de charges virales du fait de leur fréquente fluctuation.

Chez les patients ayant un profil sérologique de type anti-HBc isolé, il est utile d'effectuer un dosage d'ADN VHB afin d'éliminer une infection occulte à VHB qui semble plus fréquente chez les patients infectés par le VIH. Devant la présence isolée d'un Ac anti-HBc, une surveillance de l'ADN VHB 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 de l'Ag HBs et/ou d'une charge virale VHB) peut se produire et l'instauration d'un traitement préemptif doit être discutée.

Co-infection VIH-VHB-VHD

Elle est principalement observée chez les sujets contaminés par toxicomanie intraveineuse. La prévalence de l'hépatite chronique delta a été estimée à environ 3 p. 100 des sujets contaminés par le VIH. Le traitement en est l'interféron, dans sa forme pégylée (aujourd'hui hors AMM), et les modalités thérapeutiques restent mal codifiées. La plupart des études recommandent un traitement prolongé de l'infection par le VHD (plusieurs années) par l'interféron avec une surveillance de l'ARN VHD. La possible persistance d'une répllication virale B peut conduire à associer une ou plusieurs molécules actives sur le VHB.

Co-infection VIH-VHB-VHC

Elle est principalement observée chez les sujets contaminés par toxicomanie intraveineuse. La prévalence de la co-infection VHB-VHC chez les patients VIH varie de 0,5 à 50 p. 100 selon les études, reflétant une origine géographique et des modes de contamination différents. En France en 2004, cette co-infection a été observée chez 1,6 p. 100 des patients infectés par le VIH. L'interaction réciproque entre le VHB et le VHC varie dans le temps chez au moins 30 p. 100 des patients. En revanche, les patients ayant une double infection VHB-VHC ont des lésions hépatiques plus sévères et un risque de carcinome hépatocellulaire plus important.

Co-infection VIH-VHB-VHD-VHC

Les triples infections VHB-VHD-VHC sont plus fréquentes chez les sujets contaminés par toxicomanie intraveineuse. Elles ont un pronostic sévère qui justifie la recherche systématique de ces virus chez le patient infecté par le VIH. *Compte tenu de leur pronostic plus sévère, les triples ou quadruples infections doivent être prises en charge en hépatologie.*

Évaluation de l'atteinte hépatique

Devant une élévation des transaminases et en présence d'une charge virale détectable du VHB (> 20 000 UI/ml pour les patients Ag HBe positifs et > 2000 UI/ml pour les patients Ag HBe négatifs), 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 par le VHB.

Une *échographie abdominale* et un *dosage d' α -foetoprotéine* seront réalisés afin 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 traités par interféron ou par les analogues nucléosidiques et est encore plus rare chez les patients co-infectés VIH-VHB. Un objectif plus réaliste est d'obtenir une suppression efficace et durable de l'ADN VHB qui permet de réduire les lésions nécrotico-inflammatoires du foie et de stopper ou de ralentir la progression de la fibrose. Cela permet de prévenir le développement des complications graves que sont la cirrhose, ses complications et le carcinome hépatocellulaire (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 (inflammation modérée à sévère et/ou une fibrose septale \geq F2 ; ou une fibrose portale F1 associée à des signes d'activité importante \geq A2) (AIII). Ces indications sont toutefois à tempérer et à élargir chez les patients co-infectés VIH-VHB quand il est nécessaire de commencer un traitement anti-VIH, 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 et imparfaits car l'éradication virale n'est obtenue avec aucun de ces traitements, dont la durée n'est pas codifiée. Le traitement induit le plus souvent une diminution de la réplication virale et parfois une séroconversion HBe (à l'exception des mutants pré-C), mais aboutit rarement à une séroconversion HBs, seul garant de la guérison. On dispose de l'interféron pégylé, des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques.

Interféron pégylé

Récemment, l'interféron pégylé α 2a a obtenu une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de l'hépatite chronique B. 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 positifs et une réponse combinée (ALAT normale et ADN VHB $<$ 20 000 cp/ml ou 400 cp/ml) chez 36 ou 15 p. 100 des patients Ag HBe négatifs [34-37].

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 par le VHB de génotype A ou B qui sont prédictifs d'une meilleure réponse au traitement [35, 36, 38]. 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.

Lamivudine et emtricitabine

Ce sont deux analogues nucléosidiques actifs sur le VIH et le VHB.

La *lamivudine* (Epivir®) a pour avantage sa simplicité d'utilisation, sa faible toxicité, sa présence dans de nombreuses multithérapies antirétrovirales et sa bonne efficacité sur la réplication du VHB. Son principal inconvénient est d'induire constamment des mutations de

résistance 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 expose à un risque élevé de réactivation virale associé à un rebond clinique et biologique de l'hépatite B, parfois grave [39]. Il est recommandé de ne pas interrompre la lamivudine sans relais par un autre traitement antiviral efficace sur le VHB. L'usage de la lamivudine en monothérapie anti-VHB n'est pas recommandé chez les patients co-infectés. Elle est donc utilisée au sein d'une multithérapie antirétrovirale à la posologie de 300 mg/24 h chez les patients infectés par le VIH [40].

L'*emtricitabine* (Emtriva[®]) (200 mg/j) est également efficace, mais son développement dans l'hépatite B est pour l'instant suspendue en dehors de son association avec le ténofovir. La résistance à la lamivudine est croisée avec celle à l'emtricitabine.

Adéfovir et ténofovir

L'*adéfovir* (Hepsera[®]) est un analogue nucléotidique abandonné dans le traitement du VIH en raison de sa néphrotoxicité aux doses anti-VIH de 60 à 120 mg. Cependant, il est actif sur le VHB et non toxique à la posologie recommandée de 10 mg/j [41, 42]. Chez les patients infectés par le VIH, en relais de la lamivudine ou en association, il est efficace sur la plupart des souches de VHB devenues résistantes à la lamivudine [43, 44]. Toutefois, on constate l'absence de réponse virologique avec l'adéfovir en relais de la lamivudine chez 8 à 15 p. 100 des patients infectés par une souche VHB devenue résistante à la lamivudine [45]. De plus, la baisse de la charge virale VHB avec l'adéfovir semble être plus lente qu'avec le ténofovir chez les patients co-infectés devenus résistants à la lamivudine [46]. Enfin, l'incidence de la résistance à l'adéfovir, qui semblait faible à un an, atteint 15 à 20 p. 100 à 4 ans [47]. En cas d'indication d'un traitement contre le VIH, l'utilisation de l'adéfovir n'est pas indiquée (préférence pour des molécules avec une double activité anti-VHB et anti-VIH). En l'absence d'indication d'un traitement contre le VIH, l'adéfovir peut être une option. Cependant, cela est controversé à cause du risque théorique d'induire des mutations de résistance du VIH, non confirmé pour le moment [48].

Le *ténofovir* (Viread[®]) est un analogue nucléotidique proche de l'adéfovir, utilisé dans le traitement de l'infection par le VIH. La plupart des études évaluant le ténofovir dans l'hépatite chronique B sont des études de cohortes réalisées chez les patients co-infectés par le VIH-VHB. Dans cette population, le ténofovir, le plus souvent utilisé en association avec la lamivudine ou l'emtricitabine, est efficace chez les patients Ag HBe positifs, Ag HBe négatifs, et pour les virus devenus résistants à la lamivudine [49, 50]. Pour ces derniers, le ténofovir semble avoir une efficacité supérieure à l'adéfovir [46]. Le ténofovir semble également avoir une efficacité sur les virus résistants à la lamivudine et ne répondant pas à un traitement par l'adéfovir, même si les études conduites reposent sur un faible nombre de patients [51]. Le traitement par le ténofovir est pour le moment associé à un faible taux de résistance du virus d'hépatite B, mais nous disposons d'un recul insuffisant en termes de suivi de ces patients. Des mutations de résistance ont été recherchées chez les patients ayant une charge virale VHB détectable malgré un traitement par le ténofovir. La mutation rtA194T, en présence des mutations conférant une résistance à la lamivudine, semble être associée à une diminution de susceptibilité au ténofovir in vitro [52]. Il faut souligner qu'une 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 à l'emtricitabine semble être le traitement de choix pour traiter le VHB, notamment sous la forme combinée fixe récemment commercialisée (Truvada[®]). Peu de données existent sur l'utilisation du ténofovir seul. Une étude récente montre une efficacité semblable d'un traitement par ténofovir seul par rapport à l'association de ténofovir et d'emtricitabine. Il s'agit toutefois d'une cohorte ayant inclus un faible nombre de patients. Les résultats de cette étude doivent être confirmés.

Entécavir

L'entécavir (Baraclude®) est un analogue structural de la guanosine nucléoside et vient d'obtenir son autorisation de mise sur le marché aux États-Unis. Chez les patients mono-infectés par le VHB, l'entécavir a montré une efficacité supérieure à la lamivudine dans deux essais cliniques récents chez les patients Ag HBe positifs et Ag HBe négatifs [53, 54]. Cette molécule est bien tolérée. Chez les patients naïfs de lamivudine, l'incidence des mutations de résistance à l'entécavir est très faible, même si nous disposons d'un recul peu important pour le moment. Il existe une résistance croisée entre la lamivudine et l'entécavir, mais la barrière génétique de l'entécavir est plus élevée que la lamivudine, avec nécessité d'accumulation de plusieurs mutations de résistance à la lamivudine pour que le VHB devienne résistant à l'entécavir [55]. L'entécavir n'est pas actif contre le VIH. Chez les patients co-infectés VIH-VHB, il peut être une option intéressante s'il n'existe pas d'indication à débiter un traitement antirétroviral.

De nouveaux antiviraux anti-VHB sont à l'étude parmi lesquels deux analogues nucléosidiques (telbivudine et clévidine) qui sont à des stades moins avancés de développement.

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 sont fondées sur les acquis réalisés chez les patients mono-infectés par le VHB. Les deux paramètres pris en compte pour l'initiation du traitement sont :

- le niveau d'ADN VHB sérique : supérieur à 20 000 UI/ml chez les patients Ag HBe positifs ou supérieur à 2 000 UI/ml chez les patients Ag HBe négatifs ;
- les lésions histologiques hépatiques (\geq A2 et \geq F2).

Le choix thérapeutique repose sur deux éléments :

- l'indication ou non à un traitement antirétroviral. S'il n'y a pas d'indication au traitement anti-VIH, les médicaments qui présentent une double activité anti-VIH et anti-VHB ne devront pas être utilisés (AIII). Cette recommandation diffère de celle émise lors de la conférence de consensus européenne de mars 2005 sur les co-infections VIH-VHB et VIH-VHC. Elle est motivée par l'obtention très prochaine de l'AMM pour des traitements ayant une activité anti-VHB sans activité anti-VIH et notamment l'entécavir ;
- la présence éventuelle d'une cirrhose.

Les figures 11-2 et 11-3 résument la stratégie thérapeutique de l'infection par le VHB chez les patients infectés par le VIH.

Enfin, notons que la durée du traitement anti-VHB est indéterminée. L'arrêt du traitement anti-VHB n'est envisageable que dans de rares cas de séroconversion HBe confirmée chez les patients Ag HBe positifs ou d'exceptionnels cas de séroconversion HBs.

Surveillance du traitement

Chez les patients Ag HBs positifs traités pour leur infection par le 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 la négativation de la charge virale, ainsi que sur la séroconversion HBe. 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 recherche du gène codant la polymérase virale par séquençage de mutations, conférant la résistance aux molécules administrées, peut être réalisée. L'identification de certains résidus mutés sur la polymérase virale peut être une aide à l'adaptation du traitement de seconde intention.

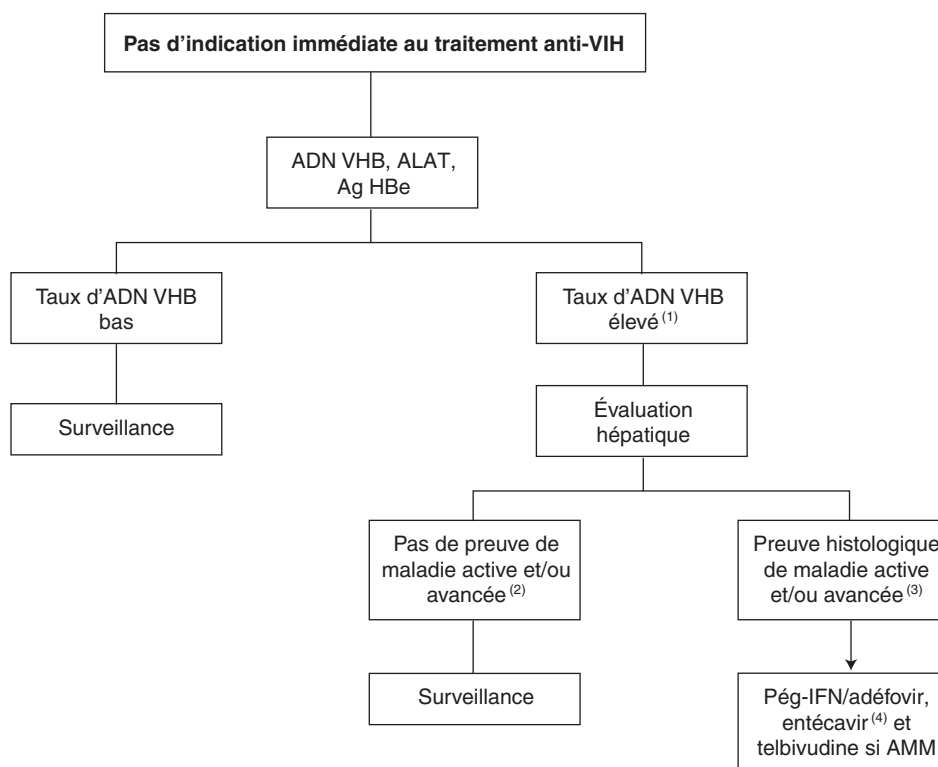


Figure 11-2 Stratégie thérapeutique chez les patients sans indication de traitement anti-VIH. (1) ADN VHB > 20 000 UI/ml pour les patients Ag HBe positifs et > 2 000 UI/ml pour les patients Ag HBe négatifs. (2) METAVIR < A2 et/ou < F2. (3) METAVIR ≥ A2 et/ou ≥ F2. (4) Pas de données pour l'entécavir et la telbivudine chez les sujets co-infectés. Pég-IFN : interféron pégylé ; LAM : lamivudine ; FTC : emtricitabine ; TDF : ténofovir.

VACCINATION

Compte tenu du pronostic péjoratif des infections virales multiples, leur prévention par la vaccination VHB doit être systématique. 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 [56].

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 lymphocytes CD4 sont inférieurs à 500/mm³. 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, 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 et est indiquée en cas de voyage en

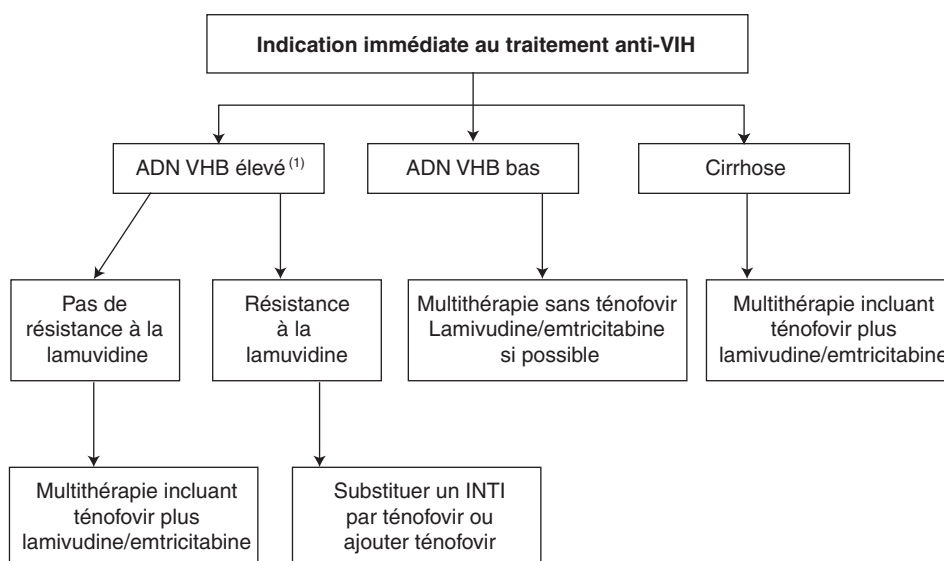


Figure 11-3 Stratégie thérapeutique chez les patients ayant une double indication VIH-VHB. (1) ADN VHB > 20 000 UI/ml pour les patients Ag HBe positifs et > 2 000 UI/ml pour les patients Ag HBe négatifs.

zone d'endémie et chez les personnes homosexuelles ou ayant des pratiques à risque (Alla). La vaccination est alors conseillée après un contrôle des anticorps anti-VHA et si leur recherche est négative. L'efficacité de la vaccination contre le VHA est fonction de l'immunodépression, elle est moins bonne si les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 200/mm³ (voir Chapitre 5).

CAS PARTICULIER DES CO-INFECTIONS CHEZ LES PERSONNES DÉTENUES

Dépistage

Le dépistage fait partie des missions des UCSA. Le dépistage du VIH, des hépatites virales C et B/D doit être proposé lors de l'entrée en prison et parfois renouvelé lors du séjour en regard des pratiques à risque en détention (injections avec du matériel partagé, tatouages, piercing, rapports sexuels non protégés). Le vaccin anti-VHB doit être proposé en l'absence de marqueurs sérologiques.

Bilan de l'infection et traitement

Quand l'état de santé le justifie, une période d'incarcération peut être utilisée par une personne détenue pour initier un traitement, notamment 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 [57]. L'incarcération peut être une opportunité unique pour informer et initier un traitement sans pour autant l'imposer.

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 Chapitre 17), une permission de sortie afin que ces examens soient réalisés dans un service hospitalier.

Prise en charge des effets indésirables

La survenue d'effets indésirables dus aux traitements, notamment ceux de l'hépatite C, est comme à l'extérieur assez fréquente. Ceux-ci doivent être pris en charge. On apportera une attention particulière aux troubles de l'humeur à type d'irritabilité, d'anxiété, 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 (mesures disciplinaires).

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 des obstacles à l'initiation du traitement, notamment si la personne détenue est motivée. Les expérimentations actuelles montrent un bénéfice même pour 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 médico-sociale. L'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'infectiologie dans l'établissement pénitentiaire (AIII).

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.
- Seulement 58 p. 100 des patients co-infectés VIH-VHC ont eu en 2004 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 PBH.
- L'éducation du patient et de son entourage, l'évaluation de son cadre de vie socio-professionnel 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 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 pas obtenue par les traitements actuels et la durée des traitements anti-VHB est longue.

Le groupe d'experts recommande :

- chez tous les patients :
 - de renforcer les messages de prévention pour prévenir les contaminations par le VHC chez les toxicomanes et les homosexuels (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 aux risques persiste (AIIa) ;
 - de vacciner contre l'hépatite B les patients non immunisés (AIIa) et de vacciner contre l'hépatite A les patients co-infectés par le VHC ou le VHB (AIIa) ;
 - de décider de l'indication du traitement dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire (AIII) ;
 - 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 revanche, en cas de discordance entre les tests ou avec l'élastométrie, une biopsie hépatique doit être envisagée (BIIa) ;
 - de traiter une hépatite C chronique par l'association interféron pégylé et ribavirine pendant 48 semaines si l'indication thérapeutique est retenue (AIIa) ;
 - d'adresser à un hépatologue les patients cirrhotiques pour la prise en charge des complications (AIII) et en centre de transplantation avant la première décompensation (AIIb) ;
- chez le patient co-infecté par le VHC :
 - de ne pas restreindre les prescriptions thérapeutiques 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 proscrire la didanosine et de déconseiller l'utilisation de la zidovudine et de la stavudine, en cas de traitement antirétroviral concomitant au traitement anti-VHC (AIIa) ;
 - de maintenir par tous les moyens le traitement par interféron pégylé et ribavirine (doses et durée) ; en particulier, d'avoir recours à un traitement par facteurs de croissance en cas de neutropénie ($< 600/\text{mm}^3$) (AIII) et/ou d'anémie sévère ($< 10,5 \text{ g/dl}$) (AIIa) ;
 - d'évaluer la charge virale précoce du VHC à 4 et 12 semaines de traitement et d'arrêter la thérapeutique en l'absence d'une baisse significative ($> 2 \text{ log}$) de la virémie à 12 semaines chez les patients ayant une fibrose minime ou modérée (AIIa). Un traitement antifibrosant par interféron pégylé peut être proposé chez les patients non-répondeurs ayant une fibrose sévère, mais dans le cadre d'essais cliniques (AIII) ;
 - de reconsidérer les possibilités de traitement 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 (AIII) ;
 - de ne pas utiliser les médicaments qui présentent une double activité anti-VIH et anti-VHB (lamivudine, emtricitabine, ténofovir) s'il y a une indication de débiter un traitement anti-VHB sans indication au traitement anti-VIH (AIII) ;

- 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 ou de l'emtricitabine 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 antiVHB (AIIa).

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. *Bull Épidemiol Hebd*, 2005, *23* : 109-112.
3. 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* : S28-S34.
4. SALMON-CERON D, LEWDEN 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.
5. POL S, ZYLBERBERG H. [Interactions between the human immunodeficiency virus and hepatitis C virus]. *Rev Méd Interne*, 1998, *19* : 885-891.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. SULKOWSKI MS, MOORE RD, MEHTA SH et al. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA*, 2002, *288* : 199-206.
10. 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.
11. AMIN J, KAYE M, SKIDMORE S et al. HIV and hepatitis C coinfection within the CAESAR study. *HIV Med*, 2004, *5* : 174-179.
12. 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.
13. 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.
14. FORNS X, COSTA J. HCV virological assessment. *J Hepatol*, 2006, *44* : S35-S39.
15. LEFRERE JJ, ROUDOT-THORAVAL 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.
16. 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.

17. KELLEHER TB, AFDHAL N. Assessment of liver fibrosis in co-infected patients. *J Hepatol*, 2006, *44* : S126-S131.
18. 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.
19. KELLEHER TB, MEHTA SH, BHASKAR R et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers : the SHASTA index. *J Hepatol*, 2005, *43* : 78-84.
20. DE LEDINGHEN V, DOUVIN C, KETTANEH A et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006, *41* : 175-179.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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* : 451-459.
26. TORRIANI FJ, RODRIGUEZ-TORRES M, ROCKSTROH JK 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.
27. 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.
28. SORIANO V, BARREIRO P, NUNEZ M. Management of chronic hepatitis B and C in HIV-coinfected patients. *J Antimicrob Chemother* 2006, in press.
29. NUNEZ M, SORIANO V. Management of patients co-infected with hepatitis B virus and HIV. *Lancet Infect Dis*, 2005, *5* : 374-382.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. CHÈNE G, RICHARD V, MORLAT P et al. Rapid progression of HIV infection in HBeAg positive patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1998, *19* : 198-200.
34. COOKSLEY WG, PIRATVISUTH T, LEE SD et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa) : an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*, 2003, *10* : 298-305.
35. 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.
36. JANSSEN HL, VAN ZONNEVELD M, SENTURK H et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B : a randomised trial. *Lancet*, 2005, *365* : 123-129.
37. MARCELLIN P, LAU GK, BONINO F et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2004, *351* : 1206-1217.
38. ALBERTI A, VARIO A, FERRARI A, PISTIS R. Review article : chronic hepatitis C - natural history and cofactors. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, *22* (Suppl. 2) : 74-78.
39. 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.
40. 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.
41. MARCELLIN P, CHANG TT, LIM SG et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2003, *348* : 808-816.
42. HADZIYANNIS SJ, TASSOPOULOS NC, HEATHCOTE EJ et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2003, *348* : 800-807.

43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. LOCARNINI S. Molecular virology and the development of resistant mutants : implications for therapy. *Semin Liver Dis*, 2005, *25* : 9-19.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. SCHILDGEN O, SCHEWE CK et al. Successful therapy of hepatitis B with tenofovir in HIV infected patients failing previous adefovir and lamivudine treatment. *AIDS*, 2004, *18* : 2325-2327.
52. 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.
53. CHANG TT, GISH RG, DE MAN R et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2006, *354* : 1001-1010.
54. LAI CL, SHOUVAL D, LOK AS et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 2006, *354* : 1011-1020.
55. TENNEY DJ, LEVINE SM, ROSE RE et al. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to Lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, *48* : 3498-3507.
56. 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. *Gastroenterol Clin Biol*, 2006, *30* : 189-195.
57. REMY AJ, PICARD H, GAZEILLES 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. MÉTHODES NON INVASIVES D'ÉVALUATION DE LA FIBROSE CHEZ LES PATIENTS CO-INFECTÉS VIH-VHC

Auteurs (tests)	Variables utilisées	Critères de fibrose	Indice
Myers et al., 2003 (Fibrotest)	Âge, sexe, bilirubine T, α_2 -macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A ₁ , γ -GT	F \geq 2 (METAVIR)	AUROC : 0,85 Score < 0,2 ; F < 2 ; PD 93 p. 100 Score > 0,6 ; F \geq 2 ; PD 86 p. 100 PD globale : 89 p. 100
Sterling et al., 2005 (Fib-4)	Âge \times ASAT (UI/l) / plaquettes ($10^9/l$) \times ALAT (UI/l) ^{1/2}	Ishak > 4	AUROC : 0,76 Score < 1,45 ; I < 4 ; PD 90 p. 100 Score > 3,25 ; I \geq 4 ; PD 86 p. 100 38 p. 100 non classé
Kelleher et al., 2005 (SHASTA)	$-3,84 + 1,7 \times (1 \text{ si hyaluronate} = 41 - 85 \text{ ng/ml ou sinon } 0) + 3,28 \times (1 \text{ si hyaluronate} > 85 \text{ ng/ml ou sinon } 0) + 1,58 \times (1 \text{ si albumine} < 35 \text{ g/l ou sinon } 0) + 1,78 \times (1 \text{ si ASAT} > 60 \text{ UI/l ou sinon } 0)$	Ishak > 3	AUROC : 0,87 Score < 0,3 ; I < 3 PD 94 p. 100 Score > 0,8 ; I \geq 3 PD 100 p. 100 58 p. 100 non classé

PD : performance diagnostique

ANNEXE 2. EFFETS INDÉSIRABLES DE L'INTERFÉRON PÉGYLÉ ET DE LA RIBAVIRINE ET MODALITÉS DE PRISE 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, dolasétron, 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 et 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'inter-

féron. 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 CD4 d'environ 100/mm³ est très fréquente, devant faire considérer une prophylaxie des infections opportunistes au-dessous de 200/mm³. En cas de neutropénie sévère (600/mm³), 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 (*voir* encadré, p. 196) ;

- des troubles cutanés à type de prurit, de rash, qui sont prévenus ou améliorés par les antihistaminiques ou l'hydroxyzine (AIII).