

6

Co-infections par les virus des hépatites

Introduction

Près de 30 % des patients infectés par le VIH sont chroniquement co-infectés par un ou des virus des hépatites, que ce soit le virus de l'hépatite C (VHC), et/ou le virus de l'hépatite B, éventuellement associé au virus Delta (VHB/VHD). L'impact de ces co-infections, en termes de morbidité et de mortalité, est toujours aussi lourd, avec la difficulté supplémentaire d'intégrer dans une stratégie thérapeutique globale les traitements des hépatites et les antirétroviraux, tout en tenant compte des comorbidités associées. Cette complexité s'est accrue du fait du développement et de la mise à disposition de nouvelles thérapeutiques, notamment pour le traitement de l'hépatite C, qui nécessitent une actualisation régulière. De fait, de nouvelles conduites à tenir ont été établies et sont largement reprises dans les présentes recommandations, en particulier celles discutées lors du récent «Workshop sur la prise en charge des patients infectés VIH-VHC» en novembre 2012.

Dans tous les cas, une prise en charge pluridisciplinaire (médecin spécialiste du VIH, hépatologue, alcoologue, addictologue, psychiatre, réseaux de soins ville-hôpital, associations de patients...) est indispensable pour pouvoir prendre en charge de manière optimale ces patients co-infectés, tout en préservant leur qualité de vie.

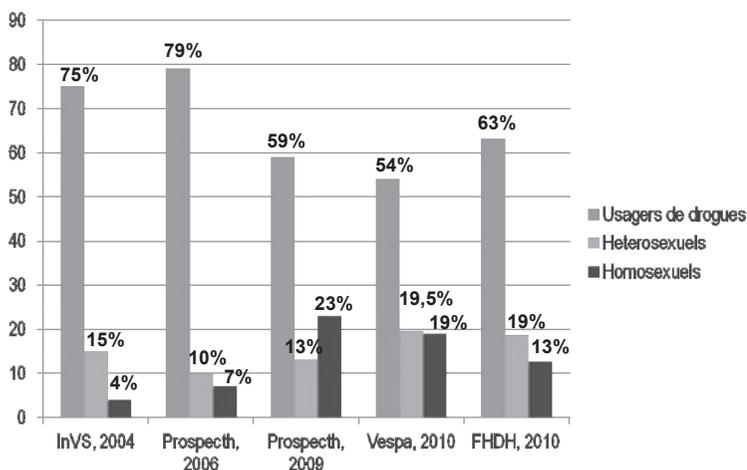
Co-infection VIH-VHC

Épidémiologie

La séroprévalence de l'infection par le VHC chez les patients infectés par le VIH en France a diminué durant les 20 dernières années et se situe actuellement entre 16,5 et 19 % (données issues de la base FHDH 2010, de l'enquête VESPA 2011 et de la cohorte HEPAVIH 2011). Les usagers de drogues représentent 54 à 63 % des personnes co-infectées VIH-VHC (contre plus de 75 % avant 2006), et les homosexuels masculins 13 à 23 % (contre moins de 7 % avant 2006) (cf. figure 1). Cette évolution est pour partie liée à la survenue d'hépatites C transmises par voie sexuelle chez des homosexuels masculins, observées depuis le début des années 2000 [1], et aussi de nouvelles pratiques d'injections en contexte sexuel, à haut risque, appelées «SLAM» et rapportées chez les homosexuels masculins.

On observe que le pourcentage de patients co-infectés VIH-VHC, usagers de drogues et virémiques pour le VHC suivis dans les cohortes, a légèrement diminué entre 2004 et 2009-2010, de 77 % (enquête InVS 2004) à 63-73 % (études Prospecth 2009, cohorte DMI2 2010, Vespa 2011). Si les virus VHC de génotype 1 restent prédominants et stables (58 %), les VHC de génotype 4 (majoritaires en France chez les homosexuels masculins) sont de plus en plus fréquents (de 11 % en 2000 à près de 20 % dans l'étude Prospecth 2009 [2] et dans la cohorte HEPAVIH en 2012, alors que les VHC de génotype 3 (20 %) et 2 (4 %) sont en diminution, pour partie du fait de l'impact des traitements anti-VHC prescrits ces dernières années.

Figure 1. Évolution de la prévalence de la co-infection VIH-VHC dans différentes études françaises (Sources : InVS, Étude Prospecth, Enquête VESPA, Base de données de la FHDH)



Les personnes co-infectées VIH-VHC actuellement suivies en France ont une prise en charge de leur infection par le VIH voisine de celles des personnes mono-infectées VIH. La plupart d'entre elles (91-95 %) sont sous traitement antirétroviral, avec une charge virale VIH indétectable pour 82-85 % et un taux de CD4 > 350/μl pour 73-79 % (Prospecth 2009, cohorte DMI2 2010, HEPAVIH 2011).

Histoire naturelle

Influence de l'infection par le VIH sur l'histoire naturelle de l'infection par le VHC

Chez les patients co-infectés, l'infection par le VIH s'accompagne d'une charge virale (CV) VHC plus élevée que dans les cas de mono-infection VHC (entre 0,5 et 1 log₁₀ UI/ml de plus) ; cela a des implications en termes de transmission et de cinétique de négativation de la CV VHC sous traitement anti-VHC. Les personnes co-infectées VIH-VHC ont souvent une fibrose hépatique sévère (43 % ont un stade de fibrose F3-F4 dans la cohorte HEPAVIH), du fait d'une progression initialement plus rapide de la fibrose hépatique, non linéaire dans le temps, avec un risque de cirrhose 2 à 5 fois plus important, et ce dans un délai d'apparition plus court que chez les patients mono-infectés.

Cette gravité particulière de la fibrose hépatique était, au début de l'épidémie, essentiellement liée à l'infection par le VIH et à l'immunodépression induite par cette infection. Par la suite, les multithérapies antirétrovirales ont eu un impact globalement positif sur la fibrose hépatique, du fait de la restauration immunitaire et du contrôle de la réplication virale VIH qu'elles induisent, et du fait d'une moindre hépatotoxicité des antirétroviraux récents.

Il existe cependant toujours un surrisque d'aggravation hépatique, lié à l'inflammation chronique et à l'immuno-activation résiduelles, dont le niveau reste supérieur à celui de patients mono-infectés par le VHC [3]. À ceci s'ajoute l'association fréquente à d'autres comorbidités à retentissement hépatique (co-infections VIH-VHC-VHB, syndrome métabolique, alcool, toxiques...) [4], voire la toxicité hépatique potentielle de certains antirétroviraux et/ou plus rarement l'impact des syndromes de restauration immunitaire.

Les conséquences en termes de morbidité et de mortalité sont importantes. La mortalité hépatique liée à l'infection par le VHC est bien la première cause de décès des patients co-infectés VIH-VHC inclus dans la cohorte HEPAVIH (43 % de l'ensemble des causes). La proportion des carcinomes hépatocellulaires (CHC) a progressivement augmenté en 15 ans et représente aujourd'hui 30 à 40 % des décès liés au foie. Ces tumeurs surviennent chez des patients jeunes, bien contrôlés sur un plan immunovirologique pour le VIH, mais sont souvent diagnostiquées à un stade plus avancé que dans la mono-infection VHC [5].

Pour les patients atteints de cirrhose décompensée, la survie ne dépasse pas 60 % à 4 ans (cohorte HEPAVIH) et le seul recours est la transplantation hépatique ; cependant, ses résultats sont moins bons qu'en cas de mono-infection VHC, notamment du fait d'un recours souvent trop tardif au centre de transplantation.

Le risque de survenue d'un événement hépatique reste cependant corrélé au stade initial de fibrose [6], avec une incidence de 3 à 10/1 000 patients-années pour les patients FO-F1, contre plus de 40/1 000 patients par année pour les patients cirrhotiques [7].

Influence du VHC sur l'histoire naturelle du VIH

Il ne semble pas y avoir de retentissement de l'infection par le VHC sur l'évolution immunovirologique de l'infection par le VIH, qu'elle soit traitée ou non. Par contre, l'infection par le VHC augmente le risque d'infection bactérienne, virale et fongique chez les PVVIH, notamment en cas de cirrhose [8]. Le VHC (comme le VIH lui-même ou le cytomégalo-virus) serait aussi directement impliqué dans le maintien d'une activation immunitaire [9], laquelle serait plus marquée chez les patients co-infectés VIH-VHC comparativement aux patients mono-infectés VIH ou mono-infectés VHC, et qui régresserait en cas d'éradication du VHC après traitement.

Diagnostic et bilan de l'hépatite chronique C

Diagnostic sérologique et virologique

Toute PVVIH doit être dépistée pour le VHC avec un test ELISA de dernière génération. Il faut reconstruire le statut sérologique des patients évalués en 1990-1991 par les tests ELISA de première génération. De plus, il faut maintenir une surveillance sérologique régulière, au moins annuelle, chez les sujets négatifs dont l'exposition au risque persiste (en particulier les homosexuels masculins, les usagers de drogue intraveineux, les détenus).

En cas de sérologie de l'hépatite C positive confirmée, seule la présence d'une virémie VHC témoigne d'une réplication virale et doit conduire à une évaluation de l'atteinte hépatique. L'utilisation des techniques de PCR en temps réel pour le suivi de la charge virale VHC au cours du traitement de l'hépatite C est recommandée car ces techniques ont une très bonne sensibilité (12-15 UI/ml). Les résultats actuels sont exprimés en UI/mL et non en copies/mL. Il est recommandé d'effectuer le suivi au long cours par une même technique pour suivre l'efficacité des traitements, en raison de différences de quantification entre les techniques commerciales.

La détermination du génotype du VHC avec détermination du sous-type viral (en particulier le sous-type 1a ou 1b) se fait en pratique courante par des techniques d'amplification par RT-PCR de différentes régions du génome viral (capside ou NS5B), puis de leur séquençage. En cas de résultat ancien d'un génotypage obtenu à partir d'une amplification provenant de la région 5' non codante, il est recommandé de prescrire un nouveau génotypage à partir des régions NS5B ou d'autres régions codantes du virus.

Bilan de l'hépatite chronique C

La première évaluation comporte au minimum :

Tableau 1. Bilan initial de l'hépatite chronique C chez le patient infecté par le VIH

Interrogatoire notamment ciblé sur	<ul style="list-style-type: none"> – l'ancienneté présumée de contamination du VHC – la quantification de la consommation journalière d'alcool et de tabac – la quantification de la consommation journalière de cannabis – les prises médicamenteuses
Examen physique complet à la recherche notamment	<ul style="list-style-type: none"> – de signes de cirrhose et/ou d'hypertension portale et/ou d'insuffisance hépatocellulaire – d'un syndrome métabolique associé (IMC, HTA, périmètre abdominal) – de manifestations extra-hépatiques de cryoglobulinémie

Bilan biologique	<ul style="list-style-type: none"> - ASAT, ALAT, gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée, albuminémie (un taux de transaminases normal n'exclut pas l'existence de lésions hépatiques, parfois sévères) - numération formule sanguine, plaquettes taux de prothrombine (+ facteur V si traitement par anti-vitamine K ou diminution du TP) - Ag HBs, anticorps anti-HBc, anticorps anti-HBs (notamment pour vacciner si absence de marqueur sérologique et de protection) - IgG anti-VHA (pour vacciner en l'absence de protection) - alpha-fœtoprotéine (si fibrose F3/F4) - bilan lipidique, glycémie, HbA1c, coefficient de saturation, test de HOMA (insulinémie et glycémie à jeun)
Examens complémentaires non biologiques	<ul style="list-style-type: none"> - échographie abdominale - si suspicion de cirrhose, endoscopie digestive haute (recherche de varices œsophagiennes) (cf. paragraphe « Cirrhose »).
Évaluation de l'atteinte hépatique	<ul style="list-style-type: none"> - par méthodes non invasives, ou si besoin par ponction biopsie hépatique (PBH)

L'évaluation de l'atteinte hépatique (fibrose, activité) :

- doit se faire par des méthodes non invasives, et si besoin par ponction biopsie hépatique (PBH) ;
- doit permettre :
 - d'aider à la décision d'initiation d'un traitement anti-VHC dans certaines situations (par la mise en évidence ou non d'une fibrose significative $F_{\geq 2}$),
 - d'aider au diagnostic de cirrhose ($F=4$) et à la mise en place des mesures de dépistage et de prévention des complications associées.

Les méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose

L'élastométrie ultrasonore impulsionnelle (Fibroscan®) est une technique non invasive qui permet de mesurer de manière objective et quantitative la dureté du foie, elle-même corrélée au degré de fibrose hépatique. Plusieurs études montrent une performance diagnostique entre 80 et 97 % pour la détermination des différents degrés de fibrose (cf. tableau 2). Cette méthode, validée chez les patients co-infectés, permet aussi de suivre la progression de la maladie hépatique [10-12]. Les limites techniques de cet examen sont résumées dans le tableau 3.

Plusieurs scores biochimiques directs ou indirects de fibrose ont été étudiés chez les patients co-infectés. Trois scores (le Fibromètre®, l'Hépascore et le Fibrotest®) ont une performance diagnostique supérieure [13]. Des déviations fortes d'un seul marqueur (hyperbilirubinémie constitutionnelle ou médicamenteuse liée à l'atazanavir, hémolyse quelle qu'en soit la cause, syndrome inflammatoire) peuvent conduire à une mauvaise interprétation du test biochimique (cf. tableau 3). De plus, ces scores n'ont aucune valeur en cas d'hépatite aiguë, de cytolysse médicamenteuse importante ou d'augmentation importante des gamma-GT liée aux traitements.

La ponction biopsie hépatique (PBH)

La PBH peut être réalisée au cours d'une brève hospitalisation, ou en hôpital de jour dans certaines conditions (voie transpariétale, absence de complication immédiate, résidence à moins de 30 min d'un centre hospitalier, retour à domicile accompagné, présence d'un tiers à domicile, bonne compréhension du patient des complications possibles). Elle sera 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 ou d'ascite. Une prémédication appropriée, voire une anesthésie générale rapide, augmente beaucoup le confort du geste et son acceptation par le patient.

La réalisation d'une PBH est associée à des complications chez 1 à 5 % des patients, et à une mortalité variant entre 1/1 000 à 1/10 000. Les limites de la PBH sont illustrées dans le tableau 3. 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 Métavir composé de 4 grades d'activité (A0 à A3) et de 5 stades de fibrose (F0 à F4).

La PBH permet aussi le diagnostic d'autres lésions :

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

Tableau 2. Tests non invasifs chez les patients co-infectés VIH-VHC : valeurs seuils et valeurs prédictives positives et négatives [13-15]

Test	Fibrose (Metavir)	Seuil utilisé	VPP	VPN	AUROC [95 % CI]
FibroTest®	≥ F2	0,49	83 %	35 %	0.64 [0.58; 0.70]
	F4	0,75	32 %	97 %	0.81 [0.76; 0.85]
FibroMètre®	≥ F2	0,50	80 %	41 %	0.70 [0.64; 0.76]
	F4	–	–	–	0.84 [0.78; 0.88]
Hépascore	≥ F2	0,50	82 %	39 %	0.69 [0.63; 0.74]
	F4	0,84	18 %	98 %	0.83 [0.78; 0.88]
FibroScan® (élastométrie impulsionnelle hépatique)	≥ F2	7,0 kPa	70 %	81 %	0.93 [0.85-1.00]
	F4	14,5 kPa	88 %	96 %	0.97 [0.94; 1.00]

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative.

Tableau 3. Facteurs limitant l'interprétation des méthodes d'évaluation de la fibrose.

Méthode d'évaluation	Facteurs limitant l'interprétation
Fibroscan®	IMC > 28 kg/m ² (sauf si utilisation d'une sonde XL) ou < 19 kg/m ² Sur les résultats, IQR/MDH > 0,3, témoin d'une variabilité excessive Hépatite aiguë Grossesse
Fibrotest®* Fibromètre® Hépascore	Laboratoire n'utilisant pas des méthodes de dosage standardisées avec les laboratoires de référence des tests Syndrome ou maladie inflammatoire Sepsis Hémolyse, maladie de Gilbert, atazanavir, indinavir Cholestase extra-hépatique, hépatite médicamenteuse Hépatite aiguë
PBH	Taille biopsie < 15 mm Nombre espaces portes < 10

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

En pratique

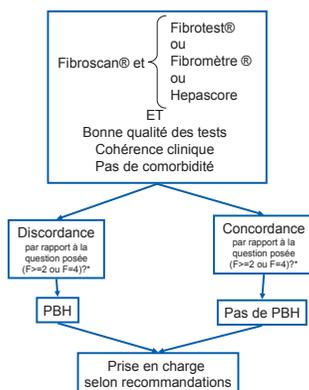
- l'évaluation de la fibrose en première intention reposera sur un Fibroscan® et sur un score biologique (Fibrotest® ou Fibromètre® ou Hépascore) (cf. figure 2) ;
- en cas de concordance (c'est-à-dire lorsque l'écart des deux estimations de la fibrose est inférieur ou égal à 1), la PBH est inutile. Il est cependant recommandé de s'assurer de la qualité de la réalisation des tests non invasifs (y compris pour le Fibroscan® [16]), et de leur cohérence avec la clinique ;
- en revanche, une PBH doit être envisagée :

- * s'il existe une discordance entre le test biochimique et l'élastométrie,
- * si les tests non invasifs sont ininterprétables,
- * et/ou s'il existe un doute sur une comorbidité hépatique associée (NASH, maladie de surcharge, hépatite auto-immune) ; dans ce dernier cas, le bilan comprendra aussi :
 - . la recherche d'anticorps antinucléaires, antimuscle lisse, anti-LKM, antimitochondrie,
 - . le coefficient de saturation de la transferrine, la cuprémie, la céruloplasmine, la cuprurie et l'alpha-1 antitrypsine, s'ils n'ont jamais été réalisés auparavant, particulièrement chez un sujet jeune,

. pour le diagnostic de cirrhose, le Fibroscan® seul suffit si la valeur mesurée est supérieure à 14,5 kPa (valeur prédictive positive proche de 90 %).

Le Fibroscan®, le Fibrotest® et le Fibromètre® sont remboursés dans le cadre de la prise en charge de l'hépatite chronique, à raison d'un test par an et par patient (avec une part qui reste parfois à la charge du patient pour le Fibrotest®). Le Fibroscan® est aussi remboursé chez les patients co-infectés VIH-VHC.

Figure 2. Évaluation de la fibrose hépatique des patients co-infectés VIH-VHC



* La concordance s'évalue en fonction de la question posée : il est admis en règle générale que les tests sont concordants lorsque l'écart des deux estimations de la fibrose est inférieur ou égal à un.

Bilan préthérapeutique

En complément du bilan du retentissement hépatique, le bilan préthérapeutique comportera :

- la charge virale VHC ;
- le génotypage et le sous-typage du VHC ; à reconstruire si précédemment obtenu à partir d'une amplification provenant de la région 5' non codante, par la réalisation d'un nouveau génotypage dans les régions NS5B ou d'autres régions codantes du virus ;
- l'étude du polymorphisme de l'IL28B (rs12979860) chez les patients ayant un virus de génotype 1 ou 4, naïfs de traitement anti-VHC, qui permet d'estimer la probabilité de réponse au traitement par bithérapie (PegIFN, ribavirine) [17] et possiblement par trithérapie ;
- la clairance de la créatinine (MDRD), la protéinurie, la créatininurie, la microalbuminurie ;
- un bilan thyroïdien avec une TSH et la recherche d'auto-anticorps anti-TPO, antithyroglobuline, antinucléaires, antimuscle lisse, anti-LKM, antimitocondrie ;
- l'évaluation de l'état psychologique du patient, avec avis spécialisé si besoin (syndrome dépressif actuel ou ancien et/ou psychose) ;
- un bilan cardiovasculaire comportant au minimum un ECG et en cas de facteur de risque ou d'âge > 50 ans, un avis spécialisé à la recherche d'une atteinte coronarienne ou du muscle cardiaque.

Manifestations extra-hépatiques du VHC chez les patients co-infectés VIH-VHC

Vascularites

Les manifestations cliniques de vascularite cryoglobulinémique représentent la plus sévère des atteintes extra-hépatiques, avec des lésions cutanées à type de purpura et/ou d'ulcères récidivants, des arthralgies, une neuropathie périphérique distale, sensitive ou sensitivomotrice, et une glomérulonéphrite membranoproliférative. La cryoglobulinémie est mixte de type II. Si le traitement antirétroviral n'a pas d'efficacité, un traitement anti-VHC efficace, avec une réponse virologique soutenue, permet une réponse clinique complète de la vascularite.

En pratique, devant l'existence de manifestations cliniques extra-hépatiques du VHC, il convient de rechercher une cryoglobulinémie (dans les conditions adéquates de prélèvements) et de doser le complément (CH50, C3, C4), les anticorps antinucléaires et anti-cardiolipine. En dehors de ce contexte, aucun de ces examens n'est nécessaire. Devant l'existence d'une vascularite symptomatique, le traitement de l'hépatite virale C est nécessaire, quel que soit le stade de fibrose. En fonction de la sévérité des manifestations de la vascularite, il est parfois nécessaire d'associer d'autres traitements immunomodulateurs, notamment du Rituximab [18].

Autres manifestations extra-hépatiques du VHC

Même si leur prévalence n'a été que peu évaluée chez les personnes co-infectées VIH-VHC, la porphyrie cutanée tardive et le lichen plan sont plus fréquemment observés au cours de l'hépatite chronique C. Un lien a également été établi entre hépatite chronique C et lymphome malin non hodgkinien, diabète, sialadénite et thyroïdite auto-immune notamment, mais avec peu de données spécifiques dans la co-infection VIH.

Autres comorbidités extra-hépatiques

La co-infection VHC est un facteur de risque de nombreuses comorbidités extra-hépatiques (notamment neurologiques, rénales...) chez les PVVIH, et justifie une vigilance, un dépistage et un suivi tels que recommandés dans le chapitre « Suivi ».

Traitement antirétroviral et hépatite chronique C

Le choix d'un traitement antirétroviral chez un patient co-infecté VIH-VHC répond aussi, en plus des impératifs habituels, à des considérations spécifiques prenant en compte l'histoire naturelle de l'infection VHC et les différentes stratégies de son traitement.

Impact des traitements antirétroviraux sur l'hépatite virale C

Aucune molécule ou classe antirétrovirale n'a démontré avoir un effet spécifique sur la réplication du VHC et sur l'évolution naturelle de l'hépatite chronique C. Les cellules étoilées du foie (impliquées dans la fibrogénèse) étant stimulées par la gp120 du VIH *via* les CCR5 qu'elles expriment, l'apport de molécules anti-CCR5 pour ralentir la progression de la fibrose est actuellement en cours d'évaluation, sans bénéfice histologique clairement établi pour l'instant.

L'instauration d'une multithérapie antirétrovirale efficace a le plus souvent un effet bénéfique sur l'évolution histologique de l'hépatite C, avec une moindre progression de la fibrose hépatique, et un bénéfice clinique avec une réduction de la morbidité et de la mortalité d'origine hépatique.

Impact de l'hépatite chronique C sur les traitements antirétroviraux

Parmi les différentes classes d'antirétroviraux :

- les INNTI et les IP sont essentiellement métabolisés par le foie *via* les cytochromes P450 (CYP450) ; à l'inverse, les INTI ne sont pas métabolisés par le foie, à l'exception de l'abacavir qui est métabolisé par l'alcool deshydrogénase (ADH) au niveau hépatique (important en cas de consommation excessive d'alcool). Les INNTI et les IP peuvent voir leurs propriétés pharmacologiques significativement modifiées en cas de cirrhose ;
- l'enfuvirtide n'est pas métabolisé par voie hépatique ;
- le maraviroc est un substrat du cytochrome P450 CYP3A4 (CYP3A4) ;
- le raltegravir est métabolisé par glucuroconjugaison hépatique *via* l'UGT1-A1 (évitant ainsi la voie des CYP450).

Le critère premier de choix des antirétroviraux doit rester l'efficacité antirétrovirale, et non le risque hépatotoxique éventuel, même si celui-ci doit être pris en compte. Les adaptations posologiques chez les patients cirrhotiques ne sont en effet que rarement définies dans les RCP de ces antirétroviraux, et les contre-indications peuvent être liées à un risque accru d'hépatotoxicité, mais aussi à une insuffisance de données, en particulier pour les médicaments les plus récents.

Le recours à un suivi thérapeutique pharmacologique et enzymatique hépatique doit être la règle (particulièrement chez les patients cirrhotiques et/ou en cas d'utilisation de molécules à métabolisme hépatique), même s'il n'y a pas toujours une corrélation stricte entre concentrations plasmatiques et risque d'hépatotoxicité.

Toxicité hépatique des traitements antirétroviraux

Une hépatotoxicité du traitement antirétroviral survient chez 2 à 20 % des patients co-infectés en fonction des études, soit un risque plus élevé que chez les patients mono-infectés VIH.

L'hépatotoxicité peut être liée :

- à des modifications pharmacologiques, notamment en cas de cirrhose (toxicité intrinsèque dose dépendante) ;
- à un mécanisme immuno-allergique en particulier avec les INNTI (surtout de première génération) et l'abacavir ;
- à une hyperplasie nodulaire régénérative (avec la didanosine) ou un déficit en protéine S ;
- à une stéatohépatite avec syndrome métabolique (en particulier avec les IP) et/ou à une cytopathie mitochondriale (avec certains INTI) (cf. chapitre « Suivi de l'adulte ») ;
- à une restauration immunitaire, avec tous les traitements antirétroviraux, *a fortiori* en cas d'immunodépression préthérapeutique avancée.

Le risque d'hépatotoxicité varie selon les classes d'antirétroviraux. Le risque est plus marqué avec les INNTI de première génération et les IP qu'avec les INTI, les INI ou les anti-CCR5. L'utilisation d'un IP/r ne semble pas augmenter le risque d'hépatotoxicité par rapport à l'IP seul. Le risque semble faible avec le raltégravir et avec l'enfuvirtide, et ne semble pas non plus majoré avec le maraviroc.

Ce risque peut également varier au sein d'une même classe d'antirétroviraux. Ainsi parmi les IP, il est plus élevé avec le tipranavir/r, devant faire considérer avec prudence l'utilisation de cette molécule chez les patients co-infectés VIH-VHC.

Interactions entre traitements antirétroviraux et traitement de l'hépatite C

Interactions avec la bithérapie par interféron pégylé et ribavirine :

- les associations ribavirine-didanosine et ribavirine-stavudine sont contre-indiquées du fait du risque majeur de pancréatite aiguë et/ou d'acidose lactique liée à une cytopathie mitochondriale ;
- un traitement par zidovudine majore le risque d'anémie sous interféron-ribavirine, du fait de sa myélotoxicité. La surveillance de l'hémogramme doit être renforcée si la zidovudine ne peut être remplacée ;
- l'abacavir n'influence pas la probabilité de réponse à la bithérapie standard ni la pharmacocinétique de la ribavirine et peut donc être utilisé ;
- l'utilisation de lamivudine, d'emtricitabine et/ou de ténofovir est possible ;
- l'utilisation de l'efavirenz est possible, en étant vigilant quant au risque de d'effets indésirables neuropsychiques cumulatifs avec l'interféron et l'efavirenz.

Interactions avec les inhibiteurs de protéase VHC actuellement disponibles (bocéprévir, télaprévir)

Principes généraux

Les études d'interactions pharmacocinétiques conduites entre antirétroviraux et inhibiteurs de la protéase (IP) du VHC chez des volontaires sains présentent des résultats complexes, inattendus et multidirectionnels.

Dans les situations difficiles où il existe des interactions multiples, ou en cas d'utilisation indispensable d'antirétroviraux ou d'autres médicaments ayant de fortes interactions avec les IP du VHC, le dosage pharmacologique des différentes molécules (antirétroviraux et IP du VHC) peut être utile. Les résultats de ces dosages, discutés en staff multidisciplinaire avec des pharmaciens, pourraient permettre de pouvoir traiter par trithérapie anti-VHC des patients co-infectés pour lesquels il n'est pas possible d'effectuer une optimisation de traitement anti-VIH.

Interactions avec le bocéprévir (cf. annexe « Interactions » en fin d'ouvrage)

Le métabolisme du bocéprévir est particulièrement complexe, car la molécule est substrat de l'aldo-ceto-réductase, substrat et inhibiteur du CYP450 3A, également substrat et inhibiteur des P-glycoprotéines membranaires.

Interactions du bocéprévir avec les IP du VIH :

- atazanavir/r : il ne doit s'envisager qu'avec une surveillance pharmacologique rapprochée, et toujours sous la forme boostée par 100 mg de ritonavir ;
- darunavir/r : il doit être évité. En l'absence d'alternative, son utilisation peut être envisagée avec des doses majorées, en deux prises quotidiennes (car les C_{\min} de darunavir baissent de 59 % et il existerait en monoprise un risque d'échappement thérapeutique et d'émergence de résistance du VIH); cette utilisation doit être planifiée en concertation avec un pharmacologue et encadrée de façon stricte par des dosages pharmacologiques et des adaptations rapides de doses des deux médicaments ;
- lopinavir/r : il ne doit pas être utilisé, les expositions à la fois au lopinavir, au ritonavir et au bocéprévir étant significativement diminuées ;
- les autres IP du VIH ne doivent pas être utilisés dans l'attente d'études spécifiques menées avec les firmes.

Interactions avec les INNTI :

- efavirenz : les C_{\min} du bocéprévir diminuent de 40 % ce qui pourrait être significatif et entraîner une perte de son efficacité; les C_{\max} de l'efavirenz augmentent de 20 %, ce qui pourrait entraîner une majoration des effets indésirables neurologiques.
- névirapine : il n'existe pas de données disponibles ;
- rilpivirine : sans effet sur la pharmacocinétique plasmatique du bocéprévir [19]; aucune adaptation posologique de la rilpivirine n'est recommandée à ce jour mais un renforcement de la surveillance de sa tolérance est conseillé compte tenu de l'augmentation de sa C_{\min} (+39 %) ;
- étravirine : la co-administration est possible, car la diminution de l'exposition à l'étravirine est modeste (-23 % pour l'ASC; -29 % pour la C_{\min}); l'effet de l'étravirine sur le bocéprévir est non significatif.

Interactions avec les INI :

- raltégravir : l'interaction n'est pas significative, les variations d'expositions plasmatiques respectives étant inférieures à 10 % ;
- dolutégravir : le bocéprévir majore légèrement les expositions plasmatiques de dolutégravir, alors que ce dernier reste sans effet sur celles du bocéprévir.

Interactions avec les anti-CCR5 :

- maraviroc : sans effet sur le bocéprévir, mais le bocéprévir majore de manière importante les ASC_{0-24h}, C_{\max} et C_{\min} du maraviroc, justifiant la réduction de dose préconisée à 150 mg deux fois par jour (comme avec les IP/r anti-VIH).

Interactions avec le télaprévir (cf. annexe « Interactions » en fin d'ouvrage)

Interactions avec les IP du VIH :

- atazanavir/r : la diminution de l'ASC du télaprévir est de 20 %, alors que l'ASC de l'atazanavir reste stable. L'atazanavir boosté est donc l'IP préférentielle dans le contexte des trithérapies anti-VHC actuelles ;
- autres IP du VIH : on observe une diminution des C_{\min} du télaprévir avec darunavir (diminution de 32 %), lopinavir (-52 %) et fosamprénavir (-30 %) boosté par 100 mg de ritonavir ; en revanche, seuls le darunavir et le fosamprénavir présentent une diminution significative de leur C_{\min} en présence de télaprévir (respectivement -42 et -56 %) ;
- en l'absence totale d'alternative, l'utilisation du darunavir/r peut être envisagée avec des doses majorées et uniquement en deux prises quotidiennes, en concertation avec un pharmacologue et encadrée de façon stricte par des dosages pharmacologiques et des adaptations de doses rapides, à la fois du darunavir/r et du télaprévir, faute de quoi il existe un risque d'échappement thérapeutique et d'émergence de résistance du VIH voire du VHC. L'utilisation du télaprévir doit alors se faire impérativement en trois prises par jour.

Interactions avec les INNTI :

- efavirenz : il entraîne une diminution de l'ASC du télaprévir de 26 % et des C_{\min} de 47 % nécessitant une majoration des doses de télaprévir à 1125 mg toutes les 8 heures ;

– névirapine : il n'existe pas d'études disponibles ; les interactions sont difficiles à prévoir mais pourraient entraîner une diminution de l'exposition au télaprévir ; en l'absence de données nouvelles, les deux molécules ne doivent pas être utilisées simultanément ;

– étravirine : il n'existe pas d'interaction réciproque significative ;

– rilpivirine : elle ne modifie pas significativement l'exposition au télaprévir ; aucune adaptation posologique de la rilpivirine n'est recommandée, mais un renforcement de la surveillance de sa tolérance est conseillé compte tenu de l'augmentation importante de sa C_{\min} (+89 %) lorsqu'elle est associée au télaprévir.

Interactions avec les INI :

– raltégravir : l'absence de toxicité observée initialement dans les essais de phase II avec des dosages élevés permet le maintien des posologies habituelles malgré une exposition augmentée (+31 % pour l'ASC ; +26 % pour la C_{\max} et + 78 % pour la C_{\min}). Il y a peu d'effet du raltégravir sur la pharmacocinétique du télaprévir ;

– dolutégravir : le télaprévir majore légèrement l'exposition plasmatique du dolutégravir alors que ce dernier reste sans effet sur celles de télaprévir.

Interactions avec les anti-CCR5 :

– le télaprévir majore de manière importante les ASC_{0-24hr} , C_{\max} et C_{\min} du maraviroc, ce qui justifie la réduction de dose préconisée à 150 mg deux fois par jour (comme avec les IP/r anti-VIH) alors que ce dernier reste sans effet sur celles de télaprévir.

Traitement de l'hépatite chronique C

Objectif du traitement

L'objectif principal du traitement anti-VHC est d'obtenir une réponse virologique soutenue (RVS) définie par un ARN-VHC indétectable (en utilisant les tests moléculaires les plus sensibles) 24 semaines après la fin du traitement (RVS24), ce qui est le témoin de la guérison. Cependant, lorsqu'il y a une rechute virale, celle-ci survient dans plus de 99 % des cas dans les 12 semaines après l'arrêt du traitement [20, 21] ; la réponse virologique 12 semaines après la fin du traitement (RVS12) est donc fortement prédictive de la RVS24.

En cas d'hépatite C chronique, les études de suivi à long terme chez des patients mono-infectés par le VHC, montrent que cette RVS24 est corrélée à l'éradication virale, à l'amélioration des lésions histologiques hépatiques et à un risque plus faible de progression clinique (cirrhose, décompensation et carcinome hépatocellulaire). Le suivi hépatique reste cependant indispensable même en cas de guérison.

Les indications de bithérapie ou de trithérapie varient selon les patients. L'arrivée récente de nouvelles molécules anti-VHC a révolutionné la prise en charge thérapeutique du VHC et d'autres molécules très efficaces sur la réplication virale C sont en phase avancée de développement.

Indications du traitement anti-VHC

Un traitement anti-VHC doit être discuté chez tout patient VHC ayant une hépatite chronique C, qu'il soit naïf de traitement ou en échec de traitement antérieur. La décision de traitement sera au mieux prise au cours d'une réunion de concertation multidisciplinaire où l'opinion du patient trouve une place essentielle, en intégrant les critères suivants (cf. figure 3) :

La clinique :

– chez les patients symptomatiques avec cryoglobulinémie ou porphyrie cutanée tardive, l'éradication du VHC diminue la sévérité des symptômes. Il est donc logique de proposer un traitement dans ces populations, malgré l'absence d'études spécifiques, quel que soit le stade de fibrose ;

– 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.

La fibrose hépatique : le traitement doit être rapidement débuté chez les malades ayant une fibrose sévère (F3-F4) et est indiqué chez les malades ayant une fibrose modérée (F2). Chez les malades ayant une fibrose non sévère (F0-F1), l'indication du traitement est envisagée au cas par cas en particulier en cas de comorbidités associés (stéatose, alcool...).

Le génotype VHC : il modifie les modalités du traitement mais pas ses indications.

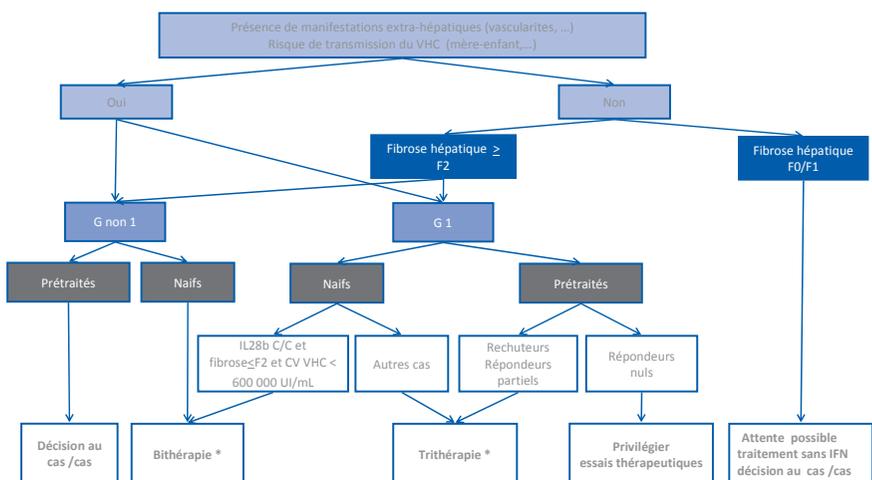
Le taux de transaminases (ALAT) : il n'est pas corrélé au stade de la fibrose hépatique, notamment chez les patients co-infectés VIH-VHC. La normalité des transaminases n'est donc pas un argument pour différer l'initiation d'un traitement anti-VHC et l'évaluation de l'atteinte hépatique est nécessaire.

Le type de réponse antérieure pour les patients prétraités par bithérapie, en particulier pour le retraitement par trithérapie des hépatites C de génotype 1 :

- Il convient de distinguer :
 - les patients rechuteurs qui ont eu une CV VHC indétectable sous bithérapie, mais qui s'est repositivée à l'arrêt de celle-ci;
 - les patients échappeurs qui ont eu une CV VHC indétectable sous bithérapie, mais qui s'est repositivée avant l'arrêt de celle-ci;
 - les patients répondeurs partiels qui ont eu une diminution de CV VHC de plus de $2 \log_{10}$ UI/ml pendant les 3 premiers mois de bithérapie, sans que celle-ci ne soit indétectable ensuite;
 - les patients répondeurs nuls qui ont eu une diminution de CV VHC de moins de $2 \log_{10}$ UI/ml pendant les 3 premiers mois de bithérapie, sans que celle-ci ne soit indétectable ensuite.
- Ainsi, chez les patients répondeurs nuls à la bithérapie ayant une fibrose sévère, une RVS ne peut être espérée avec une trithérapie que chez 15 % des patients mono-infectés VHC de génotype 1 ayant un stade de fibrose F4 et 40 % des patients F3. Il est probable que ces résultats soient proches chez les patients co-infectés VIH-VHC. Il est donc préférable d'inclure ces patients dans les essais cliniques.

D'autres facteurs sont également à prendre en compte : tels que le caractère potentiellement délétère d'une inflammation chronique liée ou non liée au VIH, la présence d'autres facteurs connus de progression de la maladie hépatique (stéatohépatite, autres comorbidités hépatiques), l'impact du traitement antiviral sur la réduction du risque de transmission du VHC, ainsi que la motivation des patients.

Figure 3. Indications thérapeutiques pour le traitement des hépatites chroniques C chez les patients co-infectés par le VIH (juin 2013)



* Incluant l'interféron pégylé et la ribavirine, à réévaluer (cf perspectives thérapeutiques)

Les molécules anti-VHC disponibles

En plus de la bithérapie interféron pégylé ribavirine (pour tous les génotypes VHC), deux inhibiteurs de protéase du VHC de première génération (inhibiteurs de la Serine Protéase NS3/4A), spécifiques du VHC, sont disponibles depuis 2011 pour les patients porteurs d'un virus de génotype 1 : le télaprévir et le bocéprévir, à utiliser en association avec l'interféron pégylé et la ribavirine. Ces anti-viraux directs ont reçu une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte (fin décembre 2010), avant leur AMM, en juillet 2011.

Chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC **naïfs de traitement anti-VHC**, les premiers résultats d'efficacité et de tolérance de ces IP de première génération reposent sur deux essais qui ont montré qu'une trithérapie par Peg-IFN, ribavirine et télaprévir [22] ou bocéprévir [23] permettait d'obtenir :

- un taux de RVS de 71 % avec le télaprévir et de 60,7 % avec le bocéprévir, soit un bénéfice de 30 à 35 % en termes de RVS par rapport à la bithérapie standard (du même ordre que celui observé chez les patients mono-infectés VHC) ;
- une absence de différence en termes de RVS selon les molécules antirétrovirales autorisées dans le cadre de ces deux essais (atazanavir/r ou raltégravir avec bocéprévir et télaprévir, et efavirenz en plus avec télaprévir) ;
- une fréquence plus élevée d'effets indésirables par rapport à la bithérapie standard (en particulier les éruptions cutanées, les céphalées, les nausées, le prurit anal, et l'anémie sous télaprévir ; l'anémie, la neutropénie et la dysgueusie sous bocéprévir).

Chez les patients co-infectés VIH-VHC **en échec d'un traitement antérieur**, deux essais pilotes promus par l'ANRS, TélapréVIH-ANRS HC26 [24] et BocépréVIH-ANRS HC27 [25], ont évalué l'efficacité respective du télaprévir et du bocéprévir, chez des patients porteurs de VHC de génotype 1. Des résultats préliminaires d'efficacité et de tolérance à S16 (après 12 semaines d'IP anti-VHC), présentés à la CROI 2013, montrent des résultats encourageants avec un ARN-VHC indétectable chez 88 % des patients sous télaprévir et 63 % des patients sous bocéprévir.

Le bocéprévir et le télaprévir ont pour caractéristiques d'être métabolisés par les cytochromes P450 3A4 et 3A5 et d'en être de puissants inhibiteurs. Avant d'initier un traitement par l'une de ces molécules, il est indispensable d'analyser précisément toutes les comédications prises par le patient, d'identifier les molécules métabolisées par la voie du CYP3A et d'explorer la possibilité d'un traitement alternatif par des médicaments métabolisés par d'autres voies. Les inducteurs du CYP3A4 sont ainsi strictement contre-indiqués au cours du traitement par les IP du VHC : en particulier rifampicine, millepertuis. Il est aussi nécessaire d'anticiper les interactions médicamenteuses avec les molécules qui pourraient être introduites en cours de trithérapies anti-VHC : antidépresseurs, anxiolytiques, hypnotiques, etc.

Les interactions entre antirétroviraux et IP du VHC, qui sont multidirectionnelles et pas encore toutes explorées, doivent également être prises en compte (*cf.* paragraphe « Traitement antirétroviral et hépatite chronique C » du présent chapitre).

Stratégies de traitement

Les modalités du traitement (bi- ou trithérapie, durée) diffèrent selon les génotypes et les schémas suivants sont proposés :

Pour les patients infectés par un VHC génotype 1 : le traitement de choix doit être la trithérapie pour optimiser les chances de succès. Elle associe :

- l'interféron pégylé (Peg-IFN alpha-2a à la dose de 180 µg/semaine ou Peg-IFN alpha-2b à la dose 1,5 µg/kg/semaine) ;
- la ribavirine (à la posologie initiale de 1000 à 1200 mg par jour selon que le poids est inférieur ou supérieur à > 75 kg) ;
- le télaprévir à la posologie de 2 comprimés à 375 mg, trois fois par jour ou de 3 comprimés à 375 mg, deux fois par jour (en l'absence d'association avec l'efavirenz) ou le bocéprévir à la posologie de 4 gélules à 200 mg, trois fois par jour ;
- la place de la bithérapie en première intention est très restreinte ; elle peut être envisagée en conditions optimales (notamment posologiques) en cas de non-possibilité d'adaptation de traitement antirétroviral chez les malades naïfs, de génotype 1 ayant des facteurs

prédictifs de bonne réponse au traitement (fibrose \leq F2, génotype CC de l'IL28B et charge virale VHC initiale $<$ 600 000 UI/mL), En l'absence de réponse virologique rapide (RVR, ARN VHC indétectable après 4 semaines de bithérapie), une trithérapie doit être débutée si elle est compatible avec le traitement antirétroviral;

– à noter qu'une phase d'induction par 4 semaines de bithérapie Peg-IFN + ribavirine est prévue dans l'AMM du bocéprévir, et les règles d'utilisation édictées prennent en compte cette phase d'induction, même si son intérêt est remis en question car elle ne modifie ni les risques de résistance, ni le choix de poursuivre le traitement à l'échelle de l'individu.

Patients infectés par un VHC génotype 2 et 3 : la bithérapie par interféron pégylé (Peg-IFN alpha-2a à la dose de 180 μ g/semaine ou Peg-IFN alpha-2b à la dose 1,5 μ g/kg/semaine) et ribavirine (à la posologie initiale de 1000 à 1200 mg par jour selon que le poids est inférieur ou supérieur à 75 kg) reste la référence; les IP actuellement disponibles pour le génotype 1 (télaprévir ou bocéprévir) n'ont pas l'AMM pour les génotypes 2 et 3 (activité antivirale limitée sur le génotype 3).

Pour le VHC génotype 4 : la bithérapie par interféron pégylé et ribavirine reste également la référence; les IP actuellement disponibles pour le génotype 1 (télaprévir ou bocéprévir) n'ont pas l'AMM pour le génotype 4.

Il n'existe pas de consensus pour le traitement des autres génotypes beaucoup plus rares.

Les facteurs prédictifs de réponse virologique (cf. tableau 4)

Chez les patients co-infectés VIH-VHC, plusieurs facteurs prédictifs de réponse virologique soutenue à la bithérapie Peg-IFN + ribavirine ont été identifiés, tandis que les facteurs prédictifs de réponse à la trithérapie Peg-IFN + ribavirine + télaprévir ou bocéprévir n'ont pour l'instant été décrits que chez des patients mono-infectés. Ils sont en cours d'étude chez les patients co-infectés VIH-VHC dans les essais de phase III actuellement menés.

Tableau 4. Principaux facteurs prédictifs de bonne réponse virologique au traitement anti-VHC

	Préthérapeutiques	Sous traitement
Bithérapie Peg IFN Ribavirine	<ul style="list-style-type: none"> – Absence de cirrhose – Polymorphisme de l'IL28B de type rs12979860 CC vs CT ou TT pour les patients infectés par des génotypes VHC 1 ou 4 naïfs de traitement anti-VHC – Génotype VHC G2/3 vs G1/4 – Charge virale basse ($<$ 600 000 UI/mL) 	<ul style="list-style-type: none"> – Décroissance rapide de la charge virale C (principalement RVR = charge virale VHC indétectable après 4 semaines de bithérapie) – C_{min} de ribavirine à S4
Trithérapie par inhibiteurs de protéase anti-VHC de 1 ^{re} génération (facteurs essentiellement décrits chez les mono-infectés VHC)	<ul style="list-style-type: none"> – Absence de cirrhose – Profil de réponse antérieur (rechuteurs $>$ répondeurs partiels $>$ répondeurs nuls) – Sous type VHC 1b $>$ 1a – Charge virale basse ($<$ 600 000 UI/mL) 	<ul style="list-style-type: none"> – Négativation rapide de la charge virale C à 4 semaines de trithérapie

Par ailleurs, d'autres facteurs prédictifs potentiels de mauvaise réponse à la bithérapie n'ont pas d'impact démontré sous trithérapie anti-VHC (comme l'insulinorésistance) et/ou ont été exonérés d'impact significatif dans les études récentes (comme l'utilisation concomitante d'abacavir ou un taux de CD4 $<$ 200/mm³).

Surveillance au cours du traitement anti-VHC (hors virologie et pharmacologie)

La surveillance minimale au cours du traitement anti-VHC incluant Peg-IFN et ribavirine est résumée dans le tableau 5 (hors suivi pharmacologique et virologique, cf. infra).

Tableau 5. Surveillance minimale au cours du traitement anti-VHC (hors virologie et pharmacologie)

Surveillance	J0	S2	S4	S8 et tous les mois jusqu'à la fin du traitement	En plus à S12 et tous les 3 mois jusqu'à la fin du traitement
Examen clinique	x		x	x	
NFS-Plaquettes	x	x	x	x	
ASAT, ALAT, γ GT, bilirubine libre	x		x	x	
TSH					x
Créatininémie	x				x
CD4 et charge virale VIH	x				x
β -HCG plasmatiques	x				x
Échographie et α FP en cas de cirrhose	x				x

Suivi pharmacologique sous traitement anti-VHC

Patients sous **bithérapie** Peg-IFN-ribavirine :

Le dosage de la ribavirinémie est recommandé en particulier pour les infections VHC de génotype 4, pour optimiser les chances de RVS, en visant une concentration > 2 μ g/ml à S4 [26, 27] avec possibilité d'augmenter pour atteindre des valeurs de 2,5 à 3 μ g/ml si la réponse virologique est suboptimale à S4 et S12. Le dosage est également recommandé en cas de toxicité hématologique, afin de voir si une diminution de la posologie de ribavirine est possible, sans perte de chance de réponse au traitement. La gestion des effets indésirables de la bithérapie par Peg-IFN et ribavirine est résumée en annexe 1.

Patients sous **trithérapie** anti-VHC :

Il n'y a actuellement pas suffisamment de données pour recommander le dosage de la ribavirinémie pour optimiser les chances de RVS chez les patients sous trithérapie anti-VHC. En revanche, le dosage peut être réalisé en cas de toxicité hématologique, pour dépister un éventuel surdosage en ribavirine. Le dosage est également justifié en cas de suspicion d'inobservance thérapeutique.

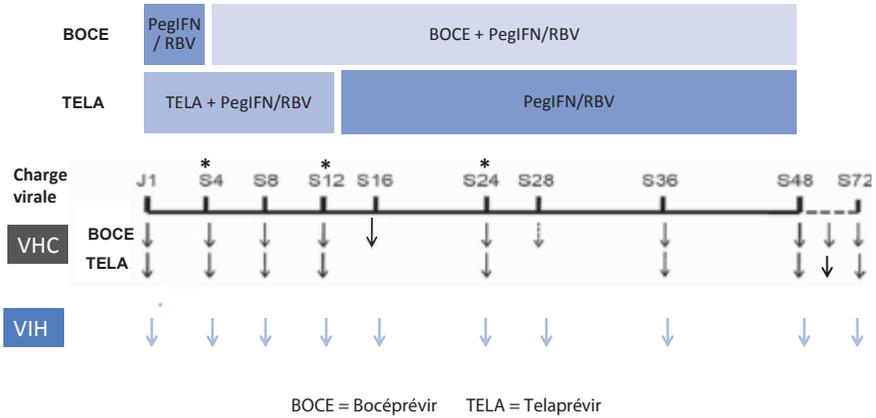
Le dosage des IP du VHC n'est pas recommandé, en l'absence de valeurs cibles définies en 2013. Cependant, il peut être envisagé en cas d'interaction médicamenteuse potentiellement significative ou en cas d'évènement indésirable, afin d'incrémenter les données de pharmacovigilance.

Surveillance virologique sous traitement anti-VHC

Un test de détection sensible (< 15 UI/ml), idéalement un test de PCR en temps réel, doit être utilisé pour la surveillance virologique du traitement. Un contrôle de l'ARN-VHC 4 semaines après le début du traitement est recommandé pour définir la réponse virologique rapide (RVR) qui est très prédictive de la RVS. Le suivi de la charge virale VHC doit ensuite être effectué :

- sous **bithérapie anti-VHC** : aux semaines 12, 24, puis tous les 3 mois jusqu'à la fin du traitement et 3 et 6 mois après ;
- sous **trithérapie anti-VHC** : mensuellement tant que la charge virale est détectable, 12 semaines après le début de la trithérapie (semaine 12 sous télaprévir et 16 sous bocéprévir), puis aux semaines 24, 36, 48 sous traitement, et 3 et 6 mois après la fin du traitement (cf. figure 4).

Figure 4. Surveillance virologique VIH et VHC des patients co-infectés VIH/VHC sous trithérapie avec télaprévir ou bocéprévir



*** Règles d'arrêt de la trithérapie en fonction du taux d'ARN-VHC**

Telaprévir : Si ARN-VHC ≥ 1000 UI/ml à S4 et S12- et si ARN-VHC détectable à S24
 Bocéprévir : Si ARN-VHC ≥ 100 UI/ml à S12 et si ARN-VHC détectable à S24

Pas de règle de raccourcissement de traitement

Des règles d'arrêt ont été définies tant pour la bithérapie que pour la trithérapie anti-VHC :

Bithérapie VHC : du fait de leur excellente valeur prédictive négative, l'absence d'une baisse significative ($< 2 \log_{10}$ UI/ml) de la CV VHC à S12, ou une CV toujours détectable à S24 doivent entraîner l'arrêt de la bithérapie anti-VHC chez les patients ayant une fibrose minimale ou modérée, du fait d'une probabilité de RVS quasi nulle.

Trithérapie anti-VHC : dans un souci de prévention des mutations de résistance du VHC aux IP du VHC actuels et à venir, et dans l'attente de données chez les patients co-infectés VIH-VHC, les règles d'arrêt définies chez les mono-infectés VHC doivent être respectées (cf. tableau 6). En cas de remontée de la CV VHC, il convient de refaire la mesure dans les 15 jours suivant avant d'arrêter le traitement pour confirmer l'échappement virologique ou éliminer un éventuel faux positif.

Tableau 6. Règles d'arrêt du traitement chez les patients naïfs ou en échec de traitement antérieur, recevant une trithérapie anti-VHC (selon l'AMM et établies à partir des études menées dans la mono-infection VHC)

Telaprévir	S4 : ARN VHC $> 1\ 000$ UI/ml	Stopper télaprévir et PR
	S12 : ARN VHC $> 1\ 000$ UI/ml	Stopper télaprévir et PR
	S24-S40 : ARN VHC détectable	Stopper PR
Bocéprévir	S12 : ARN VHC ≥ 100 UI/ml	Stopper bocéprévir et PR
	S24 : ARN VHC détectable	Stopper bocéprévir et PR

PR : Peg-IFN et ribavirine.

Durée du traitement et évaluation de la guérison

La durée de traitement par **bithérapie** anti-VHC est de 48 semaines. Pour les patients infectés par un VHC génotype 4, et présentant à S12 une charge virale VHC toujours détectable mais ayant diminué de plus de $2 \log_{10}$ UI/mL et à S24 une charge virale VHC indétectable, il peut être proposé au cas par cas de prolonger le traitement jusqu'à 72 semaines au total (en tenant compte de la tolérance de la bithérapie).

La durée de traitement par **trithérapie** anti-VHC est de 48 semaines, en l'absence actuelle de données validant d'autres durées :

- avec le télaprévir : trithérapie pendant les 12 premières semaines, suivies de 36 semaines de bithérapie Peg-IFN et ribavirine ;
- avec le bocéprévir : en le débutant après quatre semaines de bithérapie (induction) et en le poursuivant 44 semaines en association avec la bithérapie Peg-IFN et ribavirine.

L'évaluation de la guérison se fait 24 semaines après l'arrêt du traitement.

Gestion des effets indésirables

Gestion de l'anémie

Sous **bithérapie** anti-VHC, l'anémie < 10 g/dl doit être traitée d'abord par l'administration d'érythropoïétine (Neorecormon® 30 000 UI/sem) selon l'algorithme proposé par l'AFSSAPS en 2007 dans le cadre d'un protocole thérapeutique temporaire (PTT) (cf. annexe 2). Le dosage de la ribavirinémie est indiqué après S4 afin de rechercher un éventuel surdosage pouvant autoriser une réduction de la posologie de ribavirine, en plus de l'administration d'érythropoïétine.

Sous **trithérapie** avec le bocéprévir ou le télaprévir, le risque d'anémie est augmenté d'environ 20 % par rapport à la bithérapie chez les patients mono-infectés VHC. En cas d'anémie avec le bocéprévir, et contrairement à ce qui est observé avec la bithérapie, il a été montré que la stratégie consistant à diminuer en première intention la dose de ribavirine *versus* l'utilisation de l'érythropoïétine ne réduisait pas le taux de RVS. Néanmoins, dans l'essai princeps concernant le télaprévir, la réduction de dose de ribavirine pendant le traitement se traduisait par une faible diminution des taux de RVS. Bien qu'il n'y ait pas de données de ce type pour les patients co-infectés VIH-VHC, une anémie avec Hb < 10 g/dL ou une diminution de plus de 2 g/dL en 15 jours sous trithérapie anti-VHC doit faire envisager en première intention une réduction de dose de ribavirine de 200 à 400 mg/j, même si la charge virale n'est pas strictement indétectable. Les diminutions ultérieures sont réalisées par palier de 200 mg. Il n'est pas recommandé de diminuer la dose initiale de plus de 50 %. L'érythropoïétine peut être utilisée dans une deuxième étape selon les règles du PTT (cf. annexe 2).

Chez les patients cirrhotiques, les données sont insuffisantes pour recommander l'une ou l'autre stratégie et dans l'attente, le maintien des doses de ribavirine et le recours d'emblée à l'érythropoïétine est recommandé.

Gestion des effets indésirables cutanés

Effets indésirables cutanés de la bithérapie

L'administration d'interféron est associée dans 10 % des cas à la survenue d'une peau érythémateuse sèche et prurigineuse, pouvant aboutir à des lésions de grattage eczématiformes diffuses. Cette manifestation variable dans son intensité très subjective, est compatible avec la poursuite du traitement, les lésions disparaissant progressivement à son arrêt.

L'administration de ribavirine est associée dans 30 % des cas à la survenue d'une peau érythémateuse, avec xérose et prurit notamment dans les régions des plis aboutissant très souvent à un prurigo diffus. Cette dermatite eczématiforme est plus sévère que celle survenant au cours du traitement par interféron seul. L'inconfort mal accepté par les patients peut nécessiter une prise en charge régulière par un dermatologue pendant la durée du traitement qui peut dans l'immense majorité des cas être maintenu.

Effets indésirables cutanés du télaprévir

L'utilisation d'une trithérapie à base de télaprévir est associée dans 54 % des cas à la survenue de manifestations cutanées. Lors de l'initiation du traitement en trithérapie, il est nécessaire de prévenir le patient de ce risque et lui expliquer les signes d'alerte qui nécessitent une prise en charge rapide. Dans plus de 90 % des cas, il s'agit d'une dermatite eczématiforme avec xérose. Dans moins de 10 % des cas, les manifestations sont classées grade 3 (atteinte diffuse > 50 % surface cutanée). La présentation et la gestion des effets indésirables cutanés du télaprévir sont résumées dans l'annexe 3.

Prurit anal

Le mécanisme du prurit anal sous téléprévir est mal connu, mais sa fréquence peut être élevée (jusqu'à 11 % des patients traités). L'application de dermocorticoïdes, d'émollients et l'utilisation d'antihistaminiques peut être proposée.

Effets indésirables et cirrhose

La tolérance des trithérapies avec le bocéprévir ou le téléprévir est moins bonne chez les patients cirrhotiques mono-infectés VHC, et le risque de décompensation hépatique, d'infection ou de décès est supérieur à 40 % chez les patients ayant, avant traitement, des plaquettes < 100 000/mL et une albuminémie < 35g/L. En présence d'une cirrhose décompensée avec insuffisance hépatique (ascite, TP < 50 %, hyperbilirubinémie conjuguée > 50 µmol/L, hypoalbuminémie), d'hypertension portale symptomatique (hémorragie digestive), ou de carcinome hépatocellulaire, le traitement par interféron est contre-indiqué compte tenu de la toxicité élevée de l'interféron dans ces populations.

Suivi des patients non traités

La surveillance des patients non traités est indispensable pour détecter une progression de la fibrose hépatique et la survenue de complications. Elle doit reposer sur l'évaluation annuelle des marqueurs non invasifs de fibrose, de l'échographie abdominale (au moins tous les 6 mois en cas de fibrose ≥ 3 et au mieux tous les 3 mois en cas de cirrhose) et éventuellement l'évaluation de l'atteinte histologique par PBH en cas de comorbidités.

Situations particulières

Co-infection VIH-VHC et grossesse

Cf. chapitre « Désir d'enfant et grossesse ».

Co-infection VIH-VHC et usagers de drogues

L'épidémiologie des hépatites B et C dans le monde des usagers de drogues a été l'objet d'une récente revue de la littérature [28]. En France l'étude COQUELICOT, menée par l'InVS depuis 2002 puis reconduite en 2010, a permis de confirmer l'impact important de la politique de réduction des risques sur la transmission du VIH en particulier chez les moins de 30 ans, et un impact plus faible sur la transmission du VHC, avec une prévalence globale élevée d'anticorps anti-VHC (73 %). La prise en charge de l'hépatite C et son dépistage devraient tenir compte désormais de certains points nouveaux :

- la possibilité à court terme d'accès aux tests rapides, pour effectuer des programmes de dépistage hors les murs de l'hôpital (TROD VHC, TROD AgHBs...) pourra permettre d'aborder la question de l'épidémie par le VHC cachée; ces tests rapides sont en cours d'expertise par la HAS;
- l'efficacité des deux principaux outils de réduction des risques (RDR) que sont les traitements de substitution aux opiacés (TSO) (comme récemment démontré pour le VIH [29]) et les programmes d'échange de seringues (PES). Une récente analyse groupée de six études réalisées au Royaume-Uni illustre cette efficacité préventive : sur 2 986 injecteurs actifs, dont 1 457 avaient un test VHC négatif à l'inclusion, l'odds ratio est de 0,41 [IC 95 : 0,21-0,82] pour le TSO, celui associé au PES est de 0,48 [IC 95 : 0,25-0,93] et celui des deux outils de RDR cumulés de 0,21 [IC 95 : 0,08-0,52] [30];
- l'importance du mésusage des TSO et en particulier de l'injection de buprénorphine (pouvant atteindre 74 % dans les populations précarisées) et d'autres substances psychoactives, qui favorise la circulation du VHC et de façon plus marginale du VIH;
- l'apparition ces dernières années, d'une part, de nouveaux produits de synthèse aisément disponibles sur internet et regroupées sous le terme de Research Chemical (RC) (cathinones comme la mephedrone ou le 4-MEC; phénéthylamines comme le MDMA) et, d'autre part, de nouvelles pratiques d'injections, en contexte sexuel à haut risque appelés «SLAM» principalement rapportées chez les HSH. L'usage et la dépendance rapide induite par ces nouvelles drogues sont assez largement sous-évalués; elles ne suscitent pas obligatoirement une demande de soins mais requièrent une vigilance et une attention particulière de la part des soignants.

En 2013, les usagers de drogues ou anciens usagers demeurent encore insuffisamment pris en charge et insuffisamment traités pour leur hépatite C, ce qui constitue une réelle perte de chance pour ces patients. Les messages clés d'une prise en charge efficiente peuvent ainsi être résumés :

- concilier le traitement au cas par cas et les actions de santé publique. Le traitement de l'hépatite C d'une PVVIH peut être une façon de diminuer la circulation du virus avec une application déjà modélisée du TasP au VHC [31];
- envisager des stratégies innovantes : favoriser l'usage des TROD salivaires, initier le traitement sans PBH avec évaluation de la fibrose par l'utilisation de Fibroscan® dans les centres spécialisés (CSAPA, CAARUD). À noter sur ce point l'expérience du centre GAIA (Paris) ou l'utilisation du Fibroscan® en première ligne auprès d'une population d'usagers de drogues précaires a permis le dépistage de 29 % de fibrose hépatique modérée à sévère. Cette appropriation de l'outil doit amener à la mise en place de réseaux de soins spécifiques autour des hépatites : CDAG, consultations spécialisées d'hépatologie, laboratoires avec possibilités de prélèvement artériel, consultation d'observance adaptée, monitoring pharmacologique en raison des interactions possible entre méthadone et traitement du VHC, etc.;
- ne pas justifier un attentisme de principe par des incertitudes qui caractériseraient l'hépatite C de l'usager de drogue. Il ne doit pas y avoir d'*a priori* de mauvaise observance et les résultats en termes de RVS sont proches de ceux obtenus dans d'autres populations, comme en atteste une récente méta-analyse de 36 études regroupant 2 866 patients avec un traitement du VHC mené à son terme dans 83,2 % des cas (IC95 % : 77,1 % ; 88,9 %). Après ajustement sur la co-infection VIH-VHC, le sexe et les TSO, la réponse globale était de 55,5 % (IC95 % : 50,6 % ; 60,3 %) avec la bithérapie Peg-IFN et ribavirine [32];
- l'instauration d'un traitement de l'hépatite C n'est généralement pas une urgence. Aussi est-il toujours possible de prendre le temps d'établir un bilan psychiatrique et d'addiction (Recommandations AFSSAPS, mars 2008), de stabiliser l'état psychiatrique avant la mise en route du traitement, d'informer le patient et son entourage des risques liés au traitement, d'installer un suivi pluridisciplinaire avec le psychiatre, l'addictologue, etc., si possible dans un centre spécialisé.

Co-infection VIH-VHC et atteinte rénale

Une atteinte rénale, au cours de l'infection par le VHC, est le plus souvent liée à une néphropathie glomérulaire membranoproliférative de type I (GNMP), dans le cadre d'une vascularite cryoglobulinémique mixte. Des données récentes [33] suggèrent que, plus rarement, l'infection par le VHC peut induire une protéinurie non liée à une GNMP.

Les tests non invasifs d'évaluation de la fibrose hépatique (biochimiques et élastométrie), ne sont pas interprétables en cas d'insuffisance rénale terminale. L'évaluation du retentissement hépatique doit donc reposer sur la biopsie hépatique.

Devant une GNMP liée au VHC, la stratégie thérapeutique peut reposer sur un traitement anti-VHC qui amène, dans environ 40 % des cas, une réponse virologique soutenue et une amélioration des paramètres rénaux. L'association à un traitement immunosuppresseur est toutefois souvent nécessaire, notamment le Rituximab. Chez les patients VHC dialysés, non-candidats à une transplantation rénale, l'indication d'un traitement anti-VHC est limitée aux patients avec une fibrose significative, c'est-à-dire supérieure ou égale à 2 en score METAVIR. Les recommandations proposent d'utiliser de l'Interféron-alpha standard en monothérapie, mais l'utilisation d'Interféron-alpha pégylé est possible, associé à de petites doses de Ribavirine (200 mg/j ou 200 mg x3/semaine après les séances de dialyse). En cas de fibrose avancée ou de cirrhose, une double transplantation foie et rein doit alors se discuter, la transplantation rénale isolée étant contre-indiquée du fait d'un risque de mortalité élevée.

Perspectives thérapeutiques et gestion de l'attente

Les perspectives thérapeutiques pour le traitement de l'hépatite chronique C apparaissent très prometteuses à court terme, avec d'une part de nouvelles trithérapies, et d'autre part des associations d'antiviraux directs de classes différentes, sans résistance croisée, avec ou sans ribavirine.

Les inhibiteurs de protéase (IP) de deuxième vague (asunaprevir, danoprevir/r, faldaprevir, simeprevir, vaniprevir, ABT-450/r, GS-9451...) sont d'administration plus simple (une ou deux prises quotidiennes), bénéficient d'une meilleure tolérance, et en association avec la bithérapie Peg-IFN et ribavirine (PR), ils augmentent la RVS de près de 10 % pour les génotypes 1 par rapport aux trithérapies actuellement disponibles. Ils présentent de plus une activité plurigénotypique, notamment vis-à-vis du génotype 4 pour plusieurs d'entre eux (asunaprevir, danoprevir et simeprevir). Les IP de deuxième génération (MK-5172, ACH-2684...), pangénotypiques et à barrière génétique élevée, sont encore plus puissants.

Les inhibiteurs de NS5A (I. NS5A : daclatasvir, ledipasvir, ABT-267...) et les inhibiteurs de polymérase NS5B nucléo(s)tidiqes (IN. NS5B : mericitabine, sofosbuvir, ABT-333, BI 207127, BMS-79135, GS-9669, VX 222...) ont une activité pangénotypique. Les inhibiteurs de NS5A en association avec PR pendant 24 à 48 semaines permettent d'obtenir une RVS d'environ 80 %. Chez les patients mono-infectés, le sofosbuvir permet en combinaison avec PR pendant 12 semaines d'obtenir une RVS de plus de 90 %, quel que soit le génotype ou le stade de fibrose (80 % chez les patients cirrhotiques). Plusieurs études de phase 2 et 3, toujours chez des patients mono-infectés, montrent qu'une association [IP plus I. NS5A + PR pendant 24 semaines] ou [IP plus IN. NS5B ± ribavirine pendant 24 semaines] ou [IN. NS5B plus I. NS5A ± ribavirine pendant 24 semaines] permet d'obtenir une RVS supérieure à 90 % à la fois chez les patients naïfs et chez les patients prétraités non répondeurs à PR. Cette dernière association (sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirine) a même permis de guérir 100 % des 40 patients non cirrhotiques en échec de trithérapie par bocéprévir ou télaprévir. Enfin des multithérapies associant IP plus I. NS5A plus INN. NS5B pendant 12 semaines permettent d'obtenir une RVS de plus de 90 % chez les patients avec virus de génotype 1 naïfs ou en échec de PR.

Chez les patients co-infectés VIH-VHC, les résultats intermédiaires de deux essais de phase 3 (trithérapie faldaprevir + PR et simeprevir + PR pendant 24 à 48 semaines) chez des patients infectés par un virus de génotype 1, majoritairement naïfs ou rechuteurs, ont confirmé les taux de réponse d'environ 80 % à 4 et 12 semaines de traitement observés dans les études chez les mono-infectés VHC [34, 35].

Toutes ces données suggèrent que l'on progresse rapidement, d'une part vers des associations d'antiviraux directs ± ribavirine mais sans interféron, avec une bonne tolérance, et d'autre part dans certaines situations plus rares vers des quadrithérapies plus complexes ou l'interféron pégylé peut encore être nécessaire, mais avec des durées plus courtes de traitement.

La décision de traitement avec les moyens actuellement disponibles ou d'attente de nouvelles solutions thérapeutiques (selon l'algorithme figure 3) se fait notamment sur :

- la volonté du patient;
- l'évaluation du potentiel évolutif de l'atteinte hépatique ou extra-hépatique en l'absence de traitement, à court et moyen terme (i. e. du temps pour avoir accès à ces nouveaux traitements);
- la probabilité d'obtenir une RVS avec les moyens actuellement disponibles, en tenant compte le cas échéant de l'historique thérapeutique anti-VHC (efficacité et tolérance);
- le risque de transmission du VHC (de la mère à l'enfant, voire sexuelle en cas de pratiques à risque).

Cela peut conduire, dans certaines situations pourtant proches (notamment chez des patients avec une fibrose F2) à des attitudes parfois différentes. Dans tous les cas où une décision d'attente serait prise (notamment pour les patients en échec des trithérapies avec bocéprévir ou télaprévir et ceux de génotype non-1 en échec de bithérapie), il est souhaitable de gérer cette attente et de préparer les patients aux essais thérapeutiques (cf. tableau 7). Pour ce faire, il est important de mieux répertorier les traitements antérieurs dans les bases de données des services, le suivi des patients, les parcours thérapeutiques (caractérisation des échecs et de la tolérance). Il convient de réévaluer l'évolution de la fibrose et les comorbidités. Il convient aussi de modifier si nécessaire les traitements antirétroviraux pour préparer l'inclusion de ces patients dans les essais thérapeutiques. L'accès aux ATU doit également être favorisé.

Tableau 7. Essais des nouvelles molécules seules ou en association en phase 3, pour le traitement de l'hépatite chronique C chez les patients co-infectés VIH-VHC (adapté de ClinTrials.gov; mis à jour le 27 mai 2013)

Laboratoires	Génotype	NCT*	Molécules	PR**	État de l'étude
Janssen	GT-1	NCT01727323	Simeprevir 12 sem.	PR 24-48s	En cours
	GT-1	NCT01479868		PR 24-48s	En cours
Abbott	-	-	ABT-450/r / ABT-333 / ABT-267 12-24 sem.	-	Non débuté
Boehringer	GT-1 Naïfs ou RR	NCT01399619	Faldaprevir 12-24 sem.	PR 24-48	En cours
	-	-	Faldaprevir / BI-207127	R	Non débuté
BMS	GT-1	NCT01471574	Daclatasvir 24 sem.	PR 24-48s	En cours
	GT-1/GT-4 NR	NCT01725542 ANRS (QUADRIH)	Daclatasvir / Asunaprevir 24 sem.	PR 28s	En cours
Merck	GT-1	-	MK-5172 / MK8742 12 sem.	R 12s	Non débuté
Gilead	GT-1 / GT-2 / GT-3	NCT01667731	Sofosbuvir 12/24 sem.	R 12/24s	En cours
	GT-1 / GT-4 naïfs GT-2 / GT-3 Naïfs et NR	NCT01783678		R 12/24s	En cours
	Tous GT	NCT01565889	Sofosbuvir 12 sem.	PR 12s	En cours

* Pour avoir les détails de chaque étude, aller à l'URL : <http://ClinicalTrials.gov/show/NCTnumber>

** Molécules associées à P : Interféron pégylé ou R : Ribavirine.

L'hépatite C aiguë

Données épidémiologiques récentes

Durant les dernières années, une augmentation d'incidence des hépatites C aiguës a été observée, notamment chez les homosexuels masculins infectés par le VIH, avec une incidence en France de 48/10 000 en 2006 et de 36/10 000 en 2007 [1]. Ces hépatites C aiguës sont en rapport avec des pratiques sexuelles particulièrement à risque (rapports anaux non protégés dans 90 % des cas, « fisting » dans 65 %, et saignements durant les rapports dans 55 % des cas), et associées à l'usage récréatif de drogues (dans 62 % des cas [1]). Ces petites épidémies sont associées à des réseaux sociaux avec des clusters phylogéniques spécifiques du VHC. En France, les cas d'hépatite C aiguë étaient, dans l'étude HEPaIG (2006-2007) majoritairement de génotype 4 (55 %) [1], contrairement à ce qui est observé chez les patients avec une hépatite C chronique où ce génotype est minoritaire.

Critères diagnostiques et circonstances de découverte

La CV VHC peut se positiver dès la première semaine après la contamination, alors que la positivité des anticorps est classiquement retardée, notamment chez les patients infectés par le VIH. Le délai médian de positivation de la sérologie est de 6 semaines, avec deux tiers

des patients infectés ayant des anticorps anti-VHC positifs à 3 mois et 5 % qui restent avec des anticorps négatifs anti-VHC à 1 an [36].

Le diagnostic d'hépatite C aiguë est porté en pratique en présence de l'un des deux critères majeurs habituels [37] ou à défaut en présence d'un critère alternatif (cf. tableau 8).

Tableau 8. Diagnostic d'hépatite C aiguë chez le patient infecté par le VIH (d'après [37])

Critères majeurs	Critères alternatifs
Anticorps anti-VHC positifs (CV VHC + ou -) alors que anticorps anti-VHC négatifs dans les 12 mois précédents ou CV VHC positive, alors que CV VHC négative et anticorps anti-VHC négatifs dans les 12 mois précédents	CV VHC + (anticorps anti-VHC + ou -) en l'absence d'autre cause d'hépatite (IgM anti-VHA -, AgHBs -, IgM antiHBC ...) et - soit une augmentation des ALAT > 10 LSN - soit une augmentation des ALAT > 5 LSN avec des ALAT normales dans les 12 mois qui précèdent - soit une augmentation > x 3,5 la valeur habituelle si les ALAT précédentes étaient élevées

LSN : limite supérieure de la normale; ALAT : alanine aminotransférase.

Lors de l'étude HEPaIG, 74 % des diagnostics étaient portés devant la présence d'un critère majeur et 26 % en présence d'un critère alternatif [1]. Les circonstances ayant conduit au diagnostic étaient un contrôle sérologique systématique dans 21,2 % des cas, une élévation des transaminases dans 77,5 %, l'existence de conduites sexuelles à risque dans 33,7 % des cas, et/ou la présence d'un ictère dans 11,2 % des cas. Il était aussi noté une IST concomitante dans 36,2 % des cas [1].

Histoire naturelle

Les chances de guérison spontanée de l'hépatite C aiguë sont faibles chez le patient co-infecté par le VIH, estimées à 15 % contre 25 % en l'absence de VIH [38, 39]. La décroissance de la CV VHC, voire sa négativation transitoire, ne doivent pas faire porter le diagnostic de guérison virologique en l'absence d'un contrôle négatif de la CV VHC à distance (au moins 3 mois).

Le principal facteur associé à la probabilité de guérison spontanée est le polymorphisme de l'IL28B, particulièrement en cas d'infection par un génotype 1 ou 4 [40]. D'autres facteurs ont été inconstamment retrouvés : âge jeune, genre féminin, contamination sexuelle, origine non africaine, co-infection VHB, pic élevé des ALAT, taux élevé de CD4 [39].

Traitement de l'hépatite C aiguë

Données générales

La grande majorité des patients co-infectés par le VIH ont été traités par l'association d'interféron pégylé et ribavirine (1 000 à 1 200 mg/j en fonction du poids) pendant 24 à 48 semaines et le taux de réponse virologique soutenue (RVS) varie entre 50 et 90 % dans les études incluant au moins 20 patients. Dans les deux études françaises publiées, les taux de RVS étaient respectivement de 65 et 82 % [38, 41]. Parmi les facteurs prédictifs de RVS, la réponse virologique rapide (RVR) à 4 semaines était le facteur le plus fréquemment retrouvé. Les autres facteurs comme l'observance, la réponse virologique précoce (RVP) à 12 semaines, la prolongation du traitement au-delà de 24 semaines ou un génotype non-1 étaient inconstamment retrouvés. Le polymorphisme de l'IL28B semble également prédictif de la réponse au traitement de l'hépatite C aiguë [42].

Quand débiter le traitement ?

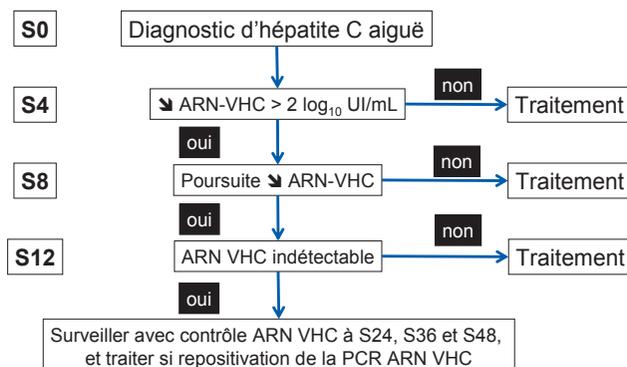
Étant donné les faibles chances de guérison spontanée, les taux élevés de réponse au traitement de l'hépatite C aiguë, et la moindre probabilité de réponse au traitement et/ou la plus grande complexité du traitement en cas de passage à la forme chronique, l'indication d'un traitement anti-VHC est généralement posée chez tout patient VIH ayant une hépatite C aiguë, en l'absence de contre-indication.

Cependant, lorsque la date de contamination est connue et récente (≤ 3 mois) et/ou en cas de polymorphisme de l'IL28B favorable (rs12979860 C/C), il est proposé d'attendre 4 semaines lorsque le diagnostic d'hépatite C aiguë est porté avant de débiter le traitement anti-VHC, afin de voir si une clairance virale spontanée peut être espérée. Il ne sera

pas débuté de traitement anti-VHC si la CV VHC chute d'au moins $2 \log_{10}$ UI/mL après 4 semaines, si elle continue à diminuer à 8 semaines pour devenir indétectable à 12 semaines. Des contrôles de la négativité de la charge virale VHC à 24, 36 et 48 semaines devront être réalisés afin de s'assurer de l'absence de repositivation tardive.

Dans tous les autres cas, un traitement anti-VHC sera débuté (cf. figure 5).

Figure 5. Algorithme de traitement de l'hépatite C aiguë pour les patients dont la période de contamination est récente (d'après [43])



Cette phase d'observation permet également de prévoir le bilan préthérapeutique, l'adaptation du traitement antirétroviral si besoin, l'éducation thérapeutique et la mise en place de mesures d'accompagnement et de soutien, tout comme pour l'hépatite chronique. Elle est rendue possible par les résultats de certaines études qui montrent qu'un traitement débuté plus tardivement à 24 voire 48 semaines permet d'obtenir un taux de RVS qui reste élevé [44].

Ce résultat encourage aussi à traiter les infections virales C aiguës pour lesquelles il n'y a pas de date de contamination retrouvée, mais sans différer inutilement et exagérément le délai d'instauration du traitement anti-VHC.

Quel traitement et quelle durée de traitement ?

Le traitement le plus évalué et ayant permis d'obtenir les taux de RVS les plus élevés est la bithérapie Interféron pégylé et ribavirine.

Il est recommandé d'adapter la durée de traitement en fonction de la RVR (CV VHC négative à S4) [37]. Chez les patients avec RVR, un traitement de 24 semaines est habituellement suffisant. Chez les patients sans RVR à 4 semaines, un traitement de 48 semaines est proposé et stoppé à S12 si la charge virale VHC ne baisse pas de plus de $2 \log_{10}$ UI/mL à cette échéance [44].

Une étude observationnelle récente [45] conduite chez 20 patients a montré qu'une trithérapie avec le télaprévir permettait, chez les patients avec un virus de génotype 1, d'obtenir un taux de guérison de 82 %, qui est donc comparable aux taux obtenus sous bithérapie dans des études les plus récentes, mais avec une durée de traitement plus courte (12 semaines). Il n'y a cependant pas suffisamment de données, en juin 2013, pour établir la balance bénéfique d'une trithérapie anti-VHC instaurée d'emblée dans le traitement des hépatites C aiguës de génotype 1. La bithérapie interféron pégylé-ribavirine reste donc le traitement de référence.

Pour les patients infectés par un VHC génotype 1, sans RVR, sous bithérapie interféron pégylé-ribavirine, l'adjonction de bocoprévir ou de télaprévir peut se discuter à partir de S4 (hors AMM), si possible dans le cadre d'essais ou d'observatoires.

Comment définir l'éradication virale C?

La RVS est définie par une CV VHC négative 24 semaines après la fin du traitement anti-VHC (RVS24).

Quel suivi?

La négativation de la CV VHC après arrêt du traitement doit être surveillée régulièrement, en plus du renouvellement des messages de prévention, du fait de la fréquence rapportée des recontaminations VHC.

Quelle attitude en cas de primo-infection VIH et d'hépatite C aiguë concomitantes?

Il est proposé de ne pas débiter les traitements anti-VIH et anti-VHC simultanément. Il peut dans cette situation être discuté au cas par cas de prioriser le traitement précoce de l'hépatite C aiguë par rapport au traitement antirétroviral (cf. chapitre «Primo-infection»).

Dépistage prévention et réduction des risques d'infection à VHC

Cf. chapitres «Prévention» et «Dépistage».

Co-infection VIH-VHB**Épidémiologie**

Du fait de modes de transmission communs au VIH et au virus de l'hépatite B (VHB), le pourcentage de personnes infectées par le VIH ayant été en contact avec le VHB (anticorps anti-HBc positif) était élevé (37,6 %), alors que la prévalence d'une infection VHB active (Ag HBs+ ou ADN VHB+) était de 7 % en France en 2004 [46].

L'incidence de l'hépatite B chez les personnes infectées par le VIH est mal connue, probablement d'environ 1 pour 100 patients-années en France [47], comme aux USA [48]. Ces «nouvelles» antigénémies HBs positives correspondent soit à des contaminations récentes, y compris chez des patients vaccinés contre le VHB ayant perdu leur immunité, soit à des réactivations du VHB, en cas de détérioration immunitaire ou d'arrêt brutal d'un traitement antirétroviral actif sur le VHB (lamivudine, emtricitabine, ténofovir), aussi bien chez des patients avec anticorps anti-HBc isolés, que chez ceux avec cicatrice sérologique (anticorps anti-HBc et/ou anticorps anti-HBs positifs).

Les patients porteurs du VIH sont plus fréquemment infectés par un VHB sauvage (AgHBe positif) que les patients mono-infectés par le VHB (46,4 % vs 32,8 %) [49]. Les patients infectés avec des virus VHB mutants pré-C (AgHBe négatif et ADN-VHB positif) peuvent présenter des lésions hépatiques plus sévères, malgré une réplication plus faible et plus fluctuante que chez les patients infectés par des souches sauvages. Le génotype A du VHB prédomine dans les pays du Nord (70 % en France [49, 50] et 60 % dans une étude australo-américaine [51]), suivi du D et du E, ce dernier d'origine africaine témoignant des flux migratoires Sud-Nord [50]. Enfin, la présence de mutations spontanées du gène S du VHB, prédisposant à des échecs de dépistage et de vaccination [52], semble très rare, mais il augmente de façon importante sous traitement suboptimal par lamivudine (17,5 % sur 3 ans pour les mutations prédisposant à des échecs de protection vaccinale, 6,4 % sur 3 ans pour celles exposant à des erreurs de dépistage), en association à des mutations du gène pol induites par les analogues nucléos(t)idiques (qui prédisposent à des échecs de traitement) [53].

La co-infection par le virus Delta est retrouvée chez 12 % des patients co-infectés VIH-VHB en France [49]. La co-infection par le VHC est retrouvée chez 15 % d'entre eux (soit 1,6 % de l'ensemble des patients infectés par le VIH), tandis qu'une quadri-infection VIH-VHB-VHC-VHD est retrouvée chez 3 % des patients VIH-VHB environ [50]. Ces multi-infections aggravent de façon considérable le pronostic hépatique [54]. Du fait des interférences virales fréquentes chez ces patients, il peut être difficile de savoir avec certitude quels virus répliquent de façon chronique [54].

Histoire naturelle

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

L'infection par le VIH modifie l'histoire naturelle de l'infection par le VHB et aggrave globalement le pronostic de l'hépatite chronique B [55]. En diminuant les séroconversions HBe ou HBs spontanées par altération de la réponse immune innée anti-VHB, elle multiplie par 5 le risque de passage du stade aigu au stade chronique, en comparaison à des patients mono-infectés par le VHB. La vitesse de progression de la fibrose vers la cirrhose est par ailleurs augmentée et le risque d'apparition d'un carcinome hépatocellulaire est majoré [56].

L'une des causes récemment avancées est la capacité propre du VIH, en synergie avec le VHB, à inhiber la fonction de récepteurs toll-like, entraînant l'activation de cytokines et de facteurs de transcription pro-inflammatoires qui seraient responsables de l'accélération de la fibrogenèse [57]. L'âge, une réplication virale B importante, un taux de lymphocytes CD4 bas, la persistance de l'Ag HBe et l'absence de traitement antirétroviral incluant une molécule efficace sur le VHB, sont des facteurs de mauvais pronostic de l'évolution de l'infection à VHB [55]. D'autres facteurs comme les co-infections par le VHC et le virus Delta, la consommation d'alcool, la présence de stéatose non alcoolique, la diversité génétique du VHB (en particulier le génotype G) sont aussi des facteurs indépendants d'aggravation de la fibrose. En revanche, la morbidité diminue chez les patients traités par antirétroviraux, par rapport aux patients non traités [21, 55] comme en témoigne la baisse de la prévalence des cirrhoses décompensées sous multithérapies antirétrovirales incluant du ténofovir [58].

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

Il ne semble globalement pas y avoir de retentissement du VHB sur l'évolution immunovirologique de l'infection par le VIH. Cependant, l'essai SMART a montré que lors des phases d'interruption du traitement antirétroviral, il existait une diminution des CD4 et une augmentation de la charge virale VIH plus importants chez les patients co-infectés VIH-VHB que chez les patients mono-infectés par le VIH [59].

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 (de l'ordre de 13/100 personnes-années [60]). Leur origine peut être secondaire à une cause habituelle d'hépatite aiguë d'une part, ou directement au VHB d'autre part. Deux causes plus spécifiques au VHB sont à retenir : l'apparition de mutants résistants aux analogues nucléo(s/t)idiques anti-VHB, et la réactivation VHB qui peut survenir spontanément, souvent de façon associée à l'aggravation du déficit immunitaire ou à l'arrêt de molécules actives contre le VHB dans le cadre du traitement anti-VIH.

Diagnostic et bilan de l'hépatite chronique B

Beaucoup de progrès ont été fait dans l'évaluation virologique, sérologique et clinique des patients co-infectés VIH-VHB, comme le montrent les deux enquêtes de pratiques effectuées en 2005 et 2008 en France [49, 61]. Il reste cependant des lacunes qu'il est nécessaire de combler : en 2008, seulement 54 % des patients ont bénéficié d'un bilan sérologique et virologique VHB complet avant l'introduction des antirétroviraux, 65 % ont eu une évaluation du degré de fibrose (dont un tiers par biopsie hépatique), tandis que 19 % des patients n'ont pas bénéficié de dépistage de l'hépatite Delta.

Chez tout patient infecté par le VIH, le dépistage du VHB doit être systématique (antigène HBs, anticorps anti-HBc), de même que la recherche d'une immunisation contre le VHB (anticorps anti-HBs). Ce dépistage doit être répété annuellement en l'absence de séroprotection (Ac anti-HBs < 10 mUI/mL), en parallèle de l'application de mesures préventives.

Dans le cas d'un niveau de séroprotection faible (Ac anti-HBs < 100 mUI/mL), ce taux doit être contrôlé annuellement.

- Chez tout porteur de l'Ag HBs doivent être réalisés :
- une *recherche des anticorps anti-Delta* ; une sérologie Delta positive doit conduire à la recherche d'une répllication virale du VHD par biologie moléculaire (ARN du VHD) ;
 - la *détermination du profil HBe* : il permet de différencier d'une part les patients porteurs d'un virus sauvage (Ag HBe+) des patients porteurs d'un virus mutant pré-C (Ag HBe- et ADN-VHB +), et d'autre part d'évaluer la séroconversion HBe sous traitement, qui est un critère relatif d'efficacité. Les patients Ag HBe+ ont plus souvent un niveau élevé d'ADN-VHB indépendamment du taux d'ALAT. Les sujets mutants pré-C ont souvent une virémie plus faible voire indétectable et souvent fluctuante ;
 - la *quantification de la charge virale (CV) du VHB* : le test utilisé doit être quantitatif avec une bonne sensibilité. Les meilleurs tests sont actuellement ceux reposant sur l'amplification génique en temps réel et les résultats sont exprimés en UI/mL et en logUI/mL. L'utilisation d'un même test est recommandée pour suivre la cinétique de la charge virale pour un patient donné. Afin d'identifier les patients ayant de faibles répllications virales, il est parfois utile, notamment chez les patients Ac anti-HBe+, de répéter les mesures de charges virales du fait de leur fréquente fluctuation. Chez les patients qui ont une cytolysse inexplicée et/ou un profil sérologique avec anti-HBc isolé, il faut effectuer un dosage d'ADN-VHB afin d'éliminer une infection occulte à VHB. Devant la présence isolée d'un Ac anti-HBc, une surveillance de l'ADN du VHB et de l'Ag HBs (tous les 6 mois) doit être systématique en cas d'immunosuppression, que celle-ci soit iatrogène ou liée à l'infection par le VIH ; en effet, une réactivation virale (réapparition d'une charge virale VHB et/ou de l'Ag HBs) peut se produire et l'instauration d'un traitement préemptif doit être discutée ;
 - un *examen clinique* : pour rechercher des signes d'hépatopathie chronique et des signes d'atteinte extra-hépatique secondaire au VHB, principalement néphrologique (créatininémie, protéinurie, hématurie).

À ce jour, il n'y a pas d'indication à effectuer en routine le génotypage du VHB, ni la caractérisation génétique des profils des mutants pré-C. Le séquençage du gène pol à la recherche de mutations de résistance aux analogues nucléosidiques peut se discuter en cas de contrôle virologique non satisfaisant.

Le dosage des plaquettes, du taux de prothrombine, de l'albuminémie, l'échographie abdominale et le dosage d'alpha-fœtoprotéine permettent de rechercher d'une part des signes directs ou indirects de cirrhose et d'autre part un carcinome hépatocellulaire qui peut survenir à n'importe quel stade de l'infection VHB. L'échographie hépatique est à réaliser tous les 6 mois en cas d'hépatite B active (notamment chez les patients gardant une multiplication virale significative et âgés de plus de 50 ans ou originaires d'Asie ou d'Afrique subsaharienne), en cas d'antécédent familial de carcinome hépatocellulaire, ou en cas de cirrhose constituée [62]. Le dosage d'alpha-fœtoprotéine peut être associé à l'échographie pour le dépistage, mais au seuil de 20 ng/ml sa spécificité est faible. Le contrôle virologique soutenu de la répllication VHB ou la séroconversion HBe diminuent mais n'éliminent pas le risque de carcinome hépatocellulaire [62].

L'évaluation de l'atteinte hépatique (qui a pour but la détermination du degré d'activité nécrotico-inflammatoire et de fibrose) repose aussi sur l'étude histologique du foie par la PBH ou les tests non invasifs, de plus en plus utilisés (mais non remboursés) [49] : marqueurs sériques de fibrose (Fibrotest®, Fibromètre®, Hepascore et score de Zeng) [63] et élastométrie. Leur place est superposable à celle proposée pour le VHC, mais il faut cependant utiliser des seuils adaptés à la co-infection VIH-VHB (cf. tableau 9).

Tableau 9. Tests non invasifs chez les patients co-infectés VIH-VHB : valeurs seuils et valeurs prédictives positives et négatives (d'après [14, 63, 64])

	Seuil utilisé	Valeur Prédictive Positive (%)	Valeur Prédictive Négative (%)	AUROC
Fibrotest*				
≥ F2	0,43	80	61	–
F4	0,74	50	94	0,87
Fibromètre*				
≥ F2	0,46	78	62	–
F4	0,83	52	96	0,9
Hepascore				
≥ F2	0,48	77	57	–
F4	0,9	60	96	0,91
Fibroscan*				
≥ F2	5,9 kPa	91	74	0,85
F4	9,4 kPa	79	98	0,96

Traitement de l'hépatite B chronique

Objectifs du traitement

L'objectif primaire du traitement contre le VHB est d'obtenir une négativation de l'antigène HBS, préalable à une séroconversion anti-HBS, rare dans le contexte de l'infection par le VIH. Un objectif plus réaliste est l'obtention d'une suppression efficace et durable de l'ADN-VHB, condition nécessaire (mais pas toujours suffisante) pour une stabilisation puis une régression des lésions histologiques nécrotico-inflammatoires, et une séroconversion HBe chez les patients Ag HBe+.

Indications thérapeutiques

Du fait de l'évolution plus rapide de la fibrose en cas de co-infection VIH, le traitement antirétroviral doit être instauré dès que possible chez les patients co-infectés VIH-VHB, indépendamment du taux de CD4, incluant des molécules ayant une activité duale anti-VIH et anti-VHB. Les principaux facteurs habituellement pris en compte dans l'indication du traitement spécifique de l'infection par le VHB (ALAT, répllication VHB, et importance des lésions nécrotico-inflammatoires) n'interviennent en pratique que peu dans la décision de traitement (European AIDS Clinical Society, Guidelines – Version 6.1 – November 2012).

Médicaments anti-VHB

On dispose de l'interféron pégylé et des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques.

Interféron pégylé

Chez les patients co-infectés VIH-VHB, l'interféron n'est que très rarement indiqué car le traitement antirétroviral est le plus souvent débuté précocement et permet de contrôler la répllication du VHB grâce à l'utilisation de molécules à activité duale anti-VIH et anti-VHB. Il peut cependant être une option chez les patients ayant un AgHBe+, une répllication virale faible, un taux élevé d'ALAT et un VHB de génotype A, qui sont des facteurs prédictifs d'une meilleure réponse chez les patients mono-infectés par le VHB. La durée du traitement est de 48 semaines. À ce jour, il n'a pas été montré d'intérêt à combiner le Peg-IFN à un analogue nucléosidique [65].

Lamivudine et emtricitabine (analogues nucléosidiques)

Ce sont deux molécules largement utilisées dans l'infection par le VIH et qui sont aussi actives sur le VHB. La lamivudine a pour avantages sa simplicité d'utilisation et sa faible toxicité. Son principal inconvénient est d'induire en monothérapie des mutations de résistance sur le gène de la polymérase du VHB (en particulier sur le motif YMDD), de l'ordre de 15 à 25 % par an et 70 à 80 % à 4 ans. Son usage en monothérapie anti-VHB doit donc être évité chez les patients co-infectés VIH-VHB. L'arrêt brutal de la lamivudine sans relais par

un autre traitement comporte un risque élevé de réactivation VIH, associée à un rebond clinique et biologique de l'hépatite B, parfois grave. L'emtricitabine (Emtriva®) (200 mg/j) est l'analogue fluoré de la lamivudine dont elle partage les avantages, les inconvénients et les règles d'utilisation. La résistance à l'emtricitabine est croisée avec celle de la lamivudine.

L'entécavir (analogue nucléosidique)

L'entécavir a montré chez les patients mono-infectés par le VHB une efficacité supérieure à celle de la lamivudine. Très bien toléré, la barrière génétique est élevée chez les patients naïfs de lamivudine (1 % de résistance à 4 ans). En revanche, du fait de la résistance croisée avec la lamivudine, ce taux monte à 50 % à 5 ans chez les patients déjà exposés à cette molécule. En raison de l'activité anti-VIH *in vitro* de l'entécavir [66] et de l'émergence de la mutation de résistance M184V sur le VIH en cas de monothérapie par entécavir [67], cette molécule ne doit pas être utilisée seule chez les patients co-infectés VIH-VHB. Son utilisation peut être discutée chez les patients intolérants au ténofovir dans le cadre d'une réflexion pluridisciplinaire, associé à une multithérapie anti-VIH efficace.

Le ténofovir (analogue nucléotidique)

L'efficacité du ténofovir dans le traitement de l'hépatite B chronique a été montrée chez les patients mono-infectés par le VHB et chez les co-infectés VIH-VHB, et ceci quel que soit le profil sérologique et même en cas de résistance à la lamivudine. Chez les patients co-infectés VIH-VHB, le ténofovir est le plus souvent utilisé en association avec la lamivudine ou l'emtricitabine [49, 68]. À ce jour, aucune mutation associée à une résistance du VHB au ténofovir n'a été décrite. Chez les patients co-infectés VIH-VHB ayant une indication à un traitement antirétroviral, le ténofovir doit être le choix préférentiel pour traiter le VHB. Après 5 ans de traitement, la réplication du VHB est en effet contrôlée chez 95 à 99 % des patients [58, 69], tandis qu'une séroconversion HBe est obtenue chez 50 % et 57 % des patients AgHBe+ traités par ténofovir et par ténofovir + emtricitabine respectivement. Dans la même étude, une négativation de l'Ag HBS est observée chez 25 et 29 % des patients AgHBe+ et traités par ténofovir et par ténofovir + emtricitabine (27 et 36 % des patients des patients AgHBe-). Enfin, la suppression virale prolongée s'accompagne d'une amélioration histologique [54], même en cas de cirrhose [70].

L'adéfovir (analogue nucléotidique)

Son utilisation est actuellement très marginale en raison d'une efficacité moindre par rapport à celle du ténofovir et de l'émergence fréquente de souches résistantes. Son utilisation ne doit être évoquée qu'après avis spécialisé.

Telbivudine (analogue nucléosidique)

La telbivudine à la posologie de 600 mg/jour a été développée pour traiter la mono-infection VHB. Cependant, du fait du développement important de résistances croisées avec la lamivudine et du fait de son efficacité inférieure à celle de l'entécavir, son utilisation est très marginale et ne doit être évoquée que sur avis spécialisé.

Stratégies thérapeutiques

Le ténofovir est le choix préférentiel du traitement de l'hépatite B, si possible en association avec la lamivudine ou l'emtricitabine, et ce même s'il n'a pas été fait la preuve chez les patients co-infectés VIH-VHB d'une supériorité virologique de l'association par rapport au ténofovir seul. Cependant, l'utilisation du ténofovir comme seul agent anti-VHB est possible, du fait de la puissance et de la barrière génétique très élevée de cette molécule.

L'entécavir peut être utilisé chez les patients intolérants au ténofovir (en particulier en cas de contre-indication néphrologique). Il ne faut pas oublier toutefois que son efficacité sera limitée à long terme chez les patients infectés par une souche présentant une mutation du gène de la polymérase (en particulier sur le motif YMDD, responsable d'une résistance à la lamivudine), ainsi que chez les patients exposés à long terme à un traitement par lamivudine en monothérapie anti-VHB. Chez un patient déjà exposé à la lamivudine ou à l'emtricitabine, il est recommandé de rechercher la présence de la mutation YMDD avant de débiter l'entécavir. En cas de présence d'une telle mutation, ou lorsque sa recherche

n'est pas possible, la posologie recommandée est alors de 1 mg/j d'entécavir. En cas d'utilisation de l'entécavir, le traitement associé par lamivudine ou emtricitabine devra être arrêté, s'il n'avait pour seule indication que le contrôle de la répllication du VHB (du fait d'une résistance du VIH à des molécules). En effet, du fait des résistances croisées du VHB (cf. tableau 10), il n'y a aucun intérêt à associer soit deux analogues nucléosidiques, soit deux analogues nucléotidiques.

Dans les très rares circonstances où il n'y a pas de traitement antirétroviral, les molécules sans activité antirétrovirale peuvent être utilisées (interféron pégylé, adéfovir et telbivudine), après avis spécialisé. Il est contre-indiqué d'utiliser la lamivudine, l'entécavir et le ténofovir en l'absence d'un traitement antirétroviral puissant associé, en raison du risque d'émergence de résistance du VIH à ces molécules. Du fait de la faible barrière génétique de l'adéfovir et de la telbivudine, si l'ADN-VHB est encore détectable après 12 mois de traitement, l'introduction d'un traitement antirétroviral doit être envisagée. Dans le cadre d'une multithérapie anti-VIH, il faut alors inclure le ténofovir associé à la lamivudine ou à l'emtricitabine.

Surveillance

Surveillance de l'efficacité

L'efficacité des traitements doit être appréciée par la baisse continue de la charge virale VHB puis l'obtention d'une charge virale indétectable et d'une séroconversion HBe (chez les personnes infectées par un VHB sauvage). Une surveillance de la charge virale VHB et des transaminases doit donc être réalisée une fois tous les 3 mois jusqu'à ce que la charge virale devienne indétectable, puis au moins annuellement si l'observance du traitement est bonne. La répétition de la recherche des marqueurs HBe n'est pas utile chez les porteurs d'un virus mutant pré-C. La recherche de l'Ag HBs et des anticorps anti-HBs doit être faite annuellement pour apprécier la disparition de l'Ag HBs et l'acquisition des anticorps anti-HBs. La diminution des taux quantifiés des Ag HBe et Ag HBs, 6 mois après le début du traitement par ténofovir pourrait aider à prédire la survenue de la négativation des Ag HBe et Ag HBs, 3 et 6 ans après le début du traitement chez les patients Ag HBe + [71, 72].

En cas de répllication virale persistante et faible sous ténofovir (inférieure à 1000 UI/mL) et après avoir vérifié l'observance du patient, l'ajout d'entécavir est envisageable en l'absence d'exposition antérieure à la lamivudine ou à l'emtricitabine. Cependant, en l'absence de données qui montrent un intérêt clinique à long terme de cette stratégie, la décision d'utiliser une bithérapie par ténofovir et entécavir doit être prise en concertation pluridisciplinaire et sa poursuite discutée selon les résultats virologiques à 6 mois.

Devant l'augmentation confirmée de plus d'un \log_{10} de la charge virale VHB, une résistance au traitement doit être recherchée et l'observance vérifiée. Dans cette situation, la détermination de la séquence du gène codant la polymérase virale peut être justifiée. L'identification de mutations de résistance aux molécules administrées peut être une aide à l'adaptation du traitement de seconde intention (cf. tableau 10). Le séquençage de ce gène peut également servir à la détermination du génotype, marqueur prédictif de réponse à l'interféron.

Surveillance de la tolérance

La recherche d'une insuffisance rénale et de facteurs néphrotoxiques (hypertension artérielle, diabète, atteinte liée au VIH ou au VHB, traitements en cours) doit être systématique avant de débiter le traitement. La surveillance de la fonction rénale (clairance de la créatinine estimée selon la formule MDRD – cf. annexe 4 –, phosphorémie, protéinurie et glycosurie) est recommandée tous les 3 mois pendant un an puis tous les 6 mois, si le risque rénal est faible. Chez tous les autres patients, cette surveillance doit être mensuelle pendant 3 mois, puis tous les 3 mois pendant 9 mois puis tous les 6 mois. Cette surveillance rénale est essentielle pour adapter précocement la posologie des analogues en fonction de la clairance de la créatinine (cf. tableau 11).

Tableau 10. Sensibilité du VHB aux analogues nucléosidiques ou nucléotiques en fonction des mutations associées à la résistance aux molécules

Résistance / Mutations associées	Sensibilité de la souche aux molécules disponibles					Traitement suggéré
	Lamivudine	Télovudine	Entécavir	Adéfovir	Ténofovir	
Lamivudine						
rtM204V +/- rtL180R rtM204I +/- rtL180R (avec ou sans mutations compensatoires)	R	R	I	S	S	Ajout de ténofovir (ou adéfovir)
Télovudine						
rtM204I	R	R	I	S	S	Ajout de ténofovir (ou adéfovir)
Entécavir						
rtL180R +/- rtM204V + au moins une mutation en rtI194; rtS202 ou rtR250	R	R	R	S	S	Ajout de ténofovir (ou adéfovir)
Adéfovir						
rtA181V/T	S/I	S/I	S	R	S*	ténofovir + lamivudine (ou FTC) (considérer également entécavir)
rtN236T	S	S	S	R	S*	ténofovir + lamivudine (ou FTC) ou télovudine (considérer également entécavir)

Légende : S : sensible; R : résistant; I : résistance de faible niveau. S* la sensibilité au ténofovir des souches résistantes à l'adéfovir pourrait être réduite.

Tableau 11. Proposition d'adaptation de la posologie et du rythme d'administration des analogues nucléosi(di)ques en fonction de la clairance de la créatinine.

	Clairance de la créatinine (MDRD, ml / min)				
	>50	30 -49	10-29	<10	Hémodialyse
Adéfovir	10 mg/j	10 mg/2j	À discuter	Contre-indiqué	10 mg/7j*
Ténofovir disoproxyl fumarate (TDF)	300 mg/j	300 mg/2j	À discuter	Contre-indiqué	300 mg/7j*
Lamivudine (LAM)	100 mg/j	50 mg/j**	15-29 5-14 25 mg/j** 15 mg/j **	<5 10 mg/j**	10 mg/7j*
Télovudine	600 mg/j	600 mg/2j	600 mg/3j		600 mg/7j*
Entécavir	Naïf	0,5 mg/j	0,25 mg/j**	0,15 mg/j**	0,05 mg/j***
	Lam-R	1 mg/j	0,5 mg/j**	0,3 mg/j**	0,1 mg/j***

*Après dialyse, ** solution buvable.

La baisse de la clairance de la créatinine sous ténofovir doit conduire à rechercher l'existence d'une tubulopathie rénale (dont le diagnostic peut nécessiter une ponction biopsie rénale) dépendante des concentrations plasmatiques de ténofovir, elle est la plupart du temps réversible à l'arrêt du traitement. L'adaptation posologique par la baisse des doses ou l'espacement des prises en fonction de la clairance de la créatinine, validée par un dosage plasmatique résiduel de ténofovir, peut parfois permettre la poursuite prudente du traitement, sous réserve d'une surveillance rapprochée.

Cependant, si l'arrêt du ténofovir s'impose, il faut substituer le ténofovir en tenant compte de l'historique des traitements anti-VHB et de l'existence éventuelle de mutations antérieures à la lamivudine ou à l'emtricitabine, qu'il convient de rechercher par la réalisation d'un test génotypique de résistance, pour la recherche de la mutation YMDD. En l'absence de résistance à la lamivudine ou à l'emtricitabine, l'administration d'entécavir est possible à la posologie de 0,5 mg une fois par jour. En présence de la mutation YMDD, l'administration d'entécavir est possible à la posologie de 1 mg une fois par jour, mais elle reste associée à un risque élevé d'échec virologique.

Arrêt des traitements anti-VHB

Les traitements prescrits dans le cadre des combinaisons antirétrovirales, qui sont aussi efficaces sur la réplication du VHB ne doivent pas être arrêtés chez les patients co-infectés VIH-VHB, en raison du risque majeur de réactivation virale B, parfois sous la forme d'une

hépatite aiguë sévère voire fulminante et avec également le risque de la reprise évolutive de l'hépatite B et l'aggravation à long terme des lésions histologiques.

Une décision d'arrêt des traitements peut être prise au cas par cas, en cas de très bon contrôle virologique VHB et au moins 6 mois après séroconversion HBs, voire HBe, après avis spécialisé, et dès lors qu'un bénéfice est escompté du fait de l'arrêt de ce traitement. En effet, des cas de réactivations ont été rapportés après arrêt du traitement anti-VHB et malgré une séroconversion préalable [49].

Co-infection VIH-VHB-VHDelta

L'hépatite Delta est une des causes d'hépatite chronique les plus agressives chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB. De par son caractère déficitaire, le virus Delta a besoin du VHB pour se répliquer : l'infection aiguë fait donc suite à l'acquisition simultanée du VHB et du VHD (co-infection VHB-VHD), ou à l'acquisition du VHD lors du portage chronique du VHB (surinfection Delta). Dans le premier cas, la clairance spontanée du VHD est très fréquente (le plus souvent après une hépatite très cytolytique qui peut être fulminante), tandis que l'évolution vers la chronicité intervient dans la grosse majorité des cas lors des épisodes de surinfection [73, 74]. Le mode majeur de transmission chez les patients infectés par le VIH est la toxicomanie intraveineuse (pour les personnes d'origine caucasienne) et les relations hétérosexuelles (pour les migrants d'Afrique subsaharienne). Une co-infection par le VHD est retrouvée chez 12 % des patients co-infectés VIH-VHB en France [49], et 14,5 % en Europe ont une sérologie VHD positive (dont 87 % avec un ARN-VHD détectable), avec un gradient Nord-Sud de 9 à 25 % [75].

Chez les patients infectés par le VIH, l'évolution de la co-infection VIH-VHB-VHD est beaucoup plus péjorative que la seule co-infection par le VHB [76]. Au stade chronique la co-infection VHB-VHD est surtout associée à une augmentation du risque de cirrhose [77], avec un gradient de risque qui augmente entre la bi- tri- et quadri-infection VIH-VHB-VHC-VHD [78]. En revanche, l'infection par le VHD ne semble pas à ce jour influencer l'évolution de l'infection par le VIH [77]. Cependant le risque d'hépatotoxicité médicamenteuse est significativement augmenté au cours des infections VIH-VHB-VHD.

Le dépistage de l'infection par le VHD est indispensable chez tous les patients VIH-VHB. Les IgM anti-VHD sont positives en phase aiguë, alors que seules les IgG sont positives en phase chronique. Le diagnostic d'infection est donc porté par une sérologie positive ; celle-ci doit conduire à la réalisation d'un dosage de la virémie VHD par PCR afin de déterminer s'il y a ou non une répllication virale Delta.

L'évaluation des lésions de fibrose chez les patients infectés de façon chronique par le VHB et le VHD est le plus souvent réalisée à l'aide d'une biopsie hépatique, les tests non invasifs n'étant pas validés dans cette situation.

L'évolution spontanée de l'hépatite Delta chez le patient infecté par le VIH se fait rarement vers la négativation de l'ARN Delta et de l'Ag HBs. Le phénomène d'interférence virale, bien décrit chez les patients co-infectés VHB, VHC et VHD, est encore plus accentué chez les patients également porteurs du VIH [54], ce qui implique de répéter les quantifications virales avant de conclure à une éventuelle séroconversion VHC ou VHD en cas d'ARN-VHC ou ARN-VHD indétectable.

L'indication thérapeutique de l'infection par le VHD repose sur un ARN-VHD détectable, sauf dans les rares cas où la fibrose hépatique est minime. Le traitement actuellement recommandé au cours de l'hépatite Delta reste l'interféron pendant 48 semaines. L'objectif est l'obtention d'un ARN-VHD indétectable, atteint dans 30 % des cas [73]. Il est possible que la cinétique de décroissance de l'Ag HBs permette à l'avenir d'adapter la durée du traitement par interféron. Les analogues nucléos(t)idiques n'ont pas d'efficacité sur la répllication VHD, mais il a été récemment décrit au cours de ces traitements, une diminution de l'Ag HBs quantitatif, de l'ARN delta, des ALAT, et une amélioration pronostique [79].

En pratique, le traitement antirétroviral est débuté d'emblée chez les patients VIH-VHB-VHD, en incluant une molécule efficace sur la répllication virale B (ténofovir préférentiellement), afin d'obtenir une inhibition de la répllication virale B. S'il existe une indication à un traitement antiviral delta, celui-ci sera débuté ensuite. Dans les très rares cas où un traite-

ment antirétroviral ne serait introduit d'emblée, un traitement par interféron pégylé alpha 2a seul peut être débuté (sur une durée d'au moins un an) afin d'essayer d'obtenir une efficacité à la fois sur le VHB et sur le VHD. S'il est inefficace et que le traitement antirétroviral n'est toujours pas débuté, le patient sera traité par un analogue sans activité anti-VIH.

Éducation thérapeutique et accompagnement du patient

Éducation thérapeutique et observance du traitement anti-VHC

La loi Hôpital Patients Santé Territoires (HPST) du 21 juillet 2009 a inscrit l'éducation thérapeutique dans le Code de la santé publique. Les buts de l'éducation thérapeutique dans le traitement du VHC chez les personnes co-infectées sont multiples pour :

- permettre au patient d'acquérir les techniques d'injection du traitement de l'hépatite C ;
- l'aider à adhérer au traitement et lui donner plus de chances de succès thérapeutique ;
- établir une relation de confiance ;
- permettre au patient d'être autonome avec son traitement et se sentir en sécurité, notamment pour savoir faire face aux effets indésirables ;
- aider le patient à avoir une qualité de vie adaptée à sa vie familiale, sociale et professionnelle.

L'observance aux traitements anti-VHC comme aux antirétroviraux est dynamique et dépendant de la période de traitement dans le cas du VHC (24, 48 semaines) chez les co-infectés comme les mono-infectés. Elle est difficilement prédictible avant l'initiation du traitement et dépend surtout des effets secondaires : il ne doit pas y avoir d'*a priori* sur des problèmes d'observance chez les usagers de drogue, ou selon la race, l'âge, le genre, les conditions sociales, la consommation d'alcool, le taux de CD4. En revanche, il faut prendre en compte la perception et la tolérance antérieures des traitements.

L'impact de l'observance est particulièrement important pendant la phase d'induction du traitement, comme cela a été montré pour le traitement Peg-IFN et ribavirine associé ou non à un IP du VHC, vu la cinétique des effets indésirables de ce traitement. Cela justifie un effort dans cette période renforcée par la notion de facteurs prédictifs de RVS (S4, S12). Le traitement du VHC ayant un temps déterminé, la mauvaise observance peut se faire aussi au final au détriment du traitement anti-VIH.

Les interventions d'éducation thérapeutique sont efficaces pour améliorer l'observance mais les acquis dans l'éducation thérapeutique VIH doivent être élargis et adaptés aux différentes populations (migrants, HSH, usagers de drogues...) [80, 81].

L'éducation thérapeutique doit être particulièrement renforcée avec les trithérapies Peg-IFN et ribavirine et télaprèvir, compte tenu à la fois du nombre de comprimés et des contraintes alimentaires.

L'accompagnement associatif

Les coordonnées d'associations de patients (SOS-Hépatites, AIDES) et des lignes téléphoniques d'aide (SOS Hépatites, Hépatites info service, Santé info droits) seront fournies à tous les patients (cf. annexe 4). Les associations peuvent jouer un rôle important dans l'écoute du vécu du patient et de son entourage, dans l'information sur la maladie et les traitements, dans la préparation à la thérapie et dans le soutien au cours du traitement, ainsi qu'après. L'accompagnement associatif, sous forme d'entretiens individuels, ou par téléphone ou de groupes de paroles ne remplace pas l'éducation thérapeutique mais lui est complémentaire. Les groupes d'autosupport, ou l'éducation par les pairs, permettent de confronter les expériences, les solutions pour gérer les effets indésirables, le retraitement en cas d'échec, contribuent à une bonne observance et à ne pas arrêter les thérapies.

Cirrhose

Importance épidémiologique et clinique

La cirrhose constitue la complication majeure des hépatites chroniques B et C et représente un tournant critique dans l'évolution de ces maladies. L'histoire naturelle de la fibrose chez les patients co-infectés par le VIH et les virus des hépatites se distingue de celle des patients mono-infectés par une progression plus rapide vers la cirrhose et par des conséquences plus graves [82]. D'autres facteurs que la co-infection proprement dite, interviennent également : l'insulinorésistance fréquemment observée dans cette population, la consommation d'alcool considérée comme excessive chez 35 % des patients de l'étude PROSPECTH, l'hépatotoxicité de certaines molécules antirétrovirales et le possible mais rare impact des syndromes de restauration immunitaire [2].

Les conséquences en termes de morbidité et de mortalité sont importantes. Le taux de mortalité chez les patients infectés par le VIH avec cirrhose compensée est de 5,8 % par an depuis l'ère des antirétroviraux, plus élevé que chez les patients VIH non cirrhotiques ou chez les patients cirrhotiques non VIH [21]. Parallèlement, la proportion des carcinomes hépatocellulaires a progressivement augmenté depuis 15 ans et représente aujourd'hui 30 à 40 % des décès liés au foie chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC [83]. Ces tumeurs surviennent chez des patients jeunes, bien contrôlés sur le plan immunovirologique VIH, et sont souvent diagnostiquées à un stade plus avancé que dans la mono-infection par le VHC [5]. Il est donc indispensable de faire un diagnostic précoce de la cirrhose, de mettre en place un suivi systématique et spécialisé par un hépatologue et de proposer une stratégie thérapeutique dont fait partie la transplantation hépatique pour les formes les plus sévères.

Diagnostic

Le diagnostic de cirrhose était habituellement fait par biopsie du foie, mais cette technique a progressivement été remplacée le plus souvent par une évaluation non invasive de la fibrose. Le Fibroscan® permet d'obtenir de bonnes valeurs prédictives positive (proches de 90 et 80 %) et négative (proches de 100 %) de cirrhose aux seuils de 14,5 kPa pour la co-infection VIH-VHC et de 9,4 kPa pour la co-infection VIH-VHB (cf. tableaux 2 et 9). D'autres critères cliniques et biologiques peuvent aider au diagnostic : thrombopénie d'hypertension portale, signes d'insuffisance hépatocellulaire, décompensation clinique de la maladie, foie dysmorphique à l'échographie avec hypertrophie du segment I, inversion du flux dans la veine porte à l'écho-doppler. En cas de discordance entre le résultat de Fibroscan® et la présentation clinique et/ou biologique, un test biologique sera réalisé, ou une PBH en cas de discordance persistante ou de comorbidité associée ou suspectée.

Suivi – dépistage des complications

Un suivi systématique doit être mis en place en collaboration avec les équipes d'hépatologie. Une fibroscopie œsogastroduodénale est indispensable dès le diagnostic posé, afin d'identifier la présence éventuelle de varices œsophagiennes pouvant nécessiter une prophylaxie par bêtabloquants. Une attention toute particulière doit être portée sur le dépistage du carcinome hépatocellulaire (CHC). Le risque de CHC existe chez tout patient cirrhotique, et persiste même longtemps après éradication du VHC chez les personnes cirrhotiques (même s'il est moins important qu'en l'absence d'éradication virale C) [84].

Il est recommandé de réaliser une échographie hépatique, au mieux tous les 3 à 6 mois, faite par un radiologue ou un hépatologue formé dans le dépistage de cette maladie. Cette stratégie permet de dépister les CHC curables, c'est-à-dire si possible, uniques et de taille inférieure à 5 cm de diamètre [85]. Un dosage de l'alpha-fœtoprotéine est aussi à réaliser tous les 6 mois. Combiné à l'échographie hépatique, ce dosage permet d'augmenter le taux de dépistage de 6 à 8 %. Un dosage normal n'élimine pas le diagnostic de CHC car seulement 10 à 20 % des tumeurs à un stade précoce sont associées à un taux élevé (mais sont alors plus agressives). À l'inverse, une élévation peut accompagner une exacerbation de l'atteinte hépatique. Un seuil de 20 ng/mL offre une bonne sensibilité mais une spécificité faible, tandis qu'un seuil de 200 ng/mL fait chuter la sensibilité à 22 % mais avec une spécificité élevée [62].

Transplantation hépatique

Qui et quand?

L'évaluation de la gravité de la maladie doit être faite en utilisant le score MELD (INR+ créatinine+ bilirubine ; www.mdcalc.com, cf. annexe 5). L'aggravation progressive du score MELD sur un suivi semestriel régulier, et ceci dès un score de MELD à 12, doit faire adresser le patient à un centre de transplantation hépatique pour prise de contact initial. Certaines complications spécifiques, telles qu'une ascite réfractaire aux traitements médicaux ou une encéphalopathie hépatique chronique, représentent des indications de transplantation hépatique, y compris chez les patients à score de MELD <15 [86].

La situation du carcinome hépatocellulaire est différente car ces cancers surviennent le plus souvent chez des patients cirrhotiques dont la fonction hépatique est conservée et la cirrhose compensée. Il convient d'utiliser la classification BCLC, dite de Barcelone, pour classer les patients porteurs d'un CHC sur cirrhose, en fonction des critères suivants : état général du malade, gravité de la cirrhose selon le score de Child-Pugh (cf. annexe 5), présence d'une hypertension portale significative, critères morphologiques de la tumeur (taille et nombre de nodules) [87]. Selon les recommandations actuelles, seuls les patients des stades 0 et A, peuvent bénéficier d'un des trois traitements curatifs suivants : destruction percutanée sous contrôle radiologique, résection chirurgicale, transplantation hépatique. Un score spécifique appelé score AFP a été développé en France, et est pris en compte depuis 2013 pour l'inscription des patients atteints d'un CHC sur liste d'attente de transplantation hépatique [86]. Ce score tient compte de la taille du plus gros nodule, du nombre de nodules, et du taux d'alpha-fœtoprotéine au moment de l'inscription.

En ce qui concerne les patients co-infectés VIH-VHB, l'utilisation de combinaisons de molécules antirétrovirales (lamivudine-ténofovir, emtricitabine-ténofovir), rapidement très efficaces sur la réplication du VHB et du VIH, permet dans la majorité des cas de contrôler la maladie hépatique. Ainsi, la co-infection VIH-VHB constitue à l'heure actuelle une indication plus rare de transplantation hépatique, réservée essentiellement aux patients atteints de CHC.

Quel bilan prétransplantation?

Lorsqu'une transplantation hépatique est proposée, un bilan prétransplantation exhaustif à la recherche de foyers infectieux potentiels, de néoplasie extra-hépatique et d'éventuelles contre-indications cardiopulmonaires, est effectué. Les comorbidités, notamment métaboliques, sont particulièrement analysées. L'infection par le VIH ne représente plus une contre-indication à la transplantation hépatique, mais ne donne pas de priorité particulière. Un contrôle de l'infection VIH avec charge virale indétectable et taux absolu de CD4 > 100/mm³ en tenant compte de l'hypertension portale, est exigé. L'absence d'événements classant Sida sous traitement ARV est également un impératif. Une RCP cancer/VIH doit également être organisée pour valider ou adapter le traitement antirétroviral, initier des prophylaxies vis-à-vis des infections opportunistes, et planifier la surveillance, notamment.

Quels résultats post-transplantation?

Les résultats de la transplantation hépatique chez les patients VIH, principalement co-infectés par le VHC, sont moins bons que ceux des patients mono-infectés par VHC. La survie à 3 ans varie de 56 à 60 % pour les patients co-infectés VIH-VHC, mais elle est supérieure à 80 % pour les patients co-infectés par le VIH-VHB [88, 89]. Les difficultés principales dans le contexte de la co-infection VIH-VHC sont : a) la récurrence virale constante (et plus sévère) sur le greffon comme chez les mono-infectés ; b) une toxicité mitochondriale fréquente sur le greffon ; c) les interactions pharmacologiques entre le traitement antirétroviral et les immunosuppresseurs (dosages plasmatiques indispensables) ; d) une 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 précocement au centre de transplantation les patients cirrhotiques, si possible avant la première décompensation.

Quelles difficultés pratiques?

La récurrence VHC sur le greffon est constante et se manifeste par l'apparition d'une hépatite chronique caractérisée par une fibrose rapidement évolutive, avec un risque de fibrose sévère 2 ans après la greffe supérieur à 20 %, et un risque accru d'hépatite cholestastique fibrosante. Les inhibiteurs de calcineurine, ciclosporine et tacrolimus, qui sont les principaux immunosuppresseurs utilisés après la transplantation hépatique, sont aussi métabolisés par les CYP450 et donc susceptibles d'interagir avec les antirétroviraux. Selon les classes (IP/r ou INNTI), les immunosuppresseurs peuvent être victimes soit d'inhibition soit d'induction enzymatiques et favoriser ainsi, soit une toxicité par surdosage soit une inefficacité et un risque de rejet du greffon par sous-dosage. Évitant ces voies métaboliques oxydatives, le raltégravir est une alternative intéressante aux IP/r anti-VIH et aux INNTI, en cours d'évaluation dans plusieurs essais cliniques de transplantations (Transplantation hépatique ANRS148 LIVERAL ou rénale ANRS153 TREVE). Débutée bien avant la greffe, l'utilisation du raltégravir permettrait de ne pas interrompre le traitement ARV pendant la transplantation. Autre avantage, les interactions d'ordre pharmacocinétique avec le bocéprévir et le télaprévir sont modestes.

En revanche, du fait du pouvoir inhibiteur de télaprévir et bocéprévir sur le CYP3A, les ASC $0-\infty$ et C_{\max} sanguines de ciclosporine et tacrolimus étaient respectivement majorées d'environ $\times 4,3$ et $\times 1,3$ et $\times 70$ et $\times 9,3$ en association au télaprévir dans une étude en dose unique chez des sujets sains [22] (cf. annexe « Interactions » en fin d'ouvrage). Parallèlement, les demi-vies moyennes de ciclosporine et tacrolimus étaient augmentées de $\times 4$ et $\times 5$, alors que les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques de télaprévir n'étaient pas modifiés. Du fait des variabilités inter- et intra-individuelles conséquentes des pharmacocinétiques respectives des composés en présence, accentuées par les circonstances pathologiques, l'ajustement des doses respectives de ciclosporine et tacrolimus sur la base des mesures des concentrations sanguines respectives est recommandé. Dans le même ordre d'idée et compte tenu d'un métabolisme *via* les CYP450, l'utilisation des corticoïdes doit être prudente en association au télaprévir.

Pour les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire, à un stade ne permettant pas un traitement curatif, un traitement palliatif, par chimiothérapie systémique peut être proposé. Il s'agit du sorafenib (Nexavar®), inhibiteur de tyrosine kinase, qui est la seule molécule approuvée à ce jour dans cette indication. Substrat des CYP3A4 et UGT1A9 et inhibiteur des glycoprotéine-P et UGT1A1, le sorafenib est susceptible d'interagir non seulement avec les antirétroviraux mais aussi avec les anticalcineurines. Cependant, à ce jour, il n'existe pas d'essai clinique mettant en jeu ces interactions potentielles. La discussion et la décision éventuelle doivent se faire en RCP cancer/VIH.

Autres hépatites virales (A et E)

Virus de l'hépatite A

Le virus de l'hépatite A peut infecter beaucoup de personnes vivant avec le VIH, particulièrement les voyageurs (avec une contamination entérique), les usagers de drogues intraveineuses (par contamination sanguine) et les homosexuels masculins (avec transmission par voie sexuelle). La séroprévalence de l'hépatite A au sein de la population infectée par le VIH varie de 37,2 % à 72,7 % dans les quelques études françaises [90, 91], proche de 100 % chez les personnes originaires d'Afrique.

L'infection par le VIH et le statut immunovirologique n'impactent pas significativement sur l'histoire naturelle de l'hépatite A, même s'il a été avancé que l'infection par le VIH pouvait augmenter la durée de la virémie VHA, et que l'infection aiguë VHA contribuait à augmenter la réplication virale VIH. L'hépatite A aiguë est le plus souvent symptomatique. S'il a été rapporté un risque plus important d'hépatite A fulminante en cas de co-infection VHC notamment, la fréquence semble rester faible et ce surrisque potentiel n'a pas été observé chez les PVVIH.

La prévalence et les facteurs de risque d'acquisition de l'hépatite A chez les personnes infectées par le VIH, et l'existence d'une possibilité de prévention vaccinale, justifient la réalisation systématique d'une sérologie IgG VHA chez les personnes infectées par le VIH, *a fortiori* lorsqu'affectées d'une hépatopathie chronique. La bonne efficacité et la tolérance du vaccin légitiment la réalisation de la vaccination anti-VHA des personnes infectées par le VIH avec une sérologie négative, telles que le prévoient les recommandations générales, incluant les homosexuels masculins, la vie en communauté, en situation d'hygiène précaire (cf. chapitre « Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs »).

La vaccination anti-VHA est désormais prise en charge pour les patients porteurs d'une hépatite B ou C. Enfin, l'hépatite A aiguë est soumise à la déclaration obligatoire.

Virus de l'hépatite E

Le virus de l'hépatite E est un virus à ARN non enveloppé découvert en 1990 à l'occasion d'épidémies d'hépatite aiguë d'allure virale à transmission orofécale en Inde. Il existe quatre génotypes responsables, schématiquement de deux profils épidémiologiques différents :

- les génotypes 1 et 2 responsables d'épidémies transmises par l'eau de boisson dans les pays aux conditions sanitaires défavorables, pouvant toucher les voyageurs ;
- les génotypes 3 et 4, responsables de cas sporadiques, et transmis par ingestion de viande insuffisamment cuite (porc notamment) [92].

L'hépatite E est classiquement décrite comme une hépatite aiguë dont l'histoire naturelle s'apparente à celle de l'hépatite A, avec une période d'incubation qui va de 15 à 60 jours. Des formes fulminantes ont été décrites en particulier chez la femme enceinte, de même que, de façon plus exceptionnelle, tout un spectre de manifestations non hépatiques, en particulier neurologiques (polyradiculonévrite, paralysie oculomotrice notamment).

Chez les patients immunodéprimés (transplantés sous immunosuppresseurs, patients porteurs d'hémopathie et exceptionnellement VIH), des formes prolongées ont été décrites. L'évolution s'apparente alors à celle d'une hépatite chronique. Elle est souvent asymptomatique et marquée par une élévation isolée des ALT et des AST, mais pourrait conduire rapidement à une cirrhose comme rapporté chez quelques patients infectés par le VIH avec un taux faible de CD4 [93-95].

Les études épidémiologiques menées hors de France chez les PVIH, ont montré une séroprévalence basse aux alentours de 3 à 9 %, ne différant pas de la population générale [96-98].

Bien que la transmission interhumaine soit moins importante que celle du VHA, il faut donc savoir rechercher l'hépatite E devant une cytolysé non expliquée, aiguë ou persistante. Le diagnostic de l'hépatite E repose sur les tests sérologiques (IgM anti-VHE lors de la phase aiguë) et sur la recherche du génome viral (ARN VHE) dans le plasma et/ou les selles, cette analyse pouvant être particulièrement utile en cas d'immunodépression du fait d'une mauvaise performance des tests sérologiques dans cette situation.

La majorité des cas guérissent spontanément sans traitement mais plusieurs publications ont fait état de l'efficacité de la ribavirine chez des patients immunodéprimés chez lesquels l'immunosuppression ne peut être levée [99]. Celle-ci peut être prescrite à la posologie de 600 à 800 mg/jour pendant 3 mois.

Vaccinations

Cf. chapitre « Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs ».

Points forts

Hépatite C chronique

- L'infection par le VHC concerne 16 à 19 % des personnes infectées par le VIH en France.
- L'infection par le VIH aggrave l'histoire naturelle et le pronostic de l'infection par le VHC.
- Les personnes co-infectées VIH-VHC ont potentiellement deux profils différents :
 - L'un, majoritaire, avec une co-infection souvent ancienne et en conséquence une proportion élevée de patients ayant une fibrose sévère ou une cirrhose ;
 - L'autre correspondant aux co-infections VIH-VHC plus récentes, avec une prise en charge de l'infection par le VIH plus précoce, avec des antirétroviraux plus efficaces et moins hépatotoxiques, et une histoire naturelle de l'hépatite chronique C qui se rapproche de celle des personnes mono-infectées VHC.
- La mortalité hépatique est la première cause de décès des patients co-infectés VIH-VHC (43 % de l'ensemble des causes).
- Il faut évaluer la fibrose hépatique, en première intention par des méthodes diagnostiques non invasives de la fibrose. Cette évaluation permet :
 - d'aider à la décision d'initiation d'un traitement anti-VHC (par la mise en évidence ou non d'une fibrose significative $F \geq 2$) ;
 - d'aider au diagnostic de cirrhose ($F=4$) et à la mise en place des mesures de dépistage et de prévention des complications associées.
- Le VHC est associé à des manifestations extra-hépatiques qui doivent être recherchées et intégrées dans la réflexion thérapeutique.

Hépatite C aiguë

- L'incidence des hépatites C aiguës est en augmentation, notamment chez les homosexuels masculins.
- L'absence de décroissance spontanée précoce de la charge virale C doit conduire à instaurer rapidement une bithérapie anti-VHC, qui permet d'obtenir une éradication virale dans près de 80 % des cas.

Hépatite B

- La prévalence de l'infection chronique par le VHB est estimée à environ 7 % chez les patients infectés par le VIH en France.
- L'infection par le VIH aggrave l'histoire naturelle et le pronostic de l'hépatite B.
- Les résultats de la transplantation hépatique chez les patients VIH-VHC sont moins bons que ceux des patients mono-infectés, notamment du fait de la discussion trop tardive de la transplantation.

Le groupe d'experts recommande :

Chez tous les patients

- de renforcer les messages de prévention pour prévenir les contaminations par le VHC notamment chez les usagers de drogues et les HSH (AII);
- de rechercher systématiquement une infection par le VHC et le VHB lors de la découverte d'une infection par le VIH et de maintenir une surveillance sérologique régulière, au moins annuelle, chez les sujets séronégatifs dont l'exposition au risque persiste (AII);
- de vacciner les personnes non immunisées contre l'hépatite B avec un schéma renforcé (AII);
- de vacciner contre l'hépatite A, les patients co-infectés par le VHC ou le VHB (AII).

Chez les patients avec une hépatite C chronique

- d'évaluer la fibrose hépatique, en première intention par une élastométrie impulsionnelle et un score biologique; en cas de discordance significative entre les résultats des méthodes non invasives, ou en cas de comorbidités associées, une biopsie hépatique doit être envisagée (BII) ;
- en cas de suspicion de cirrhose, de réaliser une élastométrie impulsionnelle qui seule suffit si la valeur mesurée est supérieure à 14,5 k Pa;
- de choisir le traitement antirétroviral en tenant compte de l'éventualité du traitement ultérieur de l'hépatite C (AIII);
- de décider de l'indication et des modalités du traitement de l'hépatite dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire (AIII) :
 - . par trithérapie (avec bocéprévir ou télaprévir) pour les patients infectés par un génotype VHC 1, naïfs de traitement anti-VHC en l'absence de l'ensemble des facteurs prédictifs de bonne réponse, ou en échec d'un traitement antérieur de type rechuteur ou répondeur partiel (AIII),
 - . par bithérapie associant interféron pégylé et ribavirine pour les patients naïfs de traitement anti-VHC, infectés par un génotype VHC 2, 3 ou 4, ou par un génotype 1 ayant tous les facteurs prédictifs de bonne réponse (polymorphisme IL28B CC et charge virale VHC < 600 000 UI/ml et score de fibrose ≤ 2) (AIII);
- de respecter les règles d'arrêt pour échec virologique, particulièrement sous trithérapie, pour prévenir l'émergence de mutations de résistance du VHC aux inhibiteurs de protéase du VHC actuels et à venir (AIII);
- de traiter pendant 48 semaines (BII);
- d'évaluer l'efficacité du traitement 24 semaines après l'arrêt du traitement (RVS24), même si la RVS12 est très fortement prédictive de la RVS24 (BII);
- de permettre l'accès des patients co-infectés VIH-VHC aux nouveaux traitements anti-VHC, au moyen notamment d'ATU nominatives et de cohorte, et de favoriser leur inclusion dans des cohortes observationnelles.

Chez les patients avec une hépatite C aiguë

- de rechercher d'autres IST, fréquemment associées;
- de traiter une hépatite C aiguë, en l'absence d'éradication spontanée et précoce de l'ARN du VHC (AII), par l'association interféron pégylé et ribavirine aux doses usuelles, quel que soit le génotype VHC, pendant 24 ou 48 semaines selon la réponse virale à 4 semaines;

- de discuter, pour les patients infectés par un VHC génotype 1 sans réponse virologique à 4 semaines sous bithérapie interféron pégylé-ribavirine, l'adjonction de bocéprévir ou de télaprévir à partir de S4 (hors AMM), pour une durée totale de traitement anti-VHC de 48 semaines, en respectant les règles d'arrêt sous trithérapie ;

- de contrôler régulièrement la négativité de la charge virale VHC (qu'elle soit spontanée ou après traitement), en plus du renouvellement et du renforcement des messages de prévention, du fait de la fréquence rapportée des recontaminations VHC (AII).

Chez les patients co-infectés par le VHB

- de rechercher des anticorps antidelta chez tout porteur de l'Ag HBs et de répéter cette recherche en cas de persistance de pratiques à risque de transmission du VHB et du VHD (AIII) ;

- d'évaluer la fibrose hépatique, en première intention par une élastométrie impulsionnelle et un score biologique ; en cas de discordance significative entre les résultats des méthodes non invasives, ou en cas de comorbidités associées, une biopsie hépatique doit être envisagée (BII) ;

- de prescrire un traitement antirétroviral comportant préférentiellement deux antirétroviraux actifs sur le VHB (AIII). Le ténofovir est le traitement de première intention anti-VHB, si possible en association avec la lamivudine ou l'emtricitabine (AII) ;

- d'utiliser l'entécavir, toujours en association avec un traitement antirétroviral efficace, chez les patients intolérants au ténofovir. En cas d'exposition antérieure et prolongée à la lamivudine, une recherche de mutation YMDD doit être effectuée (AII) ;

- de ne pas utiliser la lamivudine ou l'emtricitabine en monothérapie anti-VHB (AII) ;

- de poursuivre et de ne jamais interrompre sans relais un traitement antirétroviral actif contre le VHB (AII), sauf cas exceptionnels ;

- de surveiller, sous traitement anti-VHB, la charge virale VHB tous les 3 mois jusqu'à ce qu'elle devienne indétectable, puis au moins annuellement si l'observance du traitement est bonne (AII). Une augmentation de plus d'un log UI/mL doit conduire à rechercher une mutation de résistance et à adapter le traitement anti-VHB (AII).

Pour les patients cirrhotiques

- de mettre en place un suivi systématique en collaboration avec les équipes d'hépatologie (AIII) ;

- de réaliser une échographie abdominale faite par un spécialiste formé dans le dépistage des carcinomes hépatocellulaires, à répéter tous les 3 à 6 mois, associée à un dosage de l'alpha fœtoprotéine tous les 6 mois (AIII) ;

- de réaliser une fibroscopie œsogastrique, une fois le diagnostic établi, à répéter tous les 1 à 3 ans selon le stade de la cirrhose et la présence ou non de varices œsophagiennes.

- d'adresser précocement le patient à un centre de transplantation hépatique, avant la première décompensation ; en pratique en cas d'aggravation progressive du score MELD (sur un suivi semestriel régulier), dès que ce score est d'au moins 12 (AII) ;

- d'obtenir un parfait contrôle de l'infection VIH avec charge virale indétectable et taux absolu de CD4 > 100/mm³, en tenant compte de l'hypertension portale, pour autoriser la transplantation (AIII).

RÉFÉRENCES

1. Larsen C, Chaix ML, Le Strat Y, Velter A, Gervais A, Auperin I et al. Gaining greater insight into HCV emergence in HIV-infected men who have sex with men : the HEPaIG Study. *PLoS One* 2011,6 : e29322.
2. Cacoub P, Halfon P, Rosenthal E, Bailly F, Sadr FB, Benhamou Y et al. Care of hepatitis C virus infection in human immunodeficiency virus-infected patients : modifications in three consecutive large surveys between 2004 and 2009. *J Hepatol* 2010,53 : 230-237.
3. Korner C, Tolksdorf F, Riesner K, Kramer B, Schulte D, Nattermann J et al. Hepatitis C coinfection enhances sensitization of CD4(+) T-cells towards Fas-induced apoptosis in viraemic and HAART-controlled HIV-1-positive patients. *Antivir Ther* 2011,16 : 1047-1055.
4. Loko MA, Bani-Sadr F, Winnock M, Lacombe K, Carrieri P, Neau D et al. Impact of HAART exposure and associated lipodystrophy on advanced liver fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients. *J Viral Hepat* 2011, 18 : e307-314.
5. Bourcier V, Winnock M, Ait Ahmed M, Sogni P, Pambrun E, Poizat-Martin I et al. Primary liver cancer is more aggressive in HIV-HCV coinfection than in HCV infection. A prospective study (ANRS CO13 Hepaviv and CO12 Cirvir). *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012,36 : 214-221.
6. Lewden C, May T, Rosenthal E, Burty C, Bonnet F, Costagliola D et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005 : The « Mortalité 2000 and 2005 » surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008,48 : 590-598.
7. Limketkai BN, Mehta SH, Sutcliffe CG, Higgins YM, Torbenson MS, Brinkley SC et al. Relationship of liver disease stage and antiviral therapy with liver-related events and death in adults coinfecting with HIV/HCV. *Jama* 2012,308 : 370-378.
8. D'Arminio Monforte A, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Antinori A, De Luca A, Mussini C et al. Risk of developing specific AIDS-defining illnesses in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus with or without liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2009,49 : 612-622.
9. Gonzalez VD, Falconer K, Blom KG, Reichard O, Morn B, Laursen AL et al. High levels of chronic immune activation in the T-cell compartments of patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus type 1 and on highly active antiretroviral therapy are reverted by alpha interferon and ribavirin treatment. *J Virol* 2009,83 : 11407-11411.
10. De Ledinghen V, Barreiro P, Foucher J, Labarga P, Castera L, Vispo ME et al. Liver fibrosis on account of chronic hepatitis C is more severe in HIV-positive than HIV-negative patients despite antiretroviral therapy. *J Viral Hepat* 2008,15 : 427-433.
11. Pineda JA, Recio E, Camacho A, Macias J, Almodovar C, Gonzalez-Serrano M et al. Liver stiffness as a predictor of esophageal varices requiring therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients with cirrhosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009, 51 : 445-449.
12. Fernandez-Montero JV, Barreiro P, Vispo E, Labarga P, Sanchez-Parra C, Soriano V. Liver stiffness predicts liver-related complications and mortality in HIV patients with chronic hepatitis C on antiretroviral therapy. *Aids* 2013 : sous presse.
13. Cacoub P, Carrat F, Bedossa P, Lambert J, Penaranda G, Perronne C et al. Comparison of non-invasive liver fibrosis biomarkers in HIV/HCV co-infected patients : the fibrovic study--ANRS HC02. *J Hepatol* 2008,48 : 765-773.
14. Sanchez-Conde M, Montes-Ramirez ML, Miralles P, Alvarez JM, Bellon JM, Ramirez M et al. Comparison of transient elastography and liver biopsy for the assessment of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients and correlation with noninvasive serum markers. *J Viral Hepat* 2010, 17 : 280-286.
15. De Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Zioli M, Roulot D, Marcellin P et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006, 41 : 175-179.
16. Boursier J, Konate A, Guilly M, Gorea G, Sawadogo A, Quemener E et al. Learning curve and interobserver reproducibility evaluation of liver stiffness measurement by transient elastography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008, 20 : 693-701.
17. Jimenez-Sousa MA, Fernandez-Rodriguez A, Guzman-Fulgencio M, Garcia-Alvarez M, Resino S. Meta-analysis : implications of interleukin-28B polymorphisms in spontaneous and treatment-related clearance for patients with hepatitis C. *BMC Med* 2013, 11 : 6.
18. Saadoun D, Resche Rigon M, Sene D, Terrier B, Karras A, Perard L et al. Rituximab plus Peg-interferon-alpha/ribavirin compared with Peg-interferon-alpha/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2010, 116 : 326-334 ; quiz 504-325.
19. Rhee E, Feng H, Xuan F, Lin W, Smith C, Zhu Y, Butters J. Absence of a significant pharmacokinetic interaction between the hepatitis C virus protease inhibitor boceprevir and HIV-1 NNRTI rilpivirine. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, USA 2013.

20. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclere L et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology* 2010, 51 : 1122-1126.
21. Tuma P, Medrano J, Resino S, Vispo E, Madejon A, Sanchez-Piedra C et al. Incidence of liver cirrhosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis B or C in the era of highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2010, 15 : 881-886.
22. Sulkowski M, Sherman K, Soriano V, Rockstroh J, Dieterich D, Girard P et al. Telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a/ribavirin in HCV/HIV co-infected patients : SVR final study results. 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, USA 2012.
23. Mallolas J, Pol S, Rivero A, Fainboim H, Cooper C, Slim J et al. Boceprevir plus peginterferon/ribavirin for the treatment of HCV/HIV co-infected patients : end of treatment (week 48) interim results. 47th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver. Barcelona, Spain 2012.
24. Cotte L, Braun J, Lascoux-Combe C, Vincent C, Pol S, Valantin MA et al. High early virological response with telaprevir-pegylated-interferon-ribavirin in treatment-experienced hepatitis C virus genotype 1/HIV co-infected patients : ANRS HC26 Telaprevir study. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, USA 2013.
25. Poizot-Martin I, Bellissant E, Piroth L, Renault A, Quertainmont Y, Rosenthal E et al. ANRS HC27 Boceprevir interim analysis : high early virologic response with boceprevir + pegylated interferon + ribavirin in hepatitis C virus/HIV co-infected patients with previous failure to pegylated interferon + ribavirin. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, USA 2013.
26. Stanke-Labesque F, Loustaud-Ratti V, Babany G, Gagnieu MC, Marquet P. Ribavirin therapeutic drug monitoring : why, when and how ? *Fundam Clin Pharmacol* 2009, 24 : 401-406.
27. Solas C, Pare M, Quaranta S, Stanke-Labesque F. [Evidence-based therapeutic drug monitoring for ribavirine]. *Therapie* 2011, 66 : 221-230.
28. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, Degenhardt L. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs : results of systematic reviews. *Lancet* 2011, 378 : 571-583.
29. MacArthur GJ, Minozzi S, Martin N, Vickerman P, Deren S, Bruneau J et al. Opiate substitution treatment and HIV transmission in people who inject drugs : systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2012, 345 : e5945.
30. Turner KM, Hutchinson S, Vickerman P, Hope V, Craine N, Palmateer N et al. The impact of needle and syringe provision and opiate substitution therapy on the incidence of hepatitis C virus in injecting drug users : pooling of UK evidence. *Addiction* 2011, 106 : 1978-1988.
31. Martin NK, Vickerman P, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Hickman M. Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of HCV among injecting drug user populations ? A modeling analysis of its prevention utility. *J Hepatol* 2011, 54 : 1137-1144.
32. Dimova RB, Zeremski M, Jacobson IM, Hagan H, Des Jarlais DC, Talal AH. Determinants of Hepatitis C Virus Treatment Completion and Efficacy in Drug Users Assessed by Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013, 56 : 806-816.
33. Fabrizi F, Plaisier E, Saadoun D, Martin P, Messa P, Cacoub P. Hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia, and kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2013, 61 : 623-637.
34. Dieterich D, Rockstroh J, Orkin C, Gutierrez F, Klein M, Reynes J et al. Simeprevir with Pegylated Interferon/Ribavirin in Patients Co-infected with Chronic Hepatitis C Virus and HIV-1 : Week-24 Interim Analysis of the TMC435-C212 Study. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, USA 2013.
35. Dieterich D, Soriano V, Nelson M, Rockstroh J, Arasteh K, Bhagani S et al. STARTVerso 4 : High Rates of Early Virologic Response in Hepatitis C Virus Genotype 1/HIV Co-infected Patients Treated with Faldaprevir + Pegylated Interferon and Ribavirin. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, USA 2013.
36. Thomson EC, Nastouli E, Main J, Karayiannis P, Eliahoo J, Muir D, McClure MO. Delayed anti-HCV antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. *Aids* 2009, 23 : 89-93.
37. (NEAT) EATN. Acute hepatitis C in HIV-infected individuals : recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *Aids* 2011, 25 : 399-409.
38. Piroth L, Larsen C, Binquet C, Alric L, Auperin I, Chaix ML et al. Treatment of acute hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected patients : the HEPAIG study. *Hepatology* 2010, 52 : 1915-1921.
39. Thomson EC, Fleming VM, Main J, Klenerman P, Weber J, Eliahoo J et al. Predicting spontaneous clearance of acute hepatitis C virus in a large cohort of HIV-1-infected men. *Gut* 2011, 60 : 837-845.
40. Neukam K, Nattermann J, Rallon N, Rivero A, Caruz A, Macias J et al. Different distributions of hepatitis C virus genotypes among HIV-infected patients with acute and chronic hepatitis C according to interleukin-28B genotype. *HIV Med* 2011, 12 : 487-493.

41. Dominguez S, Ghosn J, Valantin MA, Schruniger A, Simon A, Bonnard P 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.
42. Nattermann J, Vogel M, Nischalke HD, Danta M, Mauss S, Stellbrink HJ et al. Genetic variation in IL28B and treatment-induced clearance of hepatitis C virus in HIV-positive patients with acute and chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 2011, 203 : 595-601.
43. Vogel M, Boesecke C, Rockstroh JK. Acute hepatitis C infection in HIV-positive patients. *Curr Opin Infect Dis* 2011, 24 : 1-6.
44. Lambers FA, Brinkman K, Schinkel J, Spijkerman IJ, Molenkamp R, Coutinho RA et al. Treatment of acute hepatitis C virus infection in HIV-infected MSM : the effect of treatment duration. *Aids* 2011, 25 : 1333-1336.
45. Fierer D. Telaprevir for acute hepatitis C virus in HIV positive men both shortens treatment and improves outcome. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, USA 2013.
46. Larsen C, Pialoux G, Salmon D, Antona D, Le Strat Y, Piroth L et al. Prevalence of hepatitis C and hepatitis B infection in the HIV-infected population of France, 2004. *Euro Surveill* 2008, 13.
47. Piroth L, Binquet C, Vergne M, Minello A, Livry C, Bour J et al. The evolution of hepatitis B virus serological patterns and the clinical relevance of isolated antibodies to hepatitis B core antigen in HIV infected patients. *J Hepatol* 2002, 36 : 681-686.
48. Chun HM, Fieberg AM, Hullsiek KH, Lifson AR, Crum-Cianflone NF, Weintrob AC et al. Epidemiology of Hepatitis B virus infection in a US cohort of HIV-infected individuals during the past 20 years. *Clin Infect Dis* 2010, 50 : 426-436.
49. Piroth L, Pol S, Lacombe K, Miallhes P, Rami A, Rey D et al. Management and treatment of chronic hepatitis B virus infection in HIV positive and negative patients : the EPIB 2008 study. *J Hepatol* 2010, 53 : 1006-1012.
50. Lacombe K, Massari V, Girard PM, Serfaty L, Gozlan J, Pialoux G et al. Major role of hepatitis B genotypes in liver fibrosis during coinfection with HIV. *Aids* 2006, 20 : 419-427.
51. Thio CL, Smeaton L, Saulynas M, Hwang H, Saravan S, Kulkarni S et al. Characterization of HIV-HBV coinfection in a multinational HIV-infected cohort. *Aids* 2013, 27 : 191-201.
52. Kamili S, Sozzi V, Thompson G, Campbell K, Walker CM, Locarnini S, Krawczynski K. Efficacy of hepatitis B vaccine against antiviral drug-resistant hepatitis B virus mutants in the chimpanzee model. *Hepatology* 2009, 49 : 1483-1491.
53. Lacombe K, Boyd A, Lavocat F, Pichoud C, Gozlan J, Miallhes P et al. High incidence of treatment-induced and vaccine-escape hepatitis B virus mutants among HIV-hepatitis B infected patients. *Hepatology* 2013.
54. Boyd A, Lacombe K, Miallhes P, Gozlan J, Bonnard P, Molina JM et al. Longitudinal evaluation of viral interactions in treated HIV-hepatitis B co-infected patients with additional hepatitis C and D virus. *J Viral Hepat* 2010, 17 : 65-76.
55. Joshi D, O'Grady J, Dieterich D, Gazzard B, Agarwal K. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *Lancet* 2011, 377 : 1198-1209.
56. Ioannou GN, Bryson CL, Weiss NS, Miller R, Scott JD, Boyko EJ. The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2013, 57 : 249-257.
57. Wu JC, Huang YH, Chau GY, Su CW, Lai CR, Lee PC et al. Risk factors for early and late recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2009, 51 : 890-897.
58. De Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaijer HL, Prins JM, Pas SD et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2010, 139 : 1934-1941.
59. Dore GJ, Soriano V, Rockstroh J, Kupfer B, Tedaldi E, Peters L et al. Frequent hepatitis B virus rebound among HIV-hepatitis B virus-coinfected patients following antiretroviral therapy interruption. *Aids* 2010, 24 : 857-865.
60. Chauvel O, Lacombe K, Bonnard P, Lascoux-Combe C, Molina JM, Miallhes P et al. Risk factors for acute liver enzyme abnormalities in HIV-hepatitis B virus-coinfected patients on antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2007, 12 : 1115-1126.
61. Piroth L, Sene D, Pol S, Goderel I, Lacombe K, Martha B et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of chronic hepatitis B in HIV-infected patients (EPIB 2005 STUDY). *Aids* 2007, 21 : 1323-1331.
62. EASL. EASL-EORTC clinical practice guidelines : management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012, 56 : 908-943.
63. Bottero J, Lacombe K, Guechot J, Serfaty L, Miallhes P, Bonnard P et al. Performance of 11 biomarkers for liver fibrosis assessment in HIV/HBV co-infected patients. *J Hepatol* 2009, 50 : 1074-1083.

64. Miallhes P, Pradat P, Chevallier M, Lacombe K, Bailly F, Cotte L et al. Proficiency of transient elastography compared to liver biopsy for the assessment of fibrosis in HIV/HBV-coinfected patients. *J Viral Hepat* 2011, 18 : 61-69.
65. Miallhes P, Maynard-Muet M, Carrat F, Lascoux-Combe C, Rey D, Sogni P et al. Additional pegylated interferon in HBe Ag positive HIV co-infected patients on cART including tenofovir : the ANRS HB01 EMVIPEG study. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, USA 2013.
66. Domaal RA, McMahon M, Thio CL, Bailey CM, Tirado-Rives J, Obikhod A et al. Pre-steady-state kinetic studies establish entecavir 5'-triphosphate as a substrate for HIV-1 reverse transcriptase. *J Biol Chem* 2008, 283 : 5452-5459.
67. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, Shen L, Zhou Y, Wind-Rotolo M et al. The HBV drug entecavir – effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med* 2007, 356 : 2614-2621.
68. Benhamou Y, Fleury H, Trimoulet P, Pellegrin I, Urbinelli R, Katlama C et al. Anti-hepatitis B virus efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Hepatology* 2006, 43 : 548-555.
69. Kosi L, Reiberger T, Payer BA, Grabmeier-Pfistershammer K, Strassl R, Rieger A, Peck-Radosavljevic M. Five-year on-treatment efficacy of lamivudine-, tenofovir- and tenofovir + emtricitabine-based HAART in HBV-HIV-coinfected patients. *J Viral Hepat* 2012, 19 : 801-810.
70. Mallet VO, Dhalluin-Venier V, Verkarre V, Correias JM, Chaix ML, Viard JP, Pol S. Reversibility of cirrhosis in HIV/HBV coinfection. *Antivir Ther* 2007, 12 : 279-283.
71. Maylin S, Boyd A, Lavocat F, Gozlan J, Lascoux-Combe C, Miallhes P et al. Kinetics of hepatitis B surface and envelope antigen and prediction of treatment response to tenofovir in antiretroviral-experienced HIV-hepatitis B virus-infected patients. *Aids* 2012, 26 : 939-949.
72. Zoutendijk R, Zaaijer HL, de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Mulder JW, Kroon FP et al. Hepatitis B surface antigen declines and clearance during long-term tenofovir therapy in patients coinfected with HBV and HIV. *J Infect Dis* 2012, 206 : 974-980.
73. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011, 378 : 73-85.
74. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat* 2010, 17 : 749-756.
75. Soriano V, Grint D, d'Arminio Monforte A, Horban A, Leen C, Poveda E et al. Hepatitis delta in HIV-infected individuals in Europe. *Aids* 2011, 25 : 1987-1992.
76. Castellares C, Barreiro P, Martin-Carbonero L, Labarga P, Vispo ME, Casado R et al. Liver cirrhosis in HIV-infected patients : prevalence, aetiology and clinical outcome. *J Viral Hepat* 2008, 15 : 165-172.
77. Sheng WH, Kao JH, Chen PJ, Huang LM, Chang SY, Sun HY et al. Evolution of hepatitis B serological markers in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2007, 45 : 1221-1229.
78. Lacombe K, Boyd A, Desvarieux M, Serfaty L, Bonnord P, Gozlan J et al. Impact of chronic hepatitis C and/or D on liver fibrosis severity in patients co-infected with HIV and hepatitis B virus. *Aids* 2007, 21 : 2546-2549.
79. Martin-Carbonero L, Teixeira T, Poveda E, Plaza Z, Vispo E, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Clinical and virological outcomes in HIV-infected patients with chronic hepatitis B on long-term nucleos(t) ide analogues. *Aids* 2011, 25 : 73-79.
80. Larrey D, Salse A, Ribard D, Boutet O, Hyrilles-Blanc V, Niang B et al. Education by a nurse increases response of patients with chronic hepatitis C to therapy with peginterferon-alpha2a and ribavirin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011, 9 : 781-785.
81. Winnock M, Bani-Sadr F, Pambrun E, Loko MA, Carrieri P, Neau D et al. Factors associated with guideline-based hepatitis C virus (HCV) treatment initiation in HIV/HCV-coinfected patients : role of comorbidities and physicians' perceptions. *HIV Med* 2013.
82. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy : a meta-analysis. *Aids* 2008, 22 : 1979-1991.
83. Salmon-Ceron D, Rosenthal E, Lewden C, Bouteloup V, May T, Burty C et al. Emerging role of hepatocellular carcinoma among liver-related causes of deaths in HIV-infected patients : The French national Mortalite 2005 study. *J Hepatol* 2009, 50 : 736-745.
84. Aleman S, Rahbin N, Weiland O, Davidsdottir L, Hedenstierna M, Rose N et al. A Risk for Hepatocellular Carcinoma Persists Long-term After Sustained Virologic Response in Patients With Hepatitis C-Associated Liver Cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2013.
85. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis : a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011, 54 : 1987-1997.
86. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma : a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012, 143 : 986-994 e983 ; quiz e914-985.
87. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012, 379 : 1245-1255.

88. Duclos-Vallee JC, Feray C, Sebah M, Teicher E, Roque-Afonso AM, Roche B et al. Survival and recurrence of hepatitis C after liver transplantation in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 2008, 47 : 407-417.
89. Terrault NA, Roland ME, Schiano T, Dove L, Wong MT, Poordad F et al. Outcomes of liver transplant recipients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *Liver Transpl* 2012, 18 : 716-726.
90. Mohseni-Zadeh M, Rey D, Batard ML, Beck Wirth G, Partisani ML, Lang JM et al. [Inadequate vaccination coverage in a French cohort of HIV positive patients]. *Med Mal Infect* 2010, 40 : 683-690.
91. Winnock M, Bani-Sadr F, Pambrun E, Loko MA, Lascoux-Combe C, Garipuy D et al. Prevalence of immunity to hepatitis viruses A and B in a large cohort of HIV/HCV-coinfecting patients, and factors associated with HAV and HBV vaccination. *Vaccine* 2011, 29 : 8656-8660.
92. Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *N Engl J Med* 2012, 367 : 1237-1244.
93. Kenfak-Foguena A, Schoni-Affolter F, Burgisser P, Witteck A, Darling KE, Kovari H et al. Hepatitis E Virus seroprevalence and chronic infections in patients with HIV, Switzerland. *Emerg Infect Dis* 2011, 17 : 1074-1078.
94. Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, Tedder RS, Ijaz S. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2009, 361 : 1025-1027.
95. Neukam K, Barreiro P, Eschevarria J, Macias J, Labarga P, Avellon A et al. Chronic hepatitis E causes rapid progression to liver cirrhosis in HIV infection which can be reversed by treatment with ribavirin. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, USA 2013.
96. Crum-Cianflone NF, Curry J, Drobeniuc J, Weintrob A, Landrum M, Ganesan A et al. Hepatitis E virus infection in HIV-infected persons. *Emerg Infect Dis* 2012, 18 : 502-506.
97. Pischke S, Ho H, Urbanek F, Meyer-Olsen D, Suneetha PV, Manns MP et al. Hepatitis E in HIV-positive patients in a low-endemic country. *J Viral Hepat* 2010, 17 : 598-599.
98. Keane F, Gompels M, Bendall R, Drayton R, Jennings L, Black J et al. Hepatitis E virus coinfection in patients with HIV infection. *HIV Med* 2012, 13 : 83-88.
99. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology* 2011, 140 : 1481-1489.

Annexe 1. Effets indésirables de l'interféron pégylé et de la ribavirine et modalités de prises en charge

L'interféron pégylé entraîne habituellement :

- un syndrome pseudogrippal avec douleurs musculaires voire arthralgies, qui peut être prévenu par l'administration de paracétamol, voire d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AIII);
- une fatigue souvent importante et majorée par l'anémie;
- des troubles digestifs à type de nausées voire de vomissements, de diarrhée ou de douleurs ou d'inconfort abdominal qui s'accompagnent souvent d'un amaigrissement. Ces manifestations sont prévenues ou traitées par des traitements spécifiques (antinauséux dolosetron, pansements digestifs, compléments protidiques) (AIII). Des consultations de diététique peuvent aider à prévenir la perte de poids (BIII);
- des troubles de l'humeur à type d'irritabilité, d'anxiété, des troubles de la mémoire et de la concentration, des insomnies qui nécessitent souvent une adaptation de la vie personnelle et professionnelle. Une évaluation psychiatrique préalable à la prescription doit être envisagée dans certains cas conformément aux recommandations émises par l'AFSSAPS¹. 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 (A). Chez les patients co-infectés, les effets neuropsychiques de l'efavirenz (Sustiva®) doivent être évalués avant et pendant le traitement, compte tenu de leur possible majoration par l'interféron. Ils peuvent faire l'objet d'une prise en charge spécifique psychiatrique ou psychologique si nécessaire (AIII);
- des effets dermatologiques à type de sécheresse cutanéomuqueuse et d'alopécie modérée. Ces troubles sont prévenus par une hydratation suffisante et des crèmes hydratantes (Dexeryl) (AIII). Enfin, un psoriasis peut être majoré par le traitement par interféron;
- des dysthyroïdies (hypo- ou hyperthyroïdie) qui doivent être recherchées de façon trimestrielle pendant le traitement et au décours de celui-ci, et traitées (AIII);
- une toxicité hématologique fréquente : neutropénie, thrombopénie, et plus rarement anémie. La lymphopénie avec diminution en valeur absolue du taux de lymphocytes T CD4 d'environ 100/mm³ est très fréquente, devant faire considérer une prophylaxie des infections opportunistes en 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;
- des troubles cutanés à types de prurit, de rash, qui sont prévenus ou améliorés par les antihistaminiques ou l'hydroxyzine (AIII).

1. Note absente

Annexe 2. Schéma d'administration de l'érythropoïétine

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

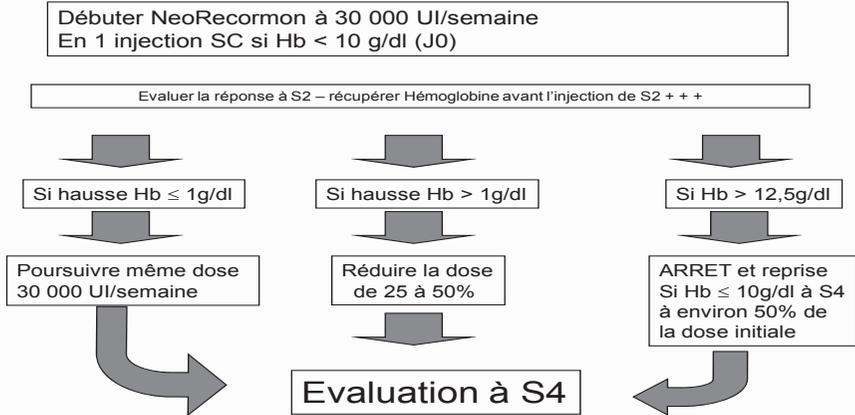


Schéma d'administration du NeoRecormon® / Hépatite C Phase de correction (2)

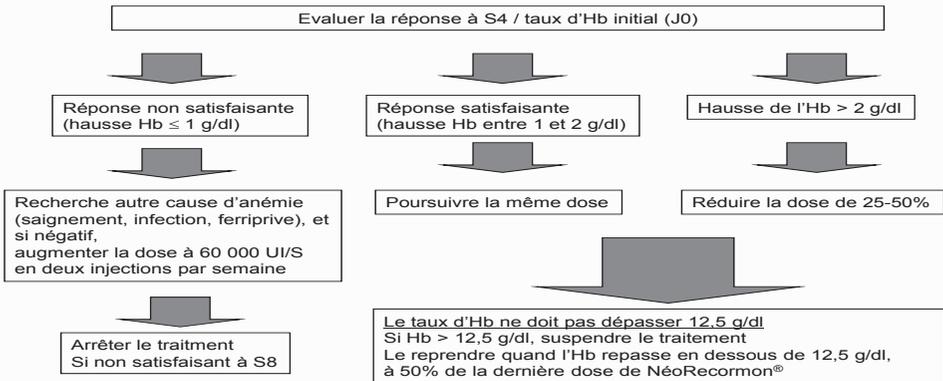
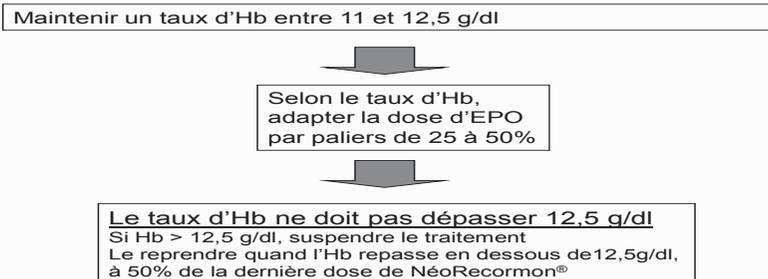


Schéma d'administration du NeoRecormon® / Hépatite C Phase de maintenance



Annexe 3. Prise en charge d'une éruption sous télaprévir

Grade	Type d'éruption	Arrêt du télaprévir	Conduite
1 Légère	Localisée et /ou distribution limitée (jusqu'à plusieurs endroits isolés du corps)	Généralement non nécessaire	Suivi de l'aggravation ou de l'apparition de symptômes systémiques jusqu'à disparition de l'éruption cutanée. Dermocorticoïdes et émoullissants
2 Modérée	Diffuse atteignant jusqu'à 50 % de la surface corporelle	Généralement non nécessaire mais : – arrêt définitif du télaprévir si extension ; – à J 7 en l'absence d'amélioration ou en cas d'aggravation : arrêt de la ribavirine	Suivi de l'aggravation ou de l'apparition de symptômes systémiques jusqu'à disparition de l'éruption cutanée Consultation dermatologie fortement recommandée
3 Sévère	> 50 % de la surface corporelle et/ou associée à : – des symptômes systémiques ; – une ulcération des membranes muqueuses ; – des lésions en cocarde ; – un décollement de l'épiderme	Arrêt des 3 composants de la trithérapie (recommandation FDA)	Consultation dermatologie nécessaire Suivi de la disparition des symptômes systémiques jusqu'à disparition de l'éruption
4 SCARs (severe cutaneous adverse reaction to drugs)	Suspicion ou diagnostic d'une éruption bulleuse généralisée, d'un DRESS, d'un syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique, d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée, d'un érythème polymorphe	Arrêt immédiat et définitif de tous les traitements	Hospitalisation en urgence, idéalement en dermatologie