

# PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

RECOMMANDATIONS DU GROUPE D'EXPERTS  
Sous la direction du Pr Philippe Morlat  
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Co-infections par  
les virus des hépatites  
(mai 2017)

## Groupe d'experts pour la prise en charge du VIH

*Sous la direction du Pr Philippe MORLAT, CHU Bordeaux*

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM et UPMC Univ Paris 06, UMRS 1136
François DABIS	INSERM U897, Université Bordeaux
Pierre DELOBEL	CHU Toulouse
Albert FAYE	CHU Robert Debré, Paris
Hugues FISCHER	TRT-5, Act Up, Paris
Cécile GOUJARD	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Bruno HOEN	CHU Pointe-à-Pitre
Marianne L'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELROT	CHU Louis Mourier, Colombes
Sophie MATHERON	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Lionel PIROTH	CHU Dijon
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Sainte Marguerite, Marseille
David REY	CHU Strasbourg
Christine ROUZIOUX	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Anne SIMON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Anne-Marie TABURET	CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
Pierre TATTEVIN	CHU Rennes

## **Commission « Co-infections par les virus des hépatites »**

*Sous la direction du Pr Lionel PIROTH, CHU Dijon*

François BAILLY	Hospices civils, Lyon
Marc BOURLIÈRE	Hôpital Saint-Joseph, Marseille
Patrizia CARRIERI	INSERM U912, ORS PACA, Marseille
Carole DAMIEN	SOS Hépatites, Paris
Hélène FONTAINE	CHU Cochin-Broca-Hôtel Dieu, Paris
Marlène GUILLON	CERDI - UMR CNRS Université d'Auvergne
Philippe HALFON	Hôpital Européen, Marseille
Karine LACOMBE	CHU Saint-Antoine, Paris
Marianne L'HENAFF	TRT5, ARCAT, Paris
Georges Philippe PAGEAUX	CHU Montpellier
Gilles PIALOUX	CHU Tenon, Paris
Isabelle POIZOT-MARTIN	CHU Marseille
Eric ROSENTHAL	CHU Nice
Dominique SALMON	CHU Cochin-Broca-Hôtel Dieu, Paris
Caroline SOLAS	CHU Marseille

### **Personnes auditionnées**

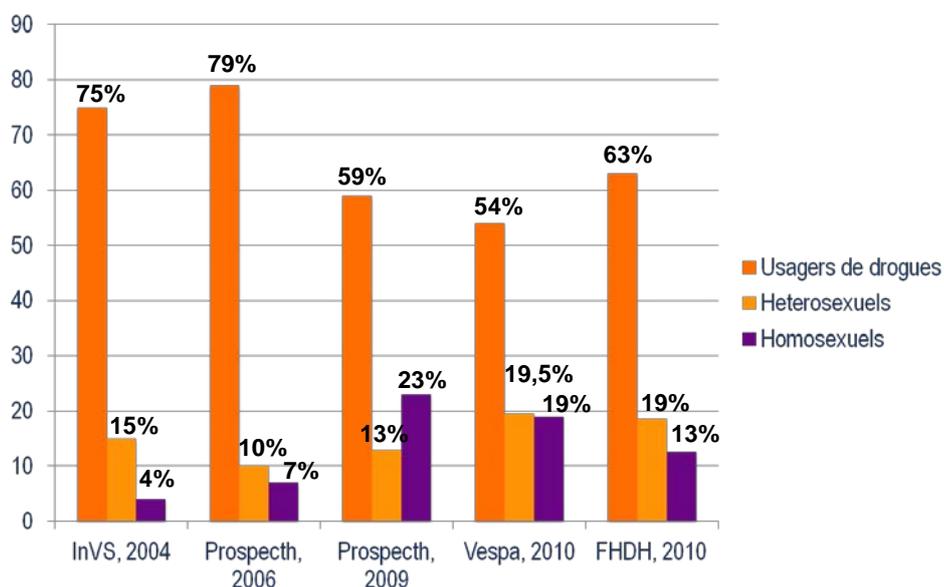
Patrice CACOUB	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Gilles PEYTAVIN	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Philippe SOGNI	CHU Cochin-Broca-Hôtel Dieu, Paris

# CO-INFECTION VIH-VHC

## Epidémiologie

La séroprévalence de l'infection par le VHC chez les patients infectés par le VIH en France a diminué au cours des 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 en partie liée à la survenue d'hépatites C transmises par voie sexuelle chez des homosexuels masculins, observées depuis le début des années 2000 <sup>[1]</sup>, et aussi de nouvelles pratiques d'injections en contexte sexuel, à haut risque, appelées « SLAM » et rapportées chez les homosexuels masculins (Cf. sections « hépatite C aiguë », « Situations particulières – Usagers de drogues » et « Situations particulières - HSH »).

**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)



Si le VHC de génotype 1 reste prédominant (58 %) et avec une prévalence stable dans le temps, le VHC de génotype 4 (majoritaire en France au cours des hépatites aiguës) est de plus en plus fréquent (de 11 % en 2000 à près de 20 % en 2009 <sup>[2]</sup> et 2012) (cohorte HEPAVIH, cohorte DAT'AIDS). En revanche, les VHC de génotypes 3 (20 %) et 2 (4 %) sont en diminution, en partie du fait de l'impact des traitements anti-VHC prescrits ces dernières années.

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 chez 82-85 % et un taux de CD4>350/µl chez 73-79 % (Prospecth 2009, cohorte DMI2 2010, HEPAVIH 2011). Les multi-thérapies antirétrovirales ont eu un impact globalement positif sur le risque 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. Les personnes co-infectées VIH-VHC ont donc 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, minoritaire, correspondant aux co-infections VIH-VHC plus récentes, avec une prise en charge de l'infection par le VIH plus précoce, l'utilisation d'antirétroviraux plus efficaces et moins hépatotoxiques et une histoire naturelle de l'hépatite chronique C qui se rapproche de celle des personnes mono-infectées par le VHC.

En ce qui concerne le traitement de l'hépatite C chez les PVVIH, la cohorte HEPAVIH confirme la forte dynamique de mise sous traitement depuis la mise à disposition des agents viraux directs avec une efficacité et une tolérance comparables à celles observées chez les personnes mono-infectées VHC, y compris chez les cirrhotiques <sup>[3]</sup>. Cette dynamique est également observée en routine en France <sup>[4]</sup>.

Pour autant, il existe un pourcentage significatif de PVVIH co-infectées par le VHC encore à traiter, comme le montrait une enquête menée en juin 2016 (soit presque 2 ans après la possibilité de traiter toutes les PVVIH co-infectées), au sein de la cohorte ICONÉ regroupant 10087 PVVIH suivis dans les centres des régions Bourgogne-Franche Comté, Grand Est et Hauts de France. Parmi les 434 personnes restant à traiter au moment de la mise à disposition des AVD en 2014, 235 avaient été traités ou étaient en cours de traitement par antiviraux directs (AVD) en juin 2016, mais 199 restaient à traiter (soit plus de 40 %) <sup>[5]</sup>. Dans la cohorte française ANRS CO13 HEPAVIH regroupant des centres experts dans la prise en charge des PVVIH co-infectées, 327 des 1048 patients inclus (31,2 %) n'avaient pas encore été traités selon les données disponibles en juillet 2016.

Enfin, il existe un risque important de recontamination chez les HSH vivant avec le VIH et avec des pratiques sexuelles à haut risque (Cf. sections « Hépatite C aiguë », et « Situations particulières »).

## Histoire naturelle

### *Le virus de l'hépatite C : un processus infectieux, une expression clinique polymorphe sous-tendue par une activation immunitaire persistante*

Virus hépatotrope et lymphotrope <sup>[6]</sup>, le VHC induit une réponse immune T cytotoxique spécifique qui, combinée à la production d'Interféron  $\gamma$ , permet chez certains patients d'éliminer le virus avec une fréquence de l'ordre de 11 à 32 % chez les patients co-infecté VIH-VHC. Les chances de guérison spontanée de l'hépatite C aiguë chez les PVVIH sont cependant plus faibles qu'en l'absence d'infection par le VIH <sup>[7]</sup>, de 11 à 32 % <sup>[8-13]</sup>.

Le passage à la phase chronique de l'infection virale C est la résultante de l'effet modulateur exercé par le virus lui-même sur l'équilibre établi après l'infection entre molécules costimulatrices et pro/ anti-apoptotiques, entre les cellules Treg et T-helpers mais aussi de la mise en place de mécanismes d'échappement qui permettent au virus de se maintenir indéfiniment dans l'organisme, principalement au niveau des hépatocytes <sup>[14]</sup>. Cependant, des données témoignent d'une répllication du VHC dans d'autres types cellulaires et notamment les lymphocytes. La répllication virale chronique du VHC se produit dans un contexte d'activation immunitaire permanent, plus élevé chez les patients co-infectés VIH-VHC <sup>[15]</sup> dont les effets à long terme commencent à peine à être identifiés et quantifiés. Plusieurs études ont ainsi mis en évidence un risque vasculaire plus élevé chez les patients mono-infectés VHC (accidents vasculaires cérébraux, artériopathies oblitérantes des membres inférieurs, coronaropathies), ainsi que d'insuffisance rénale (par néphroangiosclérose et glomérulonéphrites extra membraneuses), de diabète et de cancers, notamment extra hépatiques, le premier d'entre eux identifié étant le lymphome malin non hodgkinien <sup>[16-19]</sup>. Nous disposons désormais de données suffisantes qui attestent du rôle aggravant d'une co-infection VHC dans la survenue des comorbidités métaboliques, rénales, vasculaires et des cancers chez les patients infectés par le VIH <sup>[20, 21]</sup>.

### *Les conséquences hépatiques de la co-infection VIH-VHC – impact de l'infection par le VIH*

L'activation immunitaire chronique mesurée en périphérie s'observe également au niveau hépatique, et conduit à une production locale de cytokines proinflammatoires (interleukine (IL)-1, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 1, IL-12) et de ROS qui stimulent la production par les cellules stellaires d'une matrice extracellulaire qui, à terme, constitue la fibrose hépatique <sup>[22]</sup>. La co-infection par le VIH majore le risque de fibrose du fait d'une réponse CTL cytotoxique spécifique anti-VHC diminuée, d'un niveau de répllication virale VHC plus élevée, d'une inflammation hépatique plus importante et d'une translocation microbienne au niveau du tractus intestinal non contrôlée <sup>[23]</sup>. Les personnes co-infectées VIH-VHC (avec une contamination ancienne

pour la plupart) ont donc souvent une fibrose hépatique sévère (43 % ont un stade de fibrose F3-F4 dans la cohorte HEPAVIH), en raison d'une progression initialement plus rapide de la fibrose, non linéaire dans le temps. Ce risque de cirrhose est 2 à 5 fois plus important que chez les personnes mono-infectées par le VHC.

Les personnes co-infectées VIH-VHC ont aussi une charge virale VHC plus élevée que celles mono-infectées VHC (0,5 à 1 log<sub>10</sub> 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.

Malgré l'impact positif des traitements antirétroviraux, il persiste toujours un sur-risque d'aggravation hépatique, lié à l'inflammation chronique résiduelle, dont le niveau reste supérieur à celui des patients mono-infectés par le VHC [24]. À cela s'ajoute l'existence fréquente d'autres comorbidités à retentissement hépatique (co-infections VIH-VHC-VHB, syndrome métabolique, consommation d'alcool ou d'autres toxiques...), la toxicité hépatique de certains antirétroviraux et/ou, plus rarement, l'impact des syndromes de restauration immunitaire [25].

Les conséquences en termes de morbidité et de mortalité sont importantes. Ainsi, la première cause de décès des personnes co-infectées VIH-VHC incluses dans la cohorte HEPAVIH est hépatique (43 % de l'ensemble des décès). Ce risque de décès de cause hépatique est corrélé au stade initial de fibrose [26], avec une incidence de 3 à 10/1 000 personnes-années chez les patients F0-F1, *versus* plus de 40/1 000 chez les patients cirrhotiques [27]. La proportion des carcinomes hépatocellulaires (CHC) a progressivement augmenté en quinze ans et représente aujourd'hui 30 à 40 % des décès d'origine hépatique. Les CHC surviennent chez des patients jeunes, bien contrôlés sur un plan immuno-virologique VIH, mais sont souvent diagnostiqués à un stade plus avancé que dans la mono-infection par le VHC [28]. En cas de cirrhose décompensée, la survie ne dépasse pas 60 % à 4 ans (cohorte HEPAVIH) et le seul recours est la transplantation hépatique. Les résultats de la transplantation sont moins bons qu'en cas de mono-infection VHC, notamment du fait d'un recours souvent trop tardif aux centres de transplantation.

## **Les manifestations extra-hépatiques de l'infection par le VHC chez les PVVIH**

Des travaux antérieurs ont permis de rattacher au virus C différentes manifestations cliniques, dites extra hépatiques [29], qui ont été récemment regroupées dans le cadre d'un nouveau syndrome, le « syndrome VHC » (d'après [6]). Cette entité se caractérise par la combinaison de différentes manifestations cliniques et/ou biologiques dont le lien avec l'infection virale C est considéré comme fort, significatif, possible ou anecdotique (Cf. tableau 1). Certaines d'entre elles nécessitent, parfois en urgence, des thérapeutiques complémentaires au traitement antiviral (par exemple le lymphome malin non hodgkinien, Cf. *infra*). D'autres, comme la porphyrie cutanée tardive, sont susceptibles de répondre au traitement antiviral. D'autres enfin peuvent persister en dépit de la guérison virologique (par exemple la cryoglobulinémie) et nécessiter un suivi spécifique (Cf. *infra*).

**Tableau 1 : Le syndrome VHC : force des associations entre l'infection par le VHC et différentes maladies**

Association forte	Association significative	Association possible	Association anecdotique
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hépatite chronique</li> <li>• Cirrhose</li> <li>• Hépatocarcinome</li> <li>• Cryoglobulinémie mixte</li> <li>• Vascularite cryoglobulinémique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphome B</li> <li>• Gammopathie monoclonale</li> <li>• Porphyrie cutanée tardive</li> <li>• Thyroïdite autoimmune</li> <li>• Cancer papillaire de la thyroïde</li> <li>• Diabète de type 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome sec</li> <li>• Polyarthrite</li> <li>• Prurit</li> <li>• Ostéosclérose</li> <li>• Neuropathie périphérique</li> <li>• Alvéolite pulmonaire</li> <li>• Hépatite auto-immune</li> <li>• Lichen plan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polymyosite / dermatomyosite</li> <li>• Périartérite noueuse</li> <li>• Syndrome de Behçet</li> <li>• Urticaire chronique</li> <li>• Psoriasis</li> <li>• Ulcère cornéen</li> </ul>

Compte tenu pour certaines de leur forte prévalence et de leurs implications possibles dans la prise en charge des patients, elles doivent être systématiquement recherchées, dès le diagnostic d'une infection virale C, et pour certaines, bénéficier d'un suivi spécifique au -delà de la guérison virologique (Cf. section « Diagnostic et bilan de l'hépatite chronique C »).

### ***L'histoire naturelle de la co-infection VIH-VHC après éradication virale C***

(Cf. section « Traitement de l'hépatite C : quels bénéfices ? »)

## L'hépatite C aiguë

### Données épidémiologiques

Une augmentation de l'incidence des hépatites aiguës C a été observée au cours de ces quinze dernières années dans de très nombreux pays occidentaux, principalement chez les HSH infectés par le VIH <sup>[30]</sup>. Cela a été aussi le cas en France, avec une incidence de 36 à 48/10 000/an lors de la période 2006-2007 <sup>[1]</sup>. Cette incidence dans la population est un peu moins élevée que dans d'autres pays, comme par exemple au Royaume Uni (1,38/100 personnes-années) <sup>[31]</sup>.

Cette augmentation est liée à des pratiques sexuelles particulièrement à risque (rapports anaux non protégés dans 90 % des cas, *fisting* dans 65 % des cas, et saignements durant les rapports dans 55 % des cas) et associées à l'usage de drogues de synthèse stimulantes dans 62 % des cas <sup>[1]</sup>.

De petites épidémies peuvent être observées, associées à des réseaux communautaires et des *clusters* phylogéniques spécifiques du VHC, souvent de génotype VHC 1 ou 4. De plus, un petit nombre de patients très transmetteurs est à l'origine de la plupart des cas d'hépatite C aiguë chez les HSH <sup>[31]</sup>.

Ces données épidémiologiques sont par ailleurs possiblement sous-évaluées. Il a été en effet observé dans une étude américaine une sous-estimation probable de l'incidence des cas d'hépatite C aiguë, liée notamment à une sous-notification, à une définition problématique des cas, ainsi qu'aux limites des tests diagnostiques sérologiques <sup>[32]</sup>. Ceci souligne l'importance d'une vigilance accrue.

### Circonstances de découverte et critères diagnostiques

Les circonstances devant faire évoquer la possibilité d'une hépatite C aiguë sont résumées dans le tableau 1.

**Tableau 1 : Quand penser à une hépatite C aiguë ?**

<ul style="list-style-type: none"><li>• Systématiquement (tous les 6 mois) en cas de connaissance de pratiques à risque<ul style="list-style-type: none"><li>○ usage de drogues par voie intraveineuse ou intranasale ou intrarectale avec partage de matériel</li><li>○ hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, avec pratiques à haut risque :<ul style="list-style-type: none"><li>▪ rapports anaux non protégés</li><li>▪ <i>fisting</i> et/ou saignement lors des rapports</li><li>▪ utilisation de drogues de synthèse stimulantes</li></ul></li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ponctuellement devant :<ul style="list-style-type: none"><li>○ une prise de risque (<i>Cf. supra</i>)</li><li>○ un ictère</li><li>○ un diagnostic d'IST</li><li>○ une élévation des transaminases</li></ul></li></ul>

Lors de l'étude HEPAIG (2006-2007), 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 <sup>[1]</sup>.

Le diagnostic d'hépatite C aiguë est porté en pratique en présence de l'un des deux critères majeurs habituels <sup>[33]</sup> ou à défaut en présence d'un critère alternatif (Cf. tableau 2).

**Tableau 2 : Comment faire le diagnostic d'hépatite C aiguë ?**

<p><b>Diagnostic de certitude (= critères majeurs)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticorps anti-VHC positifs alors qu'anticorps anti-VHC négatifs dans les 6 mois précédents, <b>ou</b></li> <li>• CV VHC positive, alors que CV VHC négative ou anticorps anti-VHC négatifs dans les 6 mois précédents <b>ou</b></li> <li>• Antigène VHC positif <sup>a</sup> (lorsque disponible), alors que antigène VHC ou CV VHC ou anticorps anti-VHC négatifs dans les 6 mois précédents</li> </ul>
<p><b>Diagnostic probable (= critères alternatifs)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CV VHC positive ou antigène VHC positif <sup>a</sup>, <b>et</b></li> <li>• augmentation des ALAT <sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ &gt; 10 LSN, ou</li> <li>○ &gt; 5 LSN avec ALAT normales dans les 6 mois précédents, ou</li> <li>○ &gt; x 3,5 la valeur habituelle si ALAT précédentes élevées,</li> </ul> </li> <li>• <b>et</b> en l'absence d'autre cause d'hépatite (autres hépatites virales, syphilis, hépatite médicamenteuse, toxique, notamment)... <sup>c</sup></li> </ul>

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

<sup>a</sup> antigène du core VHC qui a des performances diagnostiques (sensibilité de 100 % et spécificité de 97,96 %) comparables à la PCR ARN VHC dans l'hépatite C aiguë <sup>[34]</sup>. Les tests d'avidité ou la cinétique des IgG anti-VHC pourraient aider également au diagnostic d'hépatite C aiguë <sup>[35, 36]</sup>.

<sup>b</sup> des cas d'hépatite C aiguë avec transaminases peu élevées voire normales ont cependant été rapportés, en rapport avec une virémie fluctuante <sup>[9, 37]</sup>.

<sup>c</sup> la mise en évidence d'une autre cause d'hépatite aiguë ne doit pas conduire à automatiquement exclure la possibilité d'une hépatite C aiguë, au risque réel de manquer le diagnostic d'hépatite C aiguë associée <sup>[32]</sup>.

## Histoire naturelle de l'hépatite C aiguë

La charge virale VHC peut se positiver dès la première semaine après la contamination, mais le délai médian de positivation de la sérologie est de 10 à 12 semaines <sup>[38, 39]</sup> chez les PVVIH, avec 2 à 5 % qui restent avec des anticorps anti-VHC négatifs à 1 an <sup>[38, 39]</sup>.

Les chances de guérison spontanée de l'hépatite C aiguë chez les PVVIH sont plus faibles qu'en l'absence d'infection par le VIH <sup>[7]</sup>, de 11 à 32 % <sup>[8-13]</sup>. Le principal facteur associé à la guérison spontanée est le polymorphisme CC de l'IL28B, particulièrement, en cas d'infection par un génotype 1 ou 4 <sup>[40, 41]</sup>. D'autres facteurs ont été inconstamment retrouvés : âge, genre féminin, contamination sexuelle, origine non-africaine, co-infection VHB, pic élevé d'ALAT, taux élevé de CD4 <sup>[9]</sup>, traitement antirétroviral en cours <sup>[7]</sup>.

Les taux d'ARN du VHC sont comparables durant les 3 premiers mois entre les patients qui vont éradiquer spontanément leur VHC et ceux qui vont évoluer vers la chronicité, alors qu'il existe une différence significative au 5<sup>ème</sup> mois [42]. Cependant, la décroissance de la charge virale, voire sa négativation transitoire, ne doivent pas faire porter le diagnostic de guérison virologique spontanée, en l'absence d'un contrôle négatif de la virémie à distance (au moins 3 mois après la dernière charge virale VHC négative).

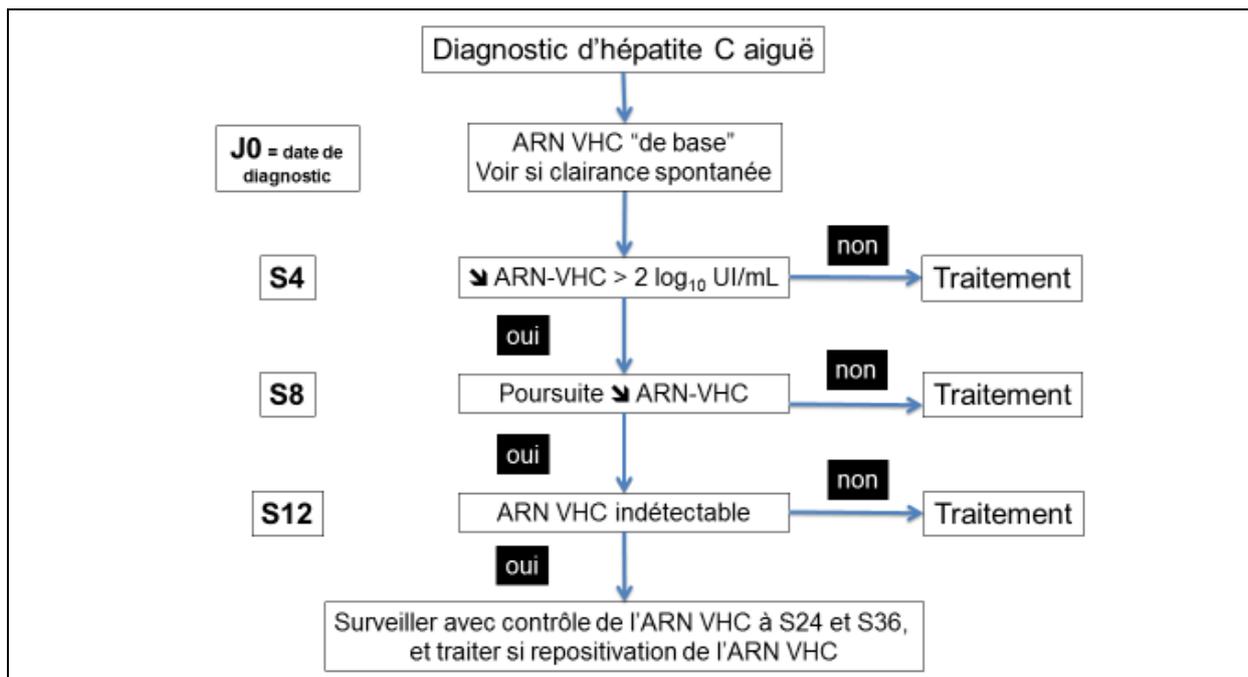
### Conduite à tenir devant une hépatite C aiguë

D'un côté, il ne faut pas manquer la possibilité d'une éradication spontanée, sachant qu'il n'y a pas de perte de chance en terme de taux de guérison sous AVD en cas de traitement différé au-delà de 6 mois après la date de contamination présumée, contrairement à ce qui était observé après bithérapie par Peg-interféron et ribavirine [43].

D'un autre côté, il est possible qu'un traitement plus court que les 8 à 12 semaines prescrites à la phase chronique puisse être efficace (avec un gain économique). De plus, il pourrait exister un intérêt épidémiologique en cassant la chaîne de transmission, avec de fait une réduction de l'incidence et de la prévalence de l'hépatite C, pour tendre au final vers l'extinction de l'épidémie (approche de type TasP) [31].

Au final, l'attitude recommandée dans l'algorithme ci-dessous (Cf. figure 1) prend en compte la possibilité d'une éradication spontanée, tout en promouvant un traitement précoce si celle-ci est hautement improbable, *a fortiori* quand la personne présente un haut risque de contamination de partenaires. En cas de difficulté à établir la date de contamination, c'est alors la date de diagnostic qui est retenue comme point de départ du suivi.

Figure 1 : Conduite à tenir devant une hépatite C aiguë



Dans tous les cas, il convient d'informer le patient du risque de recontamination et de délivrer des messages de prévention et d'alerte (*Cf. infra*).

### Modalités thérapeutiques

A ce jour, quatre associations d'antiviraux directs (AVD) ont été évaluées dans le cadre du traitement de l'hépatite C aiguë chez le patient infecté par le VIH : telaprevir + peg-Interferon + ribavirine, boceprevir + peg-Interferon + ribavirine, sofosbuvir + ribavirine, sofosbuvir + ledipasvir. Le **tableau 3** ci-dessous rapporte les principales caractéristiques des essais thérapeutiques avec AVD par voie orale.

**Tableau 3 : Traitement oral par AVD de l'hépatite C aiguë chez les PVVIH : essais thérapeutiques directs (juin 2016)**

Nom de l'essai	Référence	Combinaison AVDs	Génotype VHC	Durée de traitement	SVR12
SWIFT-C	[44]	SOF+RBV	Tout	8	<i>En cours</i>
		SOF+RBV	Tout	12	59 %
DARE-C III	[45]	SOF+RBV	Tout	6	26 %
GS-US-337-1612	[46]	SOF+LDV	1+4	6	76 %
Etude pilote	[47]	SOF+RBV	1	12	92 %

AVD : antiviral direct ; BOC : boceprevir ; LDV : ledipasvir ; RBV : ribavirine ; SOF : sofosbuvir ; TPV : telaprevir

Compte tenu des résultats de ces quelques essais, et des études de modélisation sur l'impact d'un traitement précoce et à large échelle des patients appartenant à un groupe à haut risque d'infection et de réinfection<sup>[31]</sup>, il est recommandé de traiter les patients avec hépatite C aiguë :

- selon les modalités de traitement des PVVIH non cirrhotiques avec hépatite C chronique, sans réduction de durée, en l'attente de données complémentaires des essais en cours ou à venir (*Cf. section « traitement de l'hépatite C chronique »*)
- sans toutefois utiliser la bithérapie sofosbuvir + ribavirine, compte tenu des taux de RVS insuffisants sous cette association (*Cf. tableau 3*).

### Suivi après éradication virale C

Il existe un risque important de recontamination après traitement d'une hépatite C aiguë, essentiellement chez les HSH, lié le plus souvent à la persistance de pratiques à haut risque (*Cf. supra*). Des méta-analyses d'études internationales ont montré que l'incidence globale de réinfection est de 1,34 à 12/100 personnes-années<sup>[48, 49]</sup>, avec un taux de 15 % à 5 ans<sup>[50]</sup>, voire 16 à 21 % à 3 ans dans certaines capitales européennes<sup>[51, 52]</sup>. Le taux de réinfection après un traitement efficace d'un premier épisode est ainsi 20 fois plus important que les taux d'infection initiaux<sup>[48]</sup>.

Le taux de réinfection chez les personnes usagères de drogues par voie intraveineuse semble plus faible (1,2/100 personnes-années en Espagne <sup>[53]</sup>). Il tend à diminuer ces dernières années, notamment en Suisse, probablement du fait des mesures de prévention, de dépistage plus rapide et élargi, et de l'amélioration de l'accès au traitement anti-VHC et de son efficacité <sup>[13]</sup>. Le risque de réinfection est là encore lié à la persistance de pratiques à risque.

De ce fait, il est recommandé (**tableau 4**) de délivrer et renforcer les messages de prévention et d'alerte sur les dangers de l'usage de drogues (Chem-sex, SLAM) en parallèle du traitement d'un premier épisode d'hépatite C aiguë. Il est aussi recommandé de rechercher et favoriser en parallèle le dépistage et le traitement éventuel de partenaires, et enfin de maintenir un suivi après succès de ce traitement (tableau).

En cas de recontamination, le groupe d'experts recommande de retraiter le nouvel épisode comme toute hépatite C aiguë, notamment pour contribuer à casser la chaîne de transmission, tout en renouvelant les mesures de prévention et de dépistage. Le groupe recommande également la réalisation d'études d'intervention, ciblées sur ces groupes à risque, ayant pour but de démontrer quelles mesures de réduction des risques sont efficaces pour diminuer le risque de recontamination (Cf. sections « Situations particulières – Usagers de drogues » et « Situations particulières – HSH »).

**Tableau 4 : Quel suivi après succès du traitement d'une hépatite C aiguë ?**

<ul style="list-style-type: none"><li>➔ messages de prévention (pratiques à risque, addictologie si usage de drogues, alcoologie si besoin, ...)</li><li>➔ dépistage des partenaires connus</li><li>➔ vaccinations anti-VHA et anti-VHB avec schémas renforcés</li><li>➔ suivi au long cours avec surveillance biologique régulière (ALT et PCR ARN VHC semestrielle), avec dépistage des recontaminations et autres IST</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>En cas de recontamination :</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ gestion diagnostique et thérapeutique comme pour un premier épisode d'hépatite C aiguë</li><li>○ renforcement des messages/mesures de prévention (incluant information sur le risque de contaminer autrui) – programme d'éducation à la santé</li></ul></li></ul>

## Diagnostic sérologique et virologique

Toute PVVIH doit être dépistée pour le VHC avec un test ELISA de dernière génération. Il faut reconstrôler 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 HSH, 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 répllication 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 décours du traitement de l'hépatite C est recommandée car ces techniques ont une très bonne sensibilité (12 – 15 UI/ml).

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, dans la perspective d'un traitement antiviral, de prescrire un nouveau génotypage à partir des régions NS5B ou d'autres régions codantes du virus.

## Bilan initial de l'hépatite chronique C

### *Bilan minimal de première intention (tableau 1)*

**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"> <li>- l'ancienneté présumée de contamination du VHC</li> <li>- la quantification de la consommation journalière d'alcool et de tabac</li> <li>- la quantification de la consommation journalière de cannabis</li> <li>- les prises médicamenteuses</li> </ul>
Examen physique complet à la recherche notamment	<ul style="list-style-type: none"> <li>- de signes de cirrhose et/ou d'hypertension portale et/ou d'insuffisance hépatocellulaire</li> <li>- d'un syndrome métabolique associé (IMC, HTA, tour de taille)</li> <li>- de manifestations extra hépatiques de cryoglobulinémie</li> </ul>
Bilan biologique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 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)</li> <li>- Numération formule sanguine, plaquettes</li> <li>- Taux de prothrombine (+ facteur V si traitement par antivitamine K ou diminution du TP)</li> <li>- Ag HBs, anticorps anti-HBc, anticorps anti-HBs (notamment pour vacciner si absence de marqueur sérologique et de protection)</li> <li>- IgG anti-VHA (pour vacciner en l'absence de protection)</li> <li>- Alpha-foetoprotéine (si fibrose F3/F4)</li> <li>- Bilan lipidique, glycémie, HbA1c, ferritinémie, coefficient de saturation, test de HOMA (insulinémie et glycémie à jeun)</li> <li>- Recherche d'atteintes systémiques liées au VHC (Syndrome VHC) selon éléments d'orientation : TSH, électrophorèse des protéines sériques, dosage pondéral des gamma globulines, cryoglobulines, anticorps anti-nucléaires, anti muscle lisse, anti LKM. (Cf. section « manifestations extrahépatiques »)</li> <li>- Recherche d'une protéinurie</li> </ul>
Examens complémentaires non biologiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Échographie doppler abdominal</li> <li>- S'il existe une cirrhose ou si le résultat de l'élastométrie est <math>\geq 20</math> kPa ou les plaquettes <math>&lt; 150\ 000/\text{mm}^3</math> : endoscopie digestive haute (recherche de signes d'hypertension portale) (Cf. section « Cirrhose »).</li> </ul>
Évaluation de l'atteinte hépatique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- par méthodes non invasives : élastométrie impulsionnelle en première intention à la recherche d'une maladie hépatique chronique avancée (F3, F4).</li> <li>- La PBH ne sera discutée que lorsqu'une comorbidité sera recherchée (maladie vasculaire, stéatohépatite...)</li> </ul>

La possibilité d'initier un traitement anti VHC par une association d'AVD à tout patient infecté par le VIH, indépendamment de la sévérité de l'atteinte hépatique, modifie de fait l'objectif de l'évaluation de l'atteinte hépatique. Si cette évaluation reste indispensable pour tout patient, elle n'a plus d'intérêt pour permettre l'accès au traitement et son seul objectif est de dépister une atteinte hépatique sévère ou une cirrhose (F3, F4) qui justifieront 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 (tableau 2), cette performance étant particulièrement bonne pour le diagnostic de cirrhose (VPP : 88 %, VPN : 96 %). Cette méthode, validée chez les patients co-infectés, permet aussi de suivre la progression de la maladie hépatique <sup>[54-56]</sup>. Les limites

techniques de cet examen sont résumées dans le **tableau 2**. Les autres techniques d'évaluation de l'élastométrie ont été insuffisamment ou non évaluées chez les PVVIH.

**Tableau 2 : Tests non invasifs chez les patients co-infectés VIH-VHC : valeurs seuils et valeurs prédictives positives et négatives**

Test	Fibrose (Metavir)	Seuil utilisé	VPP	VPN	AUROC [95 % CI]	Réf.
FibroTest®	≥ F2	0,49	83 %	35 %	0.64 [0.58 ; 0.70]	[57]
	F4	0,75	32 %	97 %	0.81 [0.76 ; 0.85]	[57]
FibroMetre®	≥ F2	0,50	80 %	41 %	0.70 [0.64 ; 0.76]	[57]
	F4	-	-	-	0.84 [0.78 ; 0.88]	[57]
Hepascore	≥ F2	0,50	82 %	39 %	0.69 [0.63 ; 0.74]	[57]
	F4	0,84	18 %	98 %	0.83 [0.78 ; 0.88]	[57]
FibroScan® (élastométrie impulsionnelle hépatique)	≥ F2	7,0 kPa	70 %	81 %	0.93 [0.85 ; 1.00]	[58]
	F4	14,5 kPa	88 %	96 %	0.97 [0.94 ; 1.00]	[59]

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

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 [57]. 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, d'augmentation importante des gamma-GT liée aux traitements ou d'hyperplasie nodulaire régénérative.

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

Méthode d'évaluation	Facteurs limitant l'interprétation
Fibroscan®	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IMC &gt; 28 kg/m<sup>2</sup> (sauf si utilisation d'une sonde XL) ou &lt; 19 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• Sur les résultats, IQR/MDH &gt; 0,3, témoin d'une variabilité excessive</li> <li>• Hépatite aiguë</li> <li>• Grossesse</li> </ul>
Fibrotest®* Fibromètre® Hépascore	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Laboratoire n'utilisant pas des méthodes de dosage standardisées avec les laboratoires de référence des tests</li> <li>• Syndrome ou maladie inflammatoire</li> <li>• Sepsis</li> <li>• Hémolyse, maladie de Gilbert, atazanavir, indinavir</li> <li>• Cholestase extra-hépatique, hépatite médicamenteuse</li> <li>• Hépatite aiguë</li> </ul>
PBH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taille biopsie &lt; 15 mm</li> <li>• Nombre espaces portes &lt; 10</li> </ul>

IQR : interquartile range ; MDH: médiane des mesures hépatiques

## **La ponction biopsie hépatique (PBH)**

Dans le contexte de la co-infection et plus généralement de l'infection VIH, la PBH est très rarement justifiée. Son intérêt est de permettre la mise en évidence d'autres lésions et de permettre le diagnostic de certaines comorbidités :

- une stéatose (stéato-hépatite 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).

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).

## **En pratique**

- l'évaluation de la fibrose reposera sur les méthodes non invasives de fibrose avec l'utilisation en première intention du Fibroscan® en raison de sa performance diagnostique pour le diagnostic de cirrhose et son accessibilité. Il est recommandé de s'assurer de sa qualité et de sa cohérence avec le contexte et l'examen clinique.
- S'il existe une cohérence entre le résultat du test et les paramètres clinico-biologiques du patient, il n'est pas nécessaire de réaliser deux tests d'évaluation de la fibrose. Dans le cas contraire, un score biochimique peut alors être réalisé, toujours en s'assurant de sa qualité et de l'absence de facteurs pouvant fausement impacter sur le résultat du score.
- Si plusieurs tests sont réalisés et qu'il existe une discordance non explicable par les conditions de réalisations, les paramètres biologiques ou une pathologie associée, il n'est pas indispensable de réaliser une biopsie hépatique : le résultat le plus péjoratif sera préférentiellement pris en compte pour décider de la conduite à tenir et de la surveillance.

- Dans ce contexte, la PBH ne sera envisagée que s'il existe un doute sur une comorbidité hépatique associée (NASH, maladie de surcharge, hépatite auto-immune), et dans ce dernier cas le bilan comportera, avant de réaliser la biopsie :
  - la recherche d'anticorps anti-nucléaires, anti-muscle lisse, anti-LKM, anti-mitochondrie;
  - le coefficient de saturation de la transferrine, la cuprémie, la céruléoplasmine, la cuprurie et l'alpha-1 antitrypsine, s'ils n'ont jamais été réalisés auparavant, particulièrement chez sujet jeune ;
  - une IRM avec évaluation de la stéatose hépatique.

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.

## Bilan pré-thérapeutique

Parallèlement au bilan initial qui a pour but d'évaluer la sévérité de l'hépatopathie et de rechercher des manifestations systémiques et des comorbidités, un certain nombre d'examen sont nécessaires avant d'initier le traitement antiviral :

- la charge virale VHC dont le niveau peut dans certaines situations impacter la durée de traitement
- le génotypage et le sous-typage du VHC ; à reconstrôler si précédemment obtenu à partir d'une amplification provenant de la région 5' non codante ou par sérotypage, par la réalisation d'un nouveau génotypage dans les régions NS5B ou d'autres régions codantes du virus (*Cf.* section « place de la virologie »), ainsi que dans toutes les situations où le résultat du génotypage n'est disponible que dans des retranscriptions ou des courriers.
- L'évaluation du débit de filtration glomérulaire (clairance de la créatinine, MDRD). Un débit de filtration inférieur à 30 ml/mn ne permet pas l'utilisation de certains antiviraux.
- Une évaluation cardio-vasculaire comportant au minimum un ECG et un avis spécialisé à la recherche d'une cardiopathie sous-jacente, d'un trouble du rythme ou de conduction si le patient a plus de 50 ans ou en cas de facteur de risque.

## Place de la virologie

### *Analyses virologiques à réaliser avant traitement par AVD*

- La charge virale VHC (technique ayant une sensibilité d'au moins 15 UI/ml)
- Le génotypage et le sous-typage du VHC ; à reconstrôler si précédemment obtenu à partir d'une amplification provenant de la région 5' non codante (notamment Innolipa 5'NC), par la réalisation d'un nouveau génotypage dans les régions NS5B (technique de référence = séquençage sanger NS5B) ou d'autres régions codantes du virus.
- L'analyse des résistances uniquement chez les patients en échec de traitement par un AVD (Cf. section « Les échecs de traitement »).

### *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. Les patients doivent être suivis avec le même test réalisé dans le même laboratoire. Il est important de souligner qu'en cas d'utilisation du test de Abbott diagnostics®, un résultat faiblement positif de ce test en fin de traitement ne doit pas conduire à une interprétation d'échec (détection probable de particules non infectieuses) et ne doit pas conduire à une prolongation du traitement.

La surveillance virologique chez les patients (initialement naïfs ou prétraités par AVD) repose sur le dosage de l'ARN VHC :

- le jour du début du traitement (J0),
- deux semaines après le début du traitement (S2), pour s'assurer de la bonne observance du traitement,
- en fin de traitement, pour permettre de différencier les éventuels non répondeurs des éventuels rechuteurs,
- 12 semaines après l'arrêt du traitement (RVS12), pour définir une guérison virologique (réponse virologique soutenue),
- et 48 semaines après l'arrêt du traitement, pour détecter les très rares rechutes tardives et/ou les réinfections éventuelles.

En cas de suspicion d'inobservance, des PCR ARN VHC quantitatives peuvent être réalisés à un rythme mensuel sous traitement. Les PCR ARN VHC quantitatives réalisées en cours de traitement ou à la fin du traitement n'influencent pas la décision de poursuite ou d'arrêt du traitement, ni ne permettent d'ajuster sa durée.

### *Analyses virologiques en cas d'échec à un traitement par AVD*

En cas d'échec pendant ou après un traitement incluant des AVD, la recherche de mutations de résistance du VHC dans la région NS5A dans les positions : 24, 28, 30, 31, 32, 38, 58, 72, 93 devra

être envisagée lors de la survenue de cet échec et au plus près du re-traitement par AVD. Le seuil de détection des mutations doit être précisé sur les comptes rendus, les méthodes actuellement disponibles n'étant ni standardisées ni commercialisées (des trousseaux sont en cours d'enregistrement). Elles doivent être réalisées dans les laboratoires de référence (Cf. section « Les échecs de traitement »).

Seule la présence de résistance du VHC dans la région NS5A est susceptible d'impacter la réponse aux traitements anti-VHC actuels incluant un anti-NS5A. La présence de telles mutations avec haut niveau de résistance chez des patients cirrhotiques/prétraités/infectés par un génotype 1a, doit conduire à privilégier des options thérapeutiques sans anti-NS5A, ou avec au moins deux agents anti-VHC actifs en plus de l'anti NS5A.

La présence d'une résistance du VHC dans la région NS3/4A ou NS5B ne doit pas conduire à modifier les recommandations actuelles de traitement (Cf. section « Les échecs de traitement »).

## Place de la pharmacologie

Le dosage pharmacologique des AVD n'est actuellement pas recommandé de manière systématique en pratique courante, du fait des taux de réponses élevés et des bons profils de tolérance observés avec les traitements par AVD, et en l'absence de données validant leur utilisation.

En revanche, la réalisation de dosages pharmacologiques des AVD doit être envisagée dans les situations difficiles, en particulier en cas d'antécédent d'échec à un premier traitement par AVD, en cas de cirrhose Child B ou C, d'interactions médicamenteuses, ou chez les hémodialysés. Dans tous les cas, l'avis d'un pharmacologue - idéalement dans le cadre d'une RCP - doit être sollicité.

## 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*

L'instauration d'une multi-thérapie 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 une réduction de la morbidité et de la mortalité d'origine hépatique. Aucune molécule ou classe antirétrovirale n'a cependant d'effet propre sur la réplication du VHC. Les cellules étoilées du foie étant stimulées par la gp120 du VIH *via* les CCR5 qu'elles expriment, l'intérêt des anti-CCR5 pour

ralentir la progression de la fibrose un moment évoqué n'a pas été confirmé et ne doit pas conduire à une utilisation préférentielle de cette classe thérapeutique.

### ***Impact de l'hépatite chronique C sur les traitements antirétroviraux***

L'altération de la fonction hépatique peut affecter la métabolisation de certains antirétroviraux :

- Les INNTI, les IP, le maraviroc et l'elvitégravir/cobicistat sont essentiellement métabolisés par le foie via les cytochromes P450 (CYP450).
- Le raltégravir est métabolisé au niveau hépatique par glucuroconjugaison hépatique via l'UGT1-A1 (évitant ainsi la voie des CYP450). Le dolutégravir est également métabolisé par l'UGT-1A1 à plus de 85 % mais une voie minoritaire par le CYP3A existe.

Ces antirétroviraux (IP, INNTI, INI et maraviroc) peuvent donc voir leurs propriétés pharmacocinétiques significativement modifiées en cas de cirrhose. De manière générale, les données en cas d'insuffisance hépatique minime à modérée rapportent des augmentations pas ou peu significatives de l'exposition, ne nécessitant pas le plus souvent d'adaptation de posologie. Cependant, la prudence reste recommandée si l'insuffisance hépatique est modérée (Child A ou B) (car les études sont conduites chez le sujet non VIH). En revanche, il n'y pas de données chez l'insuffisant hépatique sévère (Child C) sauf quelques exceptions (ex. : fosamprénavir), conduisant majoritairement à une utilisation non recommandée.

Parmi les autres antirétroviraux, 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 (possible augmentation des concentrations plasmatiques d'abacavir en cas de consommation excessive d'alcool). L'enfuvirtide n'est pas métabolisé par voie hépatique.

Les adaptations posologiques chez les patients cirrhotiques ne sont que rarement définies dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP), et les contre-indications éventuelles peuvent être liées à un risque accru d'hépatotoxicité, mais aussi à l'absence de données, en particulier pour les médicaments les plus récents.

Un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) et des tests hépatiques doivent être réalisés, plus 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 les concentrations plasmatiques et le risque toxique.

### ***Toxicité hépatique des traitements antirétroviraux***

Le critère premier de choix des antirétroviraux doit rester leur efficacité attendue et non leur risque hépatotoxique éventuel. 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 par le 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) et ou un déficit en protéine S;
- à une stéato-hépatite avec syndrome métabolique (en particulier avec les IP) et/ou à une cytopathie mitochondriale (avec certains INTI) ([Cf. chapitre « Suivi de l'adulte vivant avec le VIH et organisation des soins »](#)) ;
- à une restauration immunitaire, avec tous les traitements antirétroviraux, a fortiori en cas d'immunodépression pré-thérapeutique avancée.

Le risque d'hépatotoxicité varie selon les classes d'antirétroviraux. Il 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 boosté par le ritonavir (IP/r) ne semble pas augmenter le risque d'hépatotoxicité par rapport à l'IP seul. Le risque semble plus 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 (*Cf. tableau 1*). 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.

**Tableau 1 : Fréquence des anomalies biologiques hépatiques selon les différents traitements antirétroviraux**

Médicaments anti-rétroviraux		↑ ALAT grade 3 – 4 <sup>1</sup>	% maximum d'anomalies biologiques hépatiques <sup>2</sup>	% maximum d'hépatites aiguës <sup>3</sup>	↑ ALAT grade 3 – 4 d'après Livertox <sup>®4</sup>
Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI)	Abacavir	6 %	3,4 %	0,7 %	6 %
	Didanosine	6 %	38,1 %	17 %	9 % <sup>5</sup>
	Emtricitabine	2 – 5 %	-	-	Pas de données
	Lamivudine	3,7 – 3,8 %	44 %	12,5 %	Pas de données
	Tenofovir	4 %	11,1 %	-	Pas de données
	Zidovudine	4,1 %	44 %	26,3 %	Pas de données
Inhibiteurs non nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INNTI)	Efavirenz	2 – 8 %	18,8 %	12,2 %	1 - 8 %
	Etravirine	2,6 %	-	3 %	2 - 3 %
	Nevirapine	5,3 – 14 %	47,1 %	37,5 %	4 - 20 %
	Rilpivirine	1,6 %	-	-	1 - 4 %
Inhibiteurs de protéase (IP)	Atazanavir	3 – 9 %	-	6 %	3 - 10 %
	Darunavir	5,6 – 6,9 %	-	0,5 %	3 - 10 %
	Fosamprenavir	4 – 8 %	-	7,7 %	3 - 10 %
	Indinavir	2,6 – 4,9 %	8 %	13 %	3 - 10 %
	Lopinavir	3 – 11 %	18,2 %	82 %	3 - 10 %
	Ritonavir	5,3 – 8,5 %	44 %	32,1 %	~15 % (dose thérapeutique)
	Tipranavir	9,7 %	-	11 %	3 - 10 %
Inhibiteur d'intégrase	Dolutegravir		-	-	2 - 5 % <sup>5</sup>
	Elvitegravir		-	1 % <sup>6</sup>	15 %
	Raltegravir	4 %	25 %	9 %	3 - 4 %
Inhibiteur d'entrée	Maraviroc	2,4 %	50 %	4,5 %	2.6 - 3.9 %
Inhibiteur de fusion	Enfuvirtide	5,4 – 6,2 %	-	-	% ≤ au bras contrôle

<sup>1</sup> > 5 LSN (limite supérieure de la normale) pour ALAT dans les études d'enregistrement de chaque médicament (d'après Jones & Nunez ; Semin Liver Dis 2012) ;

<sup>2</sup> 1,1 – 6 LSN pour ALAT ou ASAT, ou ↑ 1,1 – 1,7 LSN pour phosphatases alcalines (d'après Hepatox®, interrogation 2 Mars 2013) ;

<sup>3</sup> > 6 LSN pour ALAT ou ASAT, ou ↑ > 1,7 LSN pour phosphatases alcalines (d'après Hepatox®, interrogation 2 Mars 2013).

<sup>4</sup> > 5 LSN pour ALAT (d'après Livertox®, interrogation 5 Septembre 2016)

<sup>5</sup> > 3 LSN pour ALAT (d'après Livertox®, interrogation 5 Septembre 2016)

<sup>6</sup> dans au moins un essai clinique (d'après Livertox®, interrogation 5 Septembre 2016)

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

Les interactions pharmacocinétiques entre les antirétroviraux et les antiviraux VHC (ribavirine et antiviraux d'action directe), conduites chez les volontaires sains, sont présentées dans le **tableau 2**.

A efficacité attendue équivalente, les options thérapeutiques anti-VHC sans interaction démontrée avec le traitement antirétroviral doivent être privilégiées.

En cas d'interactions attendues ou non étudiées, le traitement antirétroviral peut être modifié en privilégiant des molécules antirétrovirales n'ayant pas d'interaction significative avec les traitements anti-VHC (ex. : rilpivirine, raltégravir ou dolutégravir). Ceci n'est bien évidemment possible que si la modification n'implique pas de risque d'échappement virologique VIH, et suppose une analyse détaillée des antécédents d'échecs virologiques et de l'ensemble de mutations de résistance notifiées vis-à-vis des différents antirétroviraux, avant toute modification thérapeutique antirétrovirale.

Dans les situations où il existe des interactions multiples et où il n'est pas possible d'effectuer une optimisation du traitement anti-VIH, on peut recommander (Cf. tableau 2) :

- un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) des antirétroviraux et/ou antiviraux VHC,
- une adaptation de posologie des antirétroviraux et/ou des anti-VHC associé à un STP
- une surveillance clinique renforcée ou spécifique.

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

Les PVVIH sont très fréquemment sous traitement au long cours autre qu'antirétroviral, et une attention toute particulière doit être portée sur le risque d'interactions entre ces comédications (par exemple hypolipémiants, traitements à visée neuropsychiatrique, traitements de substitution,...) et les AVD <sup>[60]</sup>.

Tableau 2 : Synthèse des associations possibles entre traitements antirétroviral et anti-VHC

Effet sur ARV	Effet sur anti-VHC	Ribavirine (RBV)	Saméprévir (SMV)	Dolutavir (DVC)	Sofosbuvir (SOF)	Sofosbuvir (SOF) / Ledipasvir (LDV)	Sofosbuvir (SOF) / Velpatasvir (VEL)	Grazoprévir (GZR) / Elbasvir (EBR)	Paripatrevir/ritonavir (PTV/r) / Ombitasvir (OBV) - 2D	Paripatrevir/ritonavir (PTV/r) / Ombitasvir (OBV) / Dasabuvir (DSB) - 3D
Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI)	Zidovudine (ZDV)	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée			
	Didanosine (ddI)	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée	Déconseillée si RBV associée			
	Tenofovir (TDF)	Possible	Possible	Possible	Possible STP + surveillance rénale. Éviter si clairance < 60 mL/min	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Tenofovir (TAF)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible (10 mg)	Possible (10 mg)
	Emtricitabine (FTC)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Lamivudine (3TC)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Abacavir (ABC)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Efavirenz (EFV)	Possible	Déconseillée	Possible	Possible	Déconseillée	Déconseillée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
	Nevirapine (NVP)	Possible	Déconseillée	Possible	Possible	Déconseillée	Déconseillée	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
	Etravirine (ETR)	Possible	Déconseillée	Possible	Possible	Déconseillée	Déconseillée	Contre-indiquée	Déconseillée	Déconseillée
Rilpivirine (RPV)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible STP RPV++ + surveillance ECG	Possible STP RPV++ + surveillance ECG	
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNI)	Atazanavir (ATV/r)	Possible	Déconseillée	Possible	Possible	Possible STP ATV + risque augmenté d'ictère	Possible STP ATV + surveillance bilirubine	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
	Darunavir (DRV/r)	Possible	Déconseillée	Possible	Possible	Possible	Possible	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
	Lopinavir (LPV/r)	Possible	Déconseillée	Possible	Possible	Possible	Possible	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
	Fosamprenavir (FPV/r)	Possible	Déconseillée	Possible	Possible	Possible	Possible	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
	Tipranavir (TPV/r)	Possible	Déconseillée	Possible	Possible	Possible	Possible	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
	Raltegravir (RAL)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Dolutegravir (DTG)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Elvitegravir/Cobicistat (EVC/C)	Possible	Déconseillée	Possible	Possible	Possible	Possible	Contre-indiquée	Contre-indiquée	Contre-indiquée
	Maraviroc (MVC)	Possible	Possible MVC 150mg bid + STP	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible MVC 150mg bid + STP	Possible MVC 150mg bid + STP
	Enfuvirtide (T20)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible

Légende : STP = suivi thérapeutique pharmacologique

Association possible basée sur les résultats d'études d'interactions réalisées en général chez les volontaires sains, lesquels n'ont pas montré d'interactions statistiquement et cliniquement significative ou la nécessité d'un ajustement de dose valide. Dans l'hypothèse ou aucune étude disponible, les caractéristiques pharmacocinétiques respectives (métabolisme et transporteur) permettent d'anticiper l'absence d'interaction cliniquement significative.

Possible si STP +/- surveillance clinique et/ou biologique spécifique

Déconseillée

Association Déconseillée en l'absence d'étude ou basée sur les résultats d'études d'interactions réalisées en général chez les volontaires sains, lesquels ont montré des interactions délétères ou par analogie avec des associations donnant des résultats délétères.

Contre-indiquée

Association contre-indiquée.

## Traitement de l'hépatite chronique C : quels bénéfices ?

### *Bénéfice individuel*

Chez les personnes co-infectées par le VIH et le VHC, la guérison de l'hépatite C apporte non seulement les bénéfices observables chez les patients mono-infectés, mais en plus réduit drastiquement les effets de l'interaction entre les deux virus.

Après la guérison de l'hépatite C, les patients co-infectés bénéficient d'une amélioration de la fonction hépatique avec une réduction de la fibrose<sup>[61]</sup> et même de la cirrhose. Elle s'associe aussi à une diminution du risque d'atteintes extra-hépatiques (diabète, maladies cardiovasculaires<sup>[62]</sup>, cancers) associées à l'inflammation systémique (Cf. section « Histoire naturelle »).

Une méta-analyse récente a montré que la guérison de l'hépatite C réduisait significativement la mortalité chez les personnes co-infectées VIH-VHC, qui devient ainsi inférieure à celle des patients mono-infectés cirrhotiques guéris (1.49 % vs 4.9 %) <sup>[63]</sup>. Cet impact positif sur la survie a été également observé dans la cohorte HEPAVIH <sup>[64]</sup>.

De plus, et au-delà de ces bénéfices somatiques, la guérison après traitement par AVD permet en général d'améliorer la santé perçue, la qualité de vie et de réduire la fatigue <sup>[65, 66]</sup>. Ceci s'accompagne également d'une augmentation de la productivité au travail <sup>[67]</sup>. Une enquête transversale de la cohorte ANRS CO13-HEPAVIH (HEPAVIH-PSY) a montré que la guérison du VHC ne semblait pas modifier la distribution des troubles psychiatriques <sup>[68]</sup>. Ces résultats nécessitent d'être confirmés dans le cas de la guérison observée après traitement par AVD. Ils montrent cependant l'importance de la prise en charge de la dépression, d'autant plus que celle-ci permet de diminuer l'impact de la fatigue <sup>[69]</sup> toujours présente chez les PVVIH co-infectés longtemps après la guérison <sup>[70]</sup>.

### *Bénéfice collectif*

Au-delà des bénéfices individuels, l'accès universel aux AVD pourrait procurer des bénéfices, en termes de santé publique (à travers la réduction de la transmission du VHC), et économiques (diminution de l'utilisation des services, augmentation de la productivité).

De façon plus radicale que dans le cas du VIH, où les traitements antirétroviraux, en réduisant drastiquement la réplication du virus, diminuent le risque que la personne contaminée transmette le virus, l'éradication virale C élimine complètement le risque de transmission du VHC.

Une étude de modélisation conduite dans plusieurs pays a permis de montrer qu'une augmentation de 10 % du dépistage du VHC au sein des populations à risque, et l'éradication du VHC chez les personnes dépistées positives, pouvaient avoir un impact très important sur la dynamique de l'épidémie <sup>[71]</sup>. Des approches de modélisation mathématique montrent que pour des taux de prévalence de 50 % de l'infection, il est nécessaire de traiter au moins 54 usagers sur 1000 par an pour obtenir une réduction de la prévalence du VHC de 75 % en 15 ans <sup>[72]</sup>.

Chez les usagers de drogues, cette réduction devient plus importante si le traitement est inscrit dans un modèle de prévention combiné (accès aux programmes de réduction des risques et traitement de substitution) <sup>[73]</sup>. Cette modélisation montre également que l'accès universel pour les usagers de drogues (même pour ceux en stade F0) permet d'obtenir une diminution de la prévalence atteignant 12 % à 10 ans. Pour les HSH, une modélisation qui a utilisé les données du Royaume Uni a montré que le contrôle de l'épidémie chez les HSH avec comportements à risque est plus difficile, même avec un accès élargi aux AVD. Pour cette population, il semble que seule une combinaison des AVD avec des interventions comportementales permettrait d'avoir des réductions significatives de la prévalence dans ce groupe <sup>[31]</sup> (Cf. section « Situations particulières : HSH »).

### **Aspects médico-économiques**

Bien qu'aucune étude coût-efficacité relative au traitement de l'hépatite C chez les PVVIH n'existe en France, plusieurs études sur le sujet sont disponibles aux Etats-Unis et au Royaume-Uni. Ces études se concentrent principalement sur des patients au stade chronique et infectés par un VHC de génotype 1 voire 3. Elles modélisent les coûts et les bénéfices de différentes alternatives de traitements de l'hépatite C sur l'état de santé et la qualité de vie des patients. Cependant, ces études ne prennent pas en compte le bénéfice sociétal du traitement des patients en termes de réduction du risque de transmission et de baisse de l'incidence de l'hépatite C.

Les études disponibles comparent différents types de traitement à l'absence de traitement (Cf. tableau 1). Tous les types de traitement de l'hépatite C permettent une amélioration de l'état de santé et de la qualité de vie des patients et sont globalement coût-efficaces, que ce soit :

- l'utilisation de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir avec ou sans ribavirine sur 12 ou 24 semaines (33 133 \$ / QALY - quality-adjusted life year, ou « année de vie pondérée par la qualité ») ;
- l'association ribavirine + sofosbuvir sur 24 semaines (59 694 \$ / QALY) ;
- ou une association fixe de sofosbuvir et de lédirasvir (29 760 \$ / QALY) <sup>[74]</sup>.

**Tableau 1 : Analyses coût-efficacité des traitements de l'hépatite C chez les PVVIH**

Traitement évalué	Comparateur	Type de patients	Pays	Coût / QALY	Coût-efficacité <sup>1</sup>	Source
<b>Comparaison traitement par AVD / non traitement</b>						
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir (avec ou sans ribavirine) sur 12 ou 24 semaines	Non traitement	Patients naïfs ou prétraités VHC de génotype 1	Etats-Unis	33 133 \$ / QALY	Coût-efficace	[74]
Ribavirine + sofosbuvir sur 24 semaines	Non traitement	Patients naïfs ou prétraités VHC de génotype 1	Etats-Unis	59 694 \$ / QALY	Modérément coût-efficace	[74]
Association fixe sofosbuvir + lédipasvir	Non traitement	Patients naïfs VHC de génotype 1	Etats-Unis	29 760 \$ / QALY	Très coût-efficace	[74]
<b>Comparaison de différents types de traitement par AVD</b>						
Sofosbuvir + ribavirine	Bithérapie (interféron pégylé + ribavirine) avec passage à trithérapie (interféron pégylé + ribavirine + télaprévir) si échec	Patients naïfs infectés VHC de génotype 1	Etats-Unis	< 100 000 \$ / QALY si coût du traitement sans interféron inférieur à 109 000 \$	Modérément coût-efficace	[75]
Sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines	Trithérapie interféron pégylé, ribavirine + sofosbuvir de 12 semaines, ou Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir avec ou sans ribavirine pendant 12 ou 24 semaines	Patients naïfs ou prétraités VHC de génotype 1	Etats-Unis	Traitement évalué moins efficace et plus coûteux que le comparateur	Non coût-efficace	[74]
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir avec ou sans ribavirine pendant 12 ou 24 semaines	Trithérapie interféron pégylé+ ribavirine + sofosbuvir	Patients naïfs ou prétraités VHC de génotype 1	Etats-Unis	45 581 \$ / QALY	Coût-efficace	[74]
Sofosbuvir + ledipasvir pendant 12 semaines	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir avec ou sans ribavirine pendant 12 ou 24 semaines	Patients naïfs VHC de génotype 1	Etats-Unis	104 489 \$ / QALY	Non coût-efficace	[74]
Daclatasvir + sofosbuvir sur 12 semaines	Sofosbuvir + ribavirine sur 24 semaines	Patients naïfs VHC de génotypes 1 et 3	Royaume-Uni	Traitement évalué plus efficace et moins coûteux que le comparateur	Extrêmement coût-efficace	[76]

<sup>1</sup> Nous avons considéré un traitement comme extrêmement coût efficace lorsque le traitement est plus efficace et moins coûteux que le comparateur, très coût-efficace si son coût / QALY est inférieur à 30 000 €, coût-efficace si son coût par QALY est compris entre 30 000 et 50 000 €, et modérément coût-efficace si son coût par QALY est compris entre 50 000 et 100 000 €. Le traitement n'est pas coût-efficace si son coût par QALY est supérieur à 100 000 €. A titre de comparaison une intervention de santé est coût-efficace si son coût par QALY est inférieur à 100 000 \$ aux Etats-Unis et 30 000 £ au Royaume-Uni.

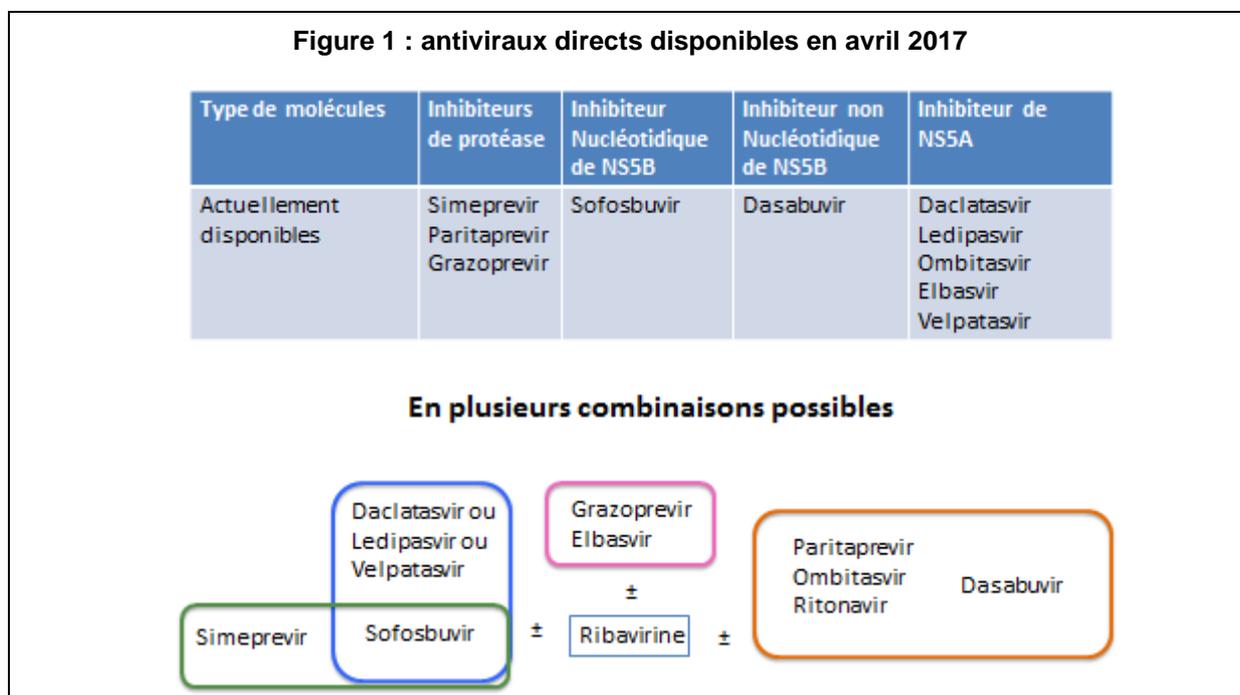
Les études disponibles dans la littérature permettent également de comparer différentes stratégies de traitement de l'hépatite C chez des PVVIH (Cf. tableau 1). Le ratio différentiel coût-efficacité d'une stratégie sans interféron (sofosbuvir + ribavirine) est inférieur à 100 000 \$ / QALY si le coût du traitement dans cette stratégie est inférieur à 109 000 \$<sup>[75]</sup>. Le traitement ribavirine + sofosbuvir de 24 semaines est quant à lui plus coûteux et moins efficace que la trithérapie interféron pégylé, ribavirine + sofosbuvir pendant 12 semaines ou la combinaison ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir avec ou sans ribavirine pendant 12 ou 24 semaines<sup>[74]</sup>. Chez les patients co-infectés naïfs, un traitement sofosbuvir + ledipasvir pendant 12 semaines est plus efficace que la stratégie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir avec ou sans ribavirine, mais présente un ratio coût-efficacité défavorable de 104 489 \$ / QALY<sup>[74]</sup>. Enfin, chez les PVVIH co-infectés par un VHC de génotype 1 ou 3 et naïfs de traitement VHC, la stratégie daclatasvir + sofosbuvir pendant 12 semaines est moins coûteuse et plus efficace en termes de QALY que la stratégie sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines dans une étude britannique de 2015<sup>[76]</sup>.

Si ces différentes études informent quant à l'ordre de grandeur des ratios coût-efficacité des stratégies de traitement de l'hépatite C chez les PVVIH, elles ne permettent pas de distinguer les bénéfiques des traitements en fonction du stade d'avancement de l'hépatite C chez les patients co-infectés. Deux études françaises, non spécifiques aux patients co-infectés, fournissent cependant des éléments d'information. Par rapport aux traitements en vigueur en 2014, les stratégies de traitement incluant du sofosbuvir présentent des ratios coût-efficacité allant de 12 080 € / QALY pour le stade F4 à 40 000 € / QALY pour le stade F0 chez des patients mono-infectés et co-infectés<sup>[77]</sup>. Chez des patients mono-infectés par un VHC de génotype 1, et quel que soit le stade de fibrose, un traitement sans interféron incluant un AVD (avec ou sans ribavirine) présente un ratio coût-efficacité de 40 400 / QALY par rapport à un traitement sofosbuvir/simeprevir/interféron pégylé/ribavirine et de 88 330 € / QALY par rapport au standard de soin au moment de l'étude (trithérapie à base de télaprévir ou bocéprévir pour le génotype 1 et ou bithérapie interféron pégylé + ribavirine pour les autres génotypes)<sup>[78]</sup>.

Enfin et surtout, les résultats de toutes ces études sont à interpréter avec prudence pour la France où les prix des traitements sont différents. En effet, si les prix « officiels » pour les principaux traitements oscillent entre 28.000 et 76.000 euros pour une durée de 12 semaines, les prix réels - négociés entre institutions et firmes afin d'aider à atteindre les objectifs de santé publique tels que définis en France - ne sont pas connus.

## Traitement de l'hépatite chronique C : modalités

### Les traitements disponibles (Figure 1)



Depuis 2013, des molécules à mécanisme antiviral direct (AVD) ont été mises à disposition, d'abord en ATU puis en AMM et permettent d'obtenir plus de 90 % de guérison virologique chez les patients infectés par le VHC. Elles appartiennent à 3 classes différentes :

- les inhibiteurs de la NS5B : sofosbuvir et dasabuvir
- les inhibiteurs de la NS5A : daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, elbasvir et velpatasvir
- les inhibiteurs de protéase ou NS3 : simeprevir, paritaprevir et grazoprevir.

Les combinaisons suivantes sont utilisées :

- sofosbuvir en association avec le simeprevir ou le daclatasvir ou le ledipasvir ou le velpatasvir
- paritaprevir et ombitasvir plus ou moins dasabuvir
- grazoprevir et elbasvir

Certaines de ces molécules sont utilisées en combinaison fixe :

- sofosbuvir et ledipasvir
- sofosbuvir et velpatasvir
- paritaprevir (et ritonavir) et ombitasvir
- grazoprevir et elbasvir.

Ces combinaisons sont prescrites pendant des durées variant de 8 à 24 semaines, parfois associées à la ribavirine. Le choix des combinaisons est guidé par le génotype, l'existence ou non d'une cirrhose, et le fait que le patient soit naïf ou en échec de traitement.

### **Les objectifs du traitement**

L'indication thérapeutique est reconnue par les associations savantes d'hépatologues et d'infectiologues chez tous les patients ayant une hépatite C au stade chronique et au stade aigu. Seuls les patients ayant une espérance de vie faible, en raison d'une pathologie indépendante de l'hépatite C, ne nécessitent pas d'instauration du traitement antiviral C.

Cette indication est argumentée par le fait que l'éradication virologique permet de diminuer les causes de morbidité et de mortalité liées au VHC :

- principalement l'évolution vers la cirrhose et ses complications graves (carcinome hépatocellulaire puis hypertension portale –ascite, varices oeso-gastriques ou ectopiques) et insuffisance hépatique (sepsis, encéphalopathie) ;
- les manifestations extra-hépatiques sévères néphrologiques, cutanées ou neurologiques, qui régressent d'autant plus qu'elles sont traitées précocement après leur apparition ;
- ainsi que la morbi-mortalité associée aux pathologies cardio-vasculaires, métaboliques et cancéreuses (Cf. section « Traitement de l'hépatite chronique C : quels bénéfices ? ») ;
- enfin, il a été montré que la qualité de vie dans toutes ses composantes s'améliorait après obtention d'une éradication virale.

### **Les particularités du traitement chez les PPVIH**

Les études réalisées par les firmes pharmaceutiques comme les études de vraie vie ont montré que les résultats d'efficacité et de tolérance étaient analogues entre les patients mono-infectés et les PPVIH : plus de 90 % de réponse virologique soutenue et un taux d'arrêt de traitement de l'ordre de 0 à 3,8 % (principalement pour effets secondaires).

Les spécificités des traitements par AVD chez les patients co infectés sont :

- la prise en charge des interactions médicamenteuses : celles-ci sont plus fréquentes avec les inhibiteurs de protéase puis avec les inhibiteurs de la NS5A, et moins fréquentes avec les inhibiteurs de la NS5B; elles doivent être recherchées avant le traitement et pendant toute la durée du traitement à l'aide de sites régulièrement actualisés et facilement accessibles ([www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org), [www.afef.asso.fr](http://www.afef.asso.fr), [www.infectiologie.com](http://www.infectiologie.com)) (Cf. section « Traitement antirétroviral et hépatite chronique C ») ; de même, il faut tenir compte du risque d'interaction avec d'autres comédications, particulièrement fréquentes chez les PVVIH ;
- la nécessité du maintien du contrôle de l'infection par le VIH pendant et après le traitement antiviral C ;
- le dépistage des réinfections plus fréquentes chez certaines PVVIH que chez les personnes mono-infectées.

## Cadre réglementaire

### Historique de la disponibilité des AVD

Les AVD ont été mis à disposition initialement en ATU puis en AMM de façon progressive depuis fin 2013 selon le calendrier suivant, sans différence entre les patients mono-infectés ou co-infectés (Cf. tableau 1).

**Tableau 1 : Historique de mise à disposition des AVDs**

Molécules	ATU nominative ou de cohorte	AMM	Mise à disposition
Sofosbuvir	Septembre 2013	Janvier 2014	Octobre 2014
Daclatasvir	Janvier 2014	Août 2014	Mai 2015
Simeprevir	Décembre 2013	Mai 2014	Mai 2015
Paritaprevir Ombitasvir Dasabuvir	Janvier 2015	Janvier 2015	Juin 2015
Ledipasvir	Novembre 2014	Novembre 2014	Mai 2015
Grazoprevir Elbasvir	Janvier 2015	Août 2016	Décembre 2016
Velpatasvir	-	Avril 2017	Avril 2017

Pour chaque molécule, les indications de traitement et de remboursement ont d'abord été similaires à celles de l'ATU (jusqu'à la parution au JO) et concernaient les patients ayant des lésions sévères sans alternative thérapeutique : maladie hépatique à un stade avancé (F3 ou F4 en score Métavir), manifestations extra-hépatiques sévères et, à l'exception des combinaisons comprenant du paritaprevir-ombitasvir, les patients en attente d'une transplantation rénale ou hépatique ou en attente de greffe.

Après la parution au JO (dès octobre 2014 pour le sofosbuvir), l'accès à un traitement remboursé a été accessible à toutes les PVVIH, alors qu'il restait réservé aux patients ayant des lésions de fibrose moyennes à sévères jusqu'au stade de cirrhose (F2 sévère, F3 et F4) chez les personnes mono-infectées (sauf en cas de lymphome et/ou de cryoglobulinémie mixte (II ou III) systémique et symptomatique).

A la suite de la réunion de Mai 2016, les pouvoirs publics ont souhaité élargir l'indication du traitement à tous les malades atteints d'hépatite C conformément aux souhaits de toutes les sociétés savantes. Cette volonté a également été confirmée par la Haute Autorité de santé dans son rapport du 9 décembre 2016.

### Aspects réglementaires de l'accès aux AVD

Néanmoins, cet accès a été soumis depuis novembre 2014, pour les PVVIH comme pour les personnes mono-infectées par le VHC, à la validation préalable par une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) d'un centre agréé par l'Agence Régionale de Santé et le ministère. La RCP

permet la traçabilité des prescriptions d'AVDs, qui restent à prescription et à délivrance hospitalière (sous réserve que la feuille de RCP validée soit jointe à la prescription).

Si cette validation préalable par RCP n'est plus systématiquement obligatoire pour tous les patients en 2017, elle le reste pour les PVVIH (du fait notamment de la plus grande fréquence de comorbidités et d'interactions médicamenteuses potentielles).

### **Choix du schéma thérapeutique (figures 2 à 4)**

Le choix du traitement est guidé par :

- le génotype,
- l'existence ou non d'une cirrhose (et de son caractère compensé ou décompensé),
- le fait que le patient soit naïf ou en échec et du type de traitement inefficace.

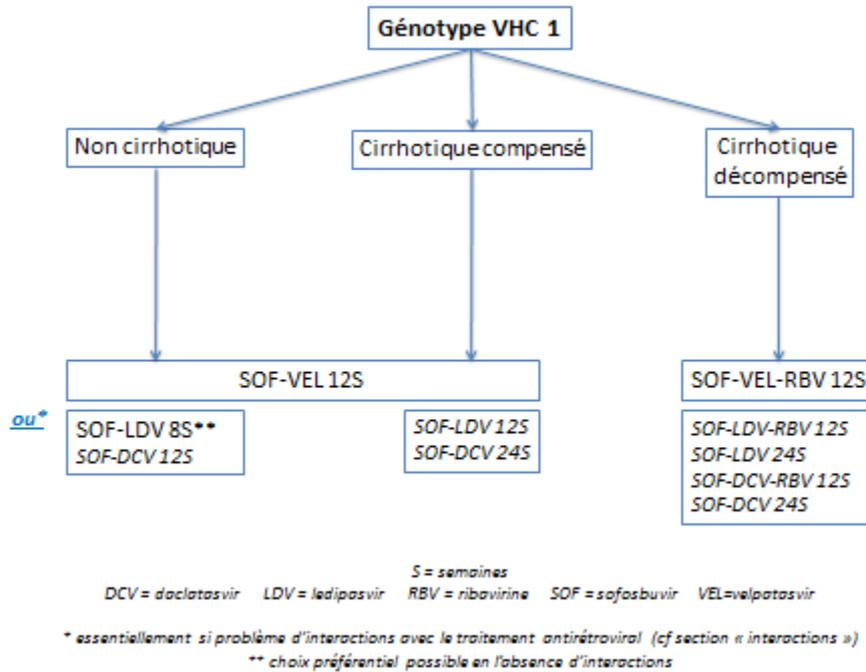
Il faut aussi tenir compte :

- des interactions médicamenteuses,
- de la fonction rénale
- et des antécédents du patient (cardiologiques en particulier).

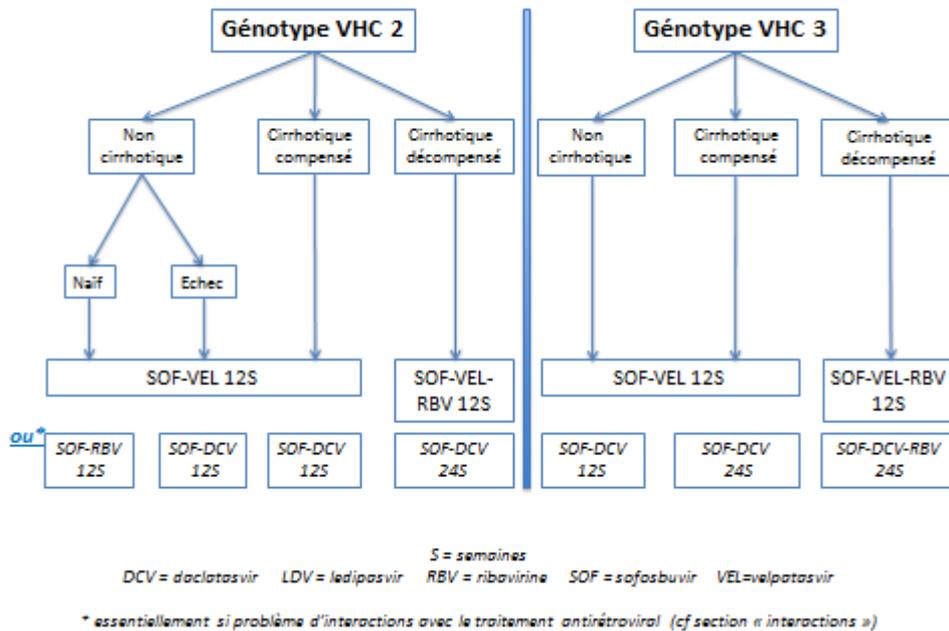
L'efficacité et la tolérance des différents schémas thérapeutiques étant similaire chez les PPVIH et les mono-infectés dans les essais thérapeutiques de phase II et III et dans la plupart des cohortes de vraie vie, il est recommandé d'utiliser les mêmes combinaisons. L'Association pour l'Etude du Foie (AFEF) a émis des recommandations en juin 2015 réactualisées en mars 2017, chez les patients mono- ou co-infectés (disponibles sur les sites [www.afef.asso.fr](http://www.afef.asso.fr) ou [www.infectiologie.com](http://www.infectiologie.com)).

Du fait d'interactions médicamenteuses plus fréquentes avec les inhibiteurs de protéase du VHC, le choix de 1<sup>ère</sup> intention chez les PVVIH co-infectés est préférentiellement une combinaison comprenant un inhibiteur de la NS5B et un inhibiteur de la NS5A. Comme le dasabuvir n'est utilisé qu'avec le paritaprevir, les combinaisons pouvant être les plus fréquemment prescrites sont sofosbuvir-velpatasvir, sofosbuvir-ledipasvir ou sofosbuvir-daclatasvir. Ceci conduit aux recommandations suivantes permettant de s'appliquer au plus grand nombre de PVVIH, tout en offrant une alternative en cas d'interaction médicamenteuse prévisible (Cf. figures 2 à 4). Certaines situations particulières (notamment les insuffisants rénaux avec débit de filtration glomérulaire < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) peuvent nécessiter cependant un recours à certaines associations non mentionnées dans ces figures, comme celles incluant des inhibiteurs de la protéase du VHC. Le choix du traitement doit se faire impérativement après discussion en RCP, en ayant recours aux associations mentionnées dans les recommandations actualisées de l'Association pour l'Etude du Foie (AFEF).

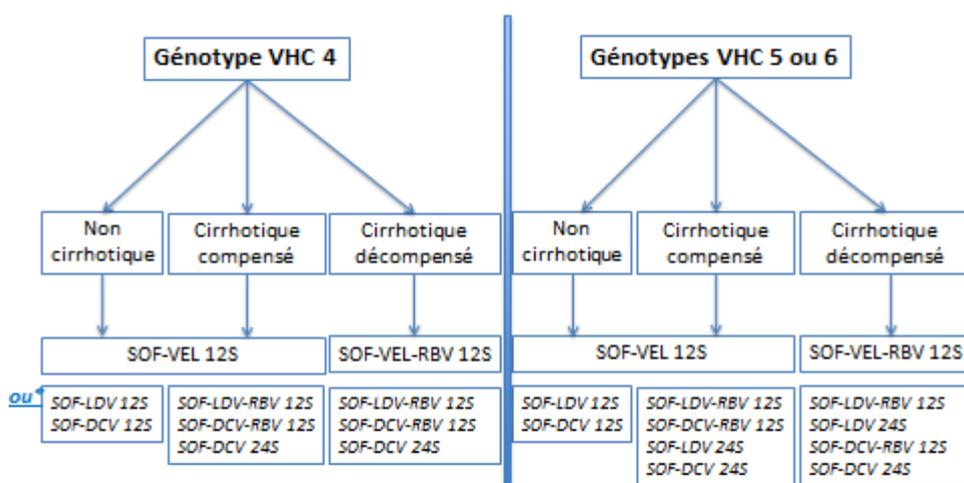
**Figure 2 : recommandations thérapeutiques  
pour le traitement de l'hépatite chronique C génotype 1 chez les PVIH**



**Figure 3 : recommandations thérapeutiques  
pour le traitement de l'hépatite chronique C génotype 2 ou 3 chez les PVIH**



**Figure 4 : recommandations thérapeutiques  
pour le traitement de l'hépatite chronique C génotype 4, 5 ou 6 chez les PVVIH**



S = semaines  
DCV = daclatasvir LDV = ledipasvir RBV = ribavirine SOF = sofosbuvir VEL = velpatasvir  
\* essentiellement si problème d'interactions avec le traitement antirétroviral (cf section « interactions »)

## Bilan pré-thérapeutique

(Cf. section « Diagnostic et bilan de l'hépatite chronique C »)

### Surveillance du traitement (Figure 5)

#### Surveillance clinique

Une consultation mensuelle médicale est recommandée avec comme objectifs :

- l'évaluation de la compliance
- le dépistage et la prise en charge des effets secondaires : même si la tolérance est bien meilleure que celle observée avec l'interféron, certains effets indésirables sont observés chez plus de 10 % des patients (nausées, insomnies, céphalées, asthénie, diarrhée); d'autres, plus sévères mais plus rares, doivent être systématiquement recherchés : tachycardies ou bradycardies (par troubles de la conduction associés au sofosbuvir et favorisés par la prise concomitante de cordarone et qui est de ce fait contre-indiquée), décompensation de cirrhose.

### **Surveillance biologique**

Il faut rechercher certains effets secondaires biologiques :

- anémie chez les patients traités par ribavirine,
- augmentation des ALAT à plus de 10 fois la normale supérieure (ce qui constitue un critère d'arrêt du traitement par AVD) ; en raison de son caractère exceptionnel, il faut toujours rechercher une autre cause avant l'arrêt du traitement par AVD. En particulier, des cas de réactivations VHB ont été récemment rapportés lors de traitements anti-VHC avec les nouveaux antiviraux directs, du fait d'une levée consécutive à l'éradication virale C de l'inhibition réciproque des cycles réplicatifs du VHB et du VHC [79-82]. Une attention particulière doit être donc portée à ce risque, en cas de traitement d'une infection VHC chez une personne ayant une antigénémie HBs ou un profil de type anti-HBc isolé, même si aucun cas n'a été rapporté début 2017 chez des PVVIH.
- insuffisance rénale favorisée par l'utilisation du sofosbuvir ou par une interaction ledipasvir-tenofovir, l'existence d'une cirrhose, d'autant plus si elle est décompensée, que le patient est traité par néphrotoxiques, tenofovir et/ou a une néphropathie pré-existante.

### **Surveillance virologique** (Cf. section « Place de la virologie et de la pharmacologie »)

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. Les patients doivent être suivis avec le même test réalisé dans le même laboratoire. Il est important de souligner qu'en cas d'utilisation du test de Abbott diagnostics®, un résultat faiblement positif de ce test en fin de traitement ne doit pas conduire à une interprétation d'échec (détection probable de particules non infectieuses) et ne doit pas conduire à une prolongation du traitement.

La surveillance virologique chez les PVVIH (initialement naïves ou prétraitées par AVD) repose sur le dosage de l'ARN VHC :

- le jour du début du traitement (J0),
- deux semaines après le début du traitement (S2), pour s'assurer de la bonne observance du traitement,
- en fin de traitement, pour permettre de différencier, en cas d'échec, les non répondeurs des rechuteurs,
- 12 semaines après l'arrêt du traitement (RVS12), pour définir une guérison virologique (réponse virologique soutenue),
- et 48 semaines après l'arrêt du traitement, pour détecter les très rares rechutes tardives et/ou les réinfections rapides éventuelles.

En cas de suspicion d'inobservance, des PCR ARN VHC quantitatives peuvent être réalisées à un rythme mensuel sous traitement. Les PCR ARN VHC quantitatives réalisées en cours de traitement ou à la fin du traitement n'influencent pas la décision de poursuite ou d'arrêt du traitement, ni ne permettent d'ajuster sa durée en l'état actuel des connaissances.

## Traitement de l'hépatite chronique C : Spécificités de la prise en charge des manifestations extra-hépatiques

Dans le contexte de la co-infection VIH-VHC, le traitement anti-VHC de référence repose sur les associations d'AVD, sans interféron voire sans ribavirine. Elles ont le triple avantage d'être très efficaces virologiquement, cliniquement (notamment sur les manifestations de vascularite ou certains lymphomes), et d'avoir une excellente tolérance.

### *Lymphomes malins non hodgkiniens (LNH)*

Si les lymphomes B étendus relèvent d'une chimiothérapie en association avec du rituximab, l'introduction précoce des AVD dans le schéma thérapeutique pourrait permettre de réduire la toxicité hépatique du traitement carcinologique mais aussi les risques de rechute du lymphome.

Les LNH de la zone marginale de forme localisées relèvent quant à eux, en première intention, d'un traitement par AVD <sup>[83, 84]</sup>. A noter dans l'étude ANRS HC-13 lympho-C study, une détection plus fréquente de facteur rhumatoïde et de cryoglobulinémie chez ces patients comparativement aux patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules (68 % vs. 35 %;  $p=0,001$  et 74 % vs. 44 %;  $p=0,0021$  respectivement) souligne l'intérêt de leur recherche systématique <sup>[84]</sup>.

### *Cryoglobulinémies*

Seules les cryoglobulinémies de type II (immunoglobuline monoclonale associée à des immunoglobulines polyclonales) (20-65 %) et III (immunoglobulines polyclonales) (35-80 %) sont associées à l'infection par le VHC <sup>[85]</sup>. Sur le plan clinique, les vascularites cryoglobulinémiques peuvent se traduire par la présence de lésions cutanées à type de purpura et/ou d'ulcères récidivants, d'arthralgies, d'une neuropathie périphérique distale, sensitive ou sensitivomotrice, et d'une glomérulonéphrite membrano-proliférative.

Chez les patients mono-infectés par le VHC et atteints d'une vascularite cryoglobulinémique, cette dernière ne disparaît pas systématiquement avec la guérison virologique, y compris après traitement par agents viraux directs. La prise en charge thérapeutique de ces patients n'est à ce jour toujours pas codifiée chez le patient mono-infecté VHC <sup>[86]</sup>.

Les patients conservant une cryoglobuline malgré une éradication du VHC présentent un risque accru de lymphome malin non hodgkinien <sup>[87, 88]</sup>. Ceci justifie une surveillance annuelle associant un examen clinique (syndrome tumoral, ganglions, hépato-splénomégalie...), hémogramme, immunoélectrophorèse des protéines dans le sang et les urines, dosage dans le sang de la LDH, beta2microglobuline, cryoglobuline, C3, C4 et CH50. En cas d'anomalie, une imagerie complémentaire par scanner thoraco abdomino pelvien, voire TEPscan, devra être réalisée <sup>[89]</sup>.

## ***Néphropathie glomérulaire membrano-proliférative de type I (GNMP), dans le cadre d'une vascularite cryoglobulinémique mixte***

Devant une GNMP liée au VHC, la réponse virologique soutenue peut amener à une amélioration des paramètres rénaux. Les modalités du traitement (choix des molécules, durée d'administration, surveillance) devront être discutées en RCP. Dans certains cas, l'association à un traitement immunosuppresseur, notamment le rituximab peut être nécessaire. L'infection par le VHC peut toutefois également induire une protéinurie non liée à une GNMP.

## ***Autres manifestations extra-hépatiques du VHC***

Leur prévalence chez les personnes co-infectées VIH-VHC n'a été que peu évaluée et leur prise en charge sera effectuée selon les recommandations en vigueur chez les patients mono-infectés VHC.

## **Les échecs de traitement**

### ***Fréquence et caractérisation des échecs dans les essais cliniques et en vraie vie***

Dans les essais cliniques de phase III, environ 5 % des PVVIH co-infectées par VHC sont en échec après un traitement par AVD. Ce taux d'échec est du même ordre dans les études de vraie vie, bien que celles-ci concernent des populations plus hétérogènes et souvent plus graves que celles des essais cliniques (Cf. tableau 1).

**Tableau 1 : taux d'échecs virologiques après traitement par AVD dans les essais thérapeutiques et les cohortes de PVVIH co-infectées**

Essais cliniques	AVD utilisés	Taux d'échec	Références
ALLY 2	SOF/DCV	3 %	[90]
ION 4	SOF/LDV	4 %	[91]
SOFTRIH	SOF/LDV	0 %	Rosenthal E, <i>EASL</i> 2016
C-EDGE	GRZ/ELB	4 %	[92]
TURQUOISE 1	OMV/PTV/r/DSV +RBV	6 %	[93]
ASTRAL	SOF/VEL	5 %	D. Wyles <i>EASL</i> 2016
<b>Expériences de vraie vie</b>			
France	Combinaisons d'AVD sans interféron	7 %	ANRS CO 13 HEPAVIH données 2016
Italie	OMV/PTV/r/DSV ± RBV	4,8 %	[94]
Espagne	Combinaisons d'AVD sans interféron	4,5 %	Montes ML, <i>EASL</i> 2016
Etats-Unis	LDV/SOF±RBV	2 %	Dieterich D, <i>EASL</i> 2016

DCV= daclatasvir – DSV = dasabuvir - ELB = elbasvir - GRZ = grazoprevir - LDV = ledipasvir – OMV = ombitasvir – PRV = paritaprevir – r = ritonavir – RBV = ribavirine - SOF = sofosbuvir – VEL = velpatasvir

Les échecs sont essentiellement des rechutes après arrêt du traitement, et plus rarement des échecs virologiques avec une charge virale C qui ne se négative pas pendant le traitement. Au sein de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH, parmi les 28 premiers patients en échec observés au sein d'une population de 395 patients traités par AVD avec ou sans interféron pégylé, 75 % (21) étaient liés une rechute, 20 % (6) à un échec virologique, le dernier patient ayant décédé en cours de traitement.

Une part non négligeable des rechutes virologiques post traitement est liée à des réinfections par voie sexuelle chez les patients HSH. Dans l'étude C-EDGE, parmi les 8 échecs observés parmi 218 patients inclus, 2 patients s'étaient ré-infectés par un VHC de génotype différent de celui présent à l'initiation du traitement [92]. Au sein de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH, au moins deux patients sur 28 avaient lors de l'échec un génotype VHC différent du génotype initial.

Plusieurs autres causes d'échec ont été décrites dans la littérature :

- choix d'un schéma sous-optimal en raison d'une cirrhose avancée ou d'une erreur sur le génotype initial,
- mauvaise observance,
- arrêt prématuré du traitement en raison d'effets indésirables ou d'incompréhension,
- interactions médicamenteuses méconnues ou non prises en compte.

L'infection par le VIH est retrouvée comme un facteur de moins bonne réponse dans une seule étude de vraie vie [95]. Les résultats de la cohorte HEPAVIH suggèrent qu'une part non négligeable

des échecs est probablement due à des problèmes d'observance. En effet, bien que tous les patients recevaient une combinaison antirétrovirale (ARV) à l'initiation du traitement par AVD, la proportion de patients avec un ARN VIH indétectable était plus faible parmi les patients en échec aux AVD que chez ceux avec RVS (75 % vs 89 %,  $p=0,03$ ). De plus, les concentrations d'antirétroviraux et/ou d'AVD étaient faibles pour au moins une molécule chez plusieurs participants, suggérant des problèmes d'observance ou de malabsorption.

En cas d'échec virologique vrai, les variants de VHC isolés au moment de l'échec sont en règle résistants aux AVD utilisés. Ces virus résistants sont porteurs de substitutions d'acides aminés dans la protéine cible de l'AVD. Ils sont souvent déjà présents en faible quantité avant traitement. Les mutations de résistance présentes avant traitement n'ont pas d'impact sur la réponse virologique soutenue tandis que celles qui apparaissent après traitement par AVD impactent de façon majeure la réponse à un traitement ultérieur<sup>[96]</sup>. La fréquence des mutations de résistance chez les patients en échec n'est pas la même selon les classes d'antiviraux :

- Résistance aux inhibiteurs de NS5B : le sofosbuvir a une barrière de résistance élevée. La sélection de variants résistants au sofosbuvir en cas d'échec a été exceptionnellement rapportée, et ses variants disparaissent rapidement après l'arrêt du traitement du fait d'une faible fitness.
- Résistance aux inhibiteurs de NS3 : les variants résistants ne sont pas rares mais il existe une décroissance rapide spontanée au cours du temps de ces variants résistants, du fait d'une faible fitness.
- Résistance aux inhibiteurs de NS5A : les variants résistants sont fréquents chez les patients en échec et persistent chez environ 80 % des patients 96 semaines après l'échec du traitement.

## Que faire en cas d'échec ?

### **Principes généraux**

Le retraitement des patients en échec thérapeutique n'est quasiment jamais une urgence.

Il faut prendre le temps de caractériser le type d'échec et les causes possibles de l'échec, d'identifier/écarter une réinfection, et de faire un génotype de résistance avant de décider d'un retraitement. La résistance aux AVD semble plutôt être une conséquence qu'une cause d'échec d'un traitement de première intention.

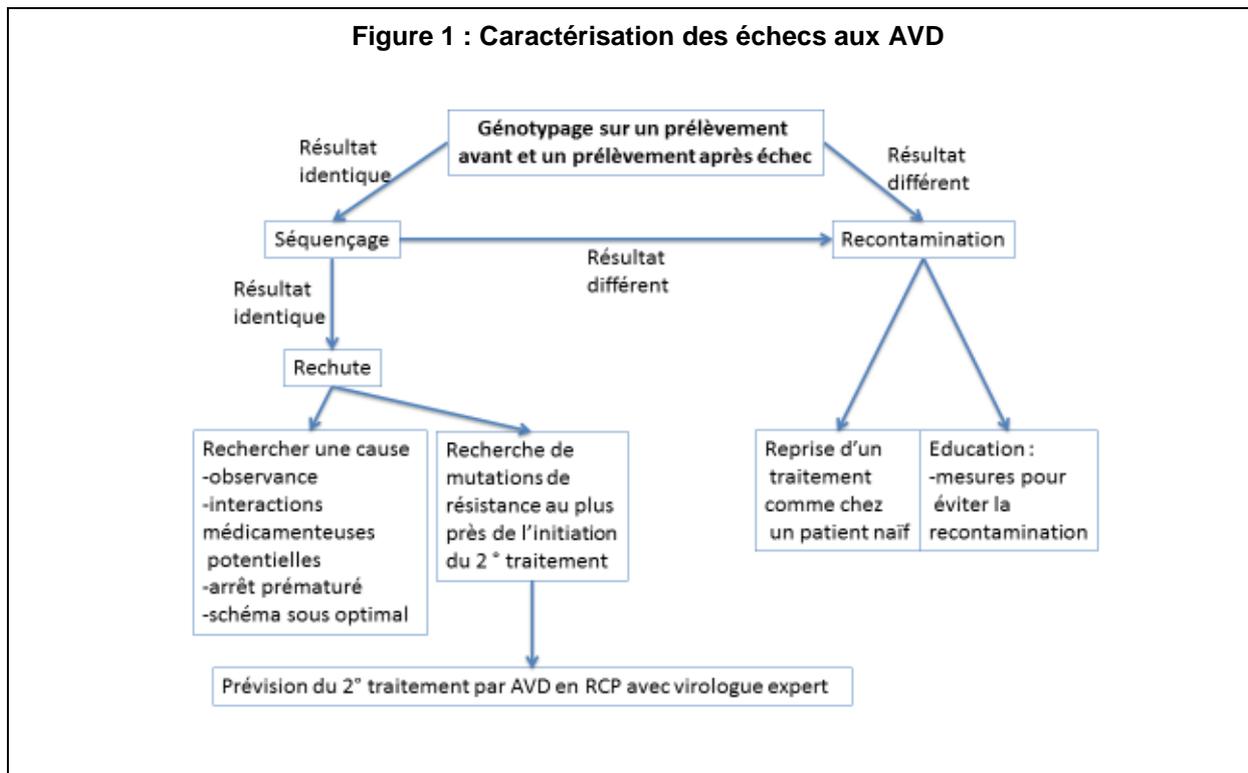
Le retraitement devra être discuté en réunion de concertation multidisciplinaire avec un hépatologue, un virologue, un pharmacologue en plus de l'infectiologue référent. Il est important d'inclure les patients dans des études de cohorte (observatoire de résistances) et dans des protocoles thérapeutiques afin de leur permettre de bénéficier des molécules les plus puissantes.

L'Association pour l'Etude du Foie (AFEF) émet régulièrement des recommandations réactualisées pour le traitement des patients en échec (disponibles sur les sites [www.afef.asso.fr](http://www.afef.asso.fr) ou [www.infectiologie.com](http://www.infectiologie.com)).

### Etape de caractérisation des échecs aux AVD

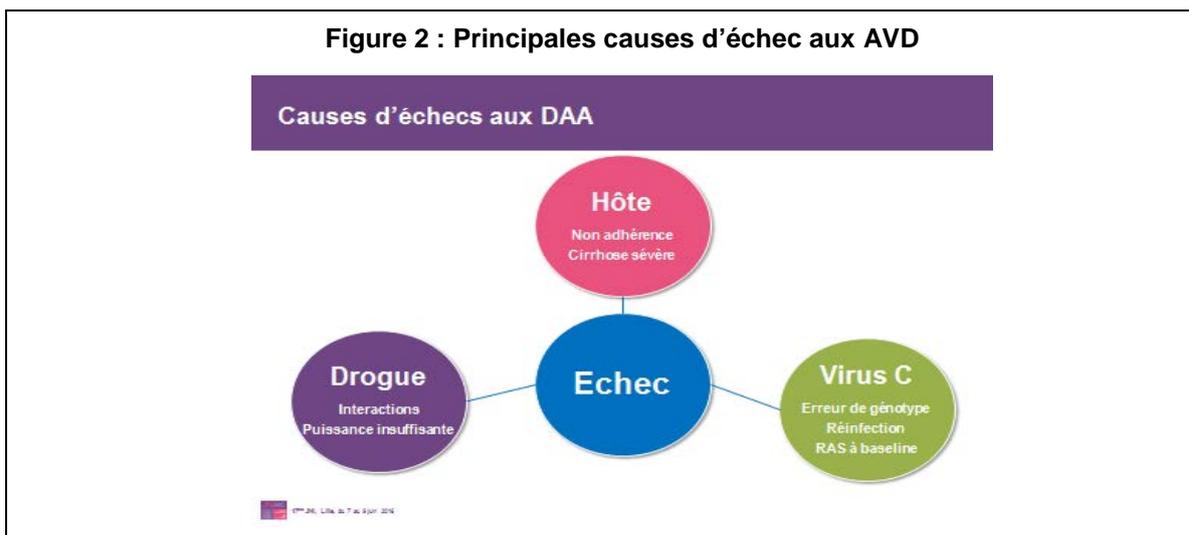
Dans un premier temps, il faut distinguer une rechute virologique d'une recontamination en s'aidant (Cf. figure 1):

- du délai de repositivation de l'ARN VHC (une repositivation tardive après 3 mois étant plus en faveur d'une réinfection),
- de la comparaison des génotypes VHC avant et après traitement,
- voire d'un séquençage des souches lorsqu'une recontamination est suspectée malgré un génotype identique avant et après traitement.



Dans un deuxième temps, il convient d'analyser finement les différentes causes potentielles d'échecs pour prévenir leur survenue lors d'un traitement ultérieur (Cf. figure 2) :

- liée à l'hôte : mauvaise observance, arrêt prématuré du traitement en raison d'effets secondaires ou d'incompréhension, cirrhose avancée ;
- liée au virus : erreur sur le génotype initial, recombinaison de génotypes ;
- liée au traitement par AVD : choix d'un schéma sous-optimal, interactions médicamenteuses méconnues ou non prises en compte.



Dans un troisième temps, il faut effectuer une recherche de mutations génotypiques de résistance aux AVD, et ce au plus proche du traitement suivant, afin d'adapter le choix de la deuxième combinaison. Les méthodes actuellement disponibles ne sont ni standardisées ni commercialisées (des trousse sont en cours d'enregistrement). Elles doivent être réalisées dans les laboratoires de référence. Elles reposent sur :

- le séquençage direct (population sequencing) qui permet de détecter les populations virales représentant au moins 15 à 20 % de la quasi-espèce virale ; cette méthode est appliquée à la pratique clinique ;
- le séquençage haut débit (NGS) qui permet de détecter les populations virales représentant moins de 1 % de la quasi-espèce virale ; cette méthode est principalement utilisée dans le cadre de la recherche ;
- l'interprétation des mutations associées à la résistance et le type de méthode de séquençage (sanger vs NGS) qui doivent faire partie du compte rendu du laboratoire de virologie, et qui serviront de support à une discussion pluridisciplinaire en RCP pour les choix de retraitement
- chez les rares patients ayant un deuxième échec au traitement par les AVD, il pourrait être intéressant de disposer du séquençage du génome entier du virus (ou au moins les 3 régions NS3, NS5B et NS5A), afin de décider de la nouvelle ligne de retraitement.

### **Principes du retraitement (figure 3)**

**Chez les patients non cirrhotiques en échec d'un traitement par agent antiviral direct, il est recommandé d'attendre des schémas thérapeutiques sans ribavirine.**

**Sinon, chez les patients infectés par un génotype VHC non-3**

Il est recommandé :

- un traitement de longue durée (24 semaines)
- associant de la ribavirine et du sofosbuvir
- à au moins un autre AVD efficace sur la souche mutante :

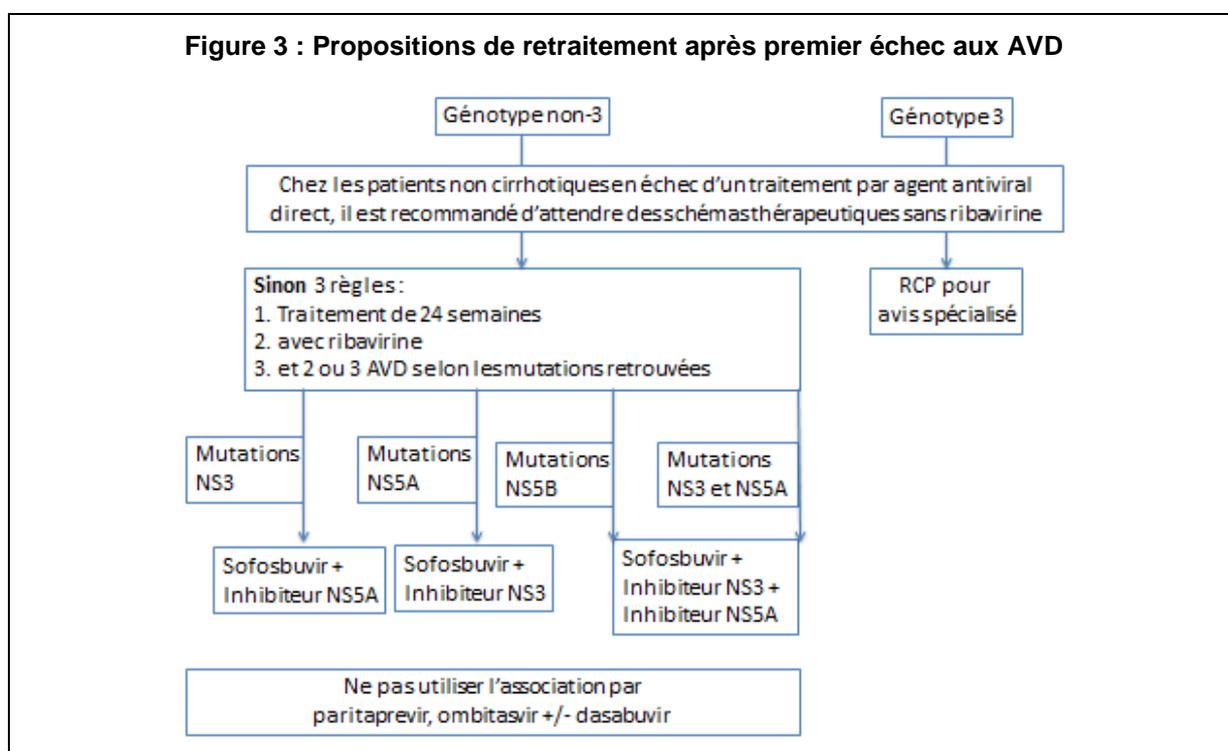
- les patients ayant une souche avec une mutation aux inhibiteurs NS5A seront traités par 24 semaines de sofosbuvir-ribavirine-inhibiteurs NS3.

- les patients ayant une souche avec une mutation aux inhibiteurs NS3 seront traités par 24 semaines de sofosbuvir-ribavirine-inhibiteur de la NS5A.

- les patients ayant une souche avec une mutation aux inhibiteurs NS5B seront traités par 24 semaines de sofosbuvir-ribavirine-inhibiteurs NS5A –inhibiteurs NS3

### Sinon, chez les patients infectés par un génotype VHC 3

Il faut soumettre les dossiers à une RCP afin de préciser au mieux le meilleur schéma thérapeutique en fonction du degré de fibrose et au regard des données de la littérature.



Un ARN VHC toujours indétectable au moins 12 semaines après l'arrêt des AVD est synonyme d'éradication virale/de guérison virologique. Après ce terme, si l'ARN VHC est à nouveau positif, il s'agit dans presque tous les cas d'une réinfection. Quelques rares cas de rechutes tardives ont cependant été décrits entre 12 et 24 semaines après l'arrêt du traitement.

Après l'éradication virale C, la surveillance des patients concerne 3 points : le dépistage d'une réinfection, le dépistage et la prise en charge des co-morbidités quel que soit le stade de fibrose, la poursuite du dépistage des complications à type d'hypertension portale et de carcinome hépatocellulaire chez tous les patients pré-cirrhotiques ou cirrhotiques avant le traitement.

## Dépistage de ré-infection(s) et de co-infection(s)

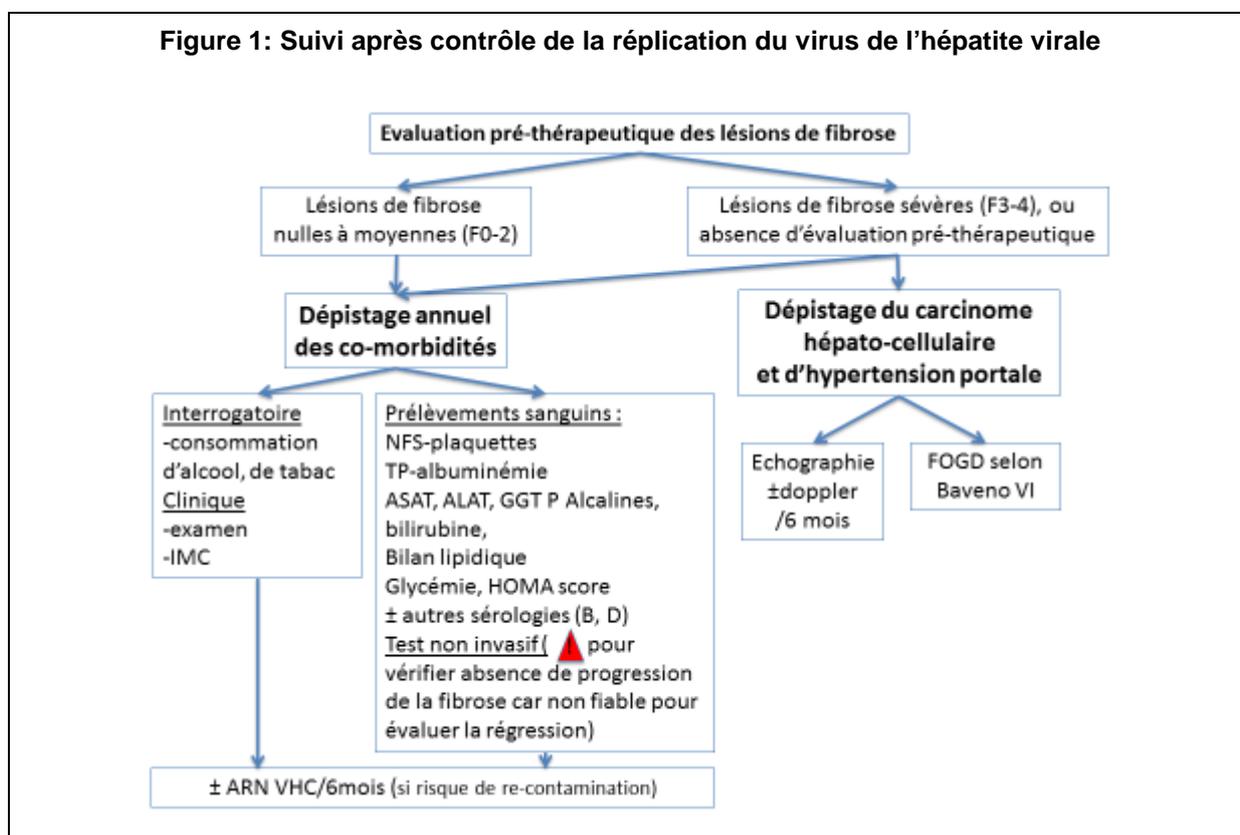
Chez les PVVIH ayant guéri d'une infection par le VHC, le dépistage d'une réinfection virale C doit être réalisé par dosage semestriel (afin de détecter la réinfection au stade aigu) de l'ARN VHC en cas de persistance du facteur de contamination; le risque de réinfection doit être expliqué régulièrement au patient. Il dépend de certains facteurs de risque (HSH, patients usagers de drogues actifs et/ou incarcérés) ; en cas de réinfection, il faut demander une détermination du génotype.

Il faut également continuer à dépister des co-infections ou des surinfections virales B plus ou moins D chez les patients ayant eu une infection virale C.

## Dépistage et prise en charge des autres causes

### d'hépatopathie

Quel que soit le stade de fibrose, il faut poursuivre le dépistage et la prise en charge des autres causes d'hépatopathie, qui peuvent limiter la régénération hépatique, et expliquer une aggravation des lésions de fibrose vers la cirrhose et ses complications malgré l'éradication virologique. (Cf. figure 1).



Ces co-morbidités sont recherchées annuellement par l'interrogatoire, l'examen clinique, des analyses sanguines, une échographie et un test non invasif :

- la consommation d'alcool doit être évaluée, elle peut entraîner une stéatose.
- les consommations de tabac et d'autres drogues doivent être évaluées car le tabac peut majorer la fibrose ou majorer le risque d'autres comorbidités. les facteurs de risque métaboliques responsables d'une stéatose non alcoolique doivent être évalués :
  - surpoids, répartition androïde des graisses,
  - lipodystrophie (particulièrement fréquentes chez les patients qui ont reçu un traitement par d4T ou ddl et les premiers inhibiteurs de protéase)
  - dyslipidémie
  - diabète
  - insulino-résistance définie par un score de HOMA supérieur à 2,5 (HOMA score = (insulinémie en mUI/l x glycémie en mmol/l)/ 22,5)
- des co-infections virales doivent être recherchées comme précédemment décrit (sérologies virales ou virémies)
- l'existence d'une hyperplasie nodulaire régénérative peut aggraver une hépatopathie, y compris après guérison virologique et être à l'origine d'une hypertension portale ; il est indispensable de rechercher des facteurs pro-thrombogènes, en particulier une diminution de la protéine S activée chez les PPVIH.

Cette surveillance nécessite de réaliser des analyses de façon annuelle chez tous les patients (en plus du bilan semestriel réalisé à la recherche des complications de la cirrhose chez les patients ayant des lésions de fibrose sévères c'est-à-dire cirrhotiques ou pré-cirrhotiques) :

- biologiques : numération plaquettaire, TP, albuminémie, ASAT, ALAT, GGT, P. alcalines, bilirubine, bilan lipidique, glycémie, HOMA score
- virologiques : sérologie B, C et/ou D en fonction de l'infection initiale
- échographie hépatique (plus ou moins doppler)
- un test non invasif annuel.

Le but du test non invasif n'est pas d'évaluer la régression de la fibrose hépatique, puisqu'il a été démontré que sa valeur pouvait diminuer au-dessous des seuils définissant le stade de fibrose sévère ou de cirrhose alors que la biopsie hépatique réalisée de façon rapprochée montrait toujours des lésions de fibrose sévère ou de cirrhose. La valeur de l'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan®, seule technique validée pour l'instant chez les PVVIH) ne doit être interprétée qu'en cas d'augmentation de sa valeur, ce qui peut être le reflet d'une aggravation de la fibrose hépatique pour une autre cause que l'hépatite C. Dans ce cas, il faut s'évertuer à trouver une co-morbidité explicative et la prendre en charge ; si elle dépasse les valeurs seuils de définition de la fibrose sévère ou de la cirrhose, il y a une indication à mettre en route le dépistage d'une hypertension portale ou de carcinome hépatocellulaire.

## Dépistage des complications des hépatopathies chez les patients initialement pré-cirrhotiques ou cirrhotiques

(Cf. aussi section « Cirrhose décompensée : particularités de la prise en charge »)

Les mesures de dépistage des complications des hépatopathies avec lésions initiales sévères de fibrose, définies par une cirrhose ou une pré-cirrhose (correspondant au score de fibrose F4 et F3 en score Métavir) doivent absolument être poursuivies : dépistage du carcinome hépato-cellulaire et des complications à type d'hypertension portale (Cf. figure 2). Ce diagnostic peut être défini sur l'existence de signes indirects de cirrhose présents d'emblée avant la réalisation de tests non invasifs (foie ferme à bord inférieur tranchant, splénomégalie sans autre cause, circulation veineuse collatérale, thrombopénie, ascite, dysmorphie hépatique), sur les tests biologiques simples (bilirubinémie, plaquettes, taux de prothrombine) et échographiques (dysmorphie, hypertension portale) ou sur les tests non invasifs de fibrose avant le traitement.

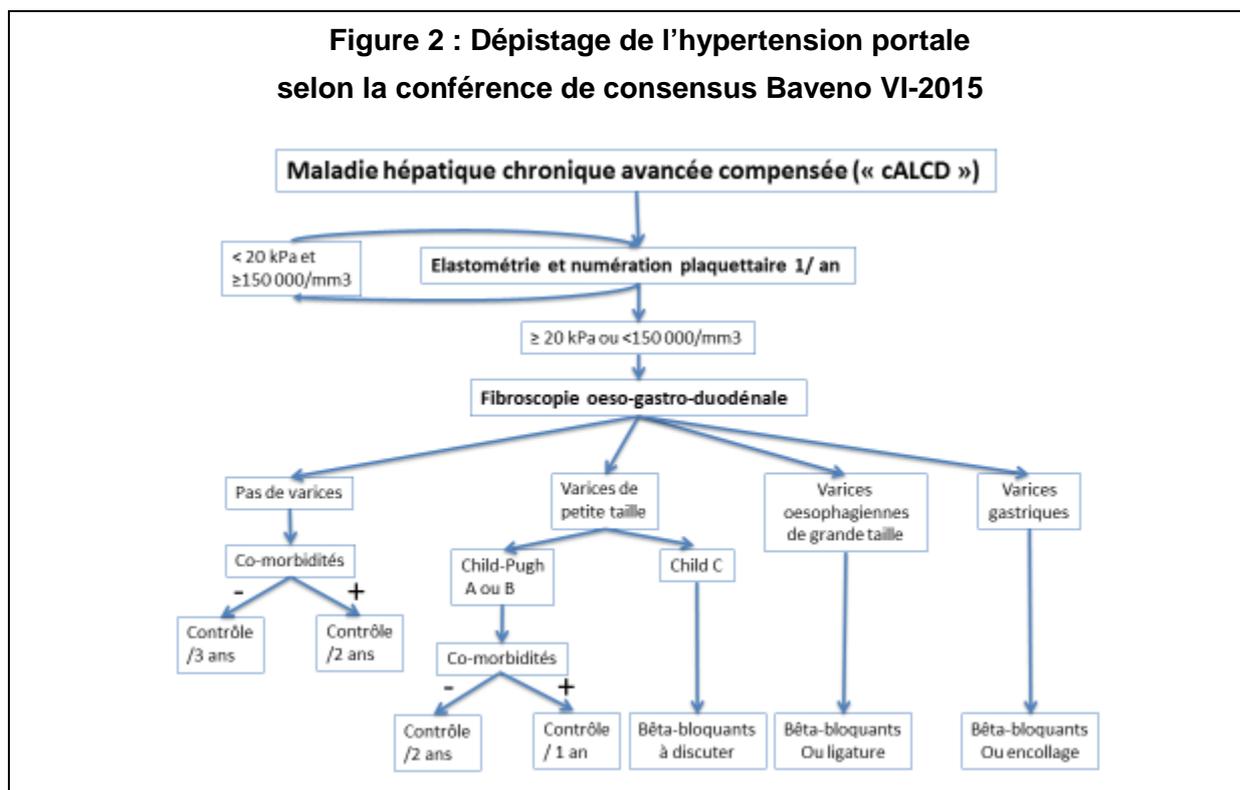
Il faut rappeler que l'élastométrie peut sous-estimer les lésions de fibrose après guérison virologique (Cf. *supra*). Il est donc absolument nécessaire de poursuivre la surveillance des patients ayant des lésions de fibrose sévères en pré-thérapeutique de la même façon après l'éradication virologique. L'arrêt de cette surveillance explique le diagnostic d'un certain nombre de complications de cirrhose à un stade tardif (carcinome hépatocellulaire ou hémorragie digestive), de mauvais pronostic, entraînant une morbi-mortalité qui devrait être évitée.

### Dépistage du carcinome hépato-cellulaire

Le dépistage par échographie semestrielle doit être poursuivi en raison d'un risque persistant non nul. En effet, l'étude CIRVIR a montré que l'incidence du carcinome hépato-cellulaire était d'environ 1 % chez les patients ayant une cirrhose virale C après éradication virologique, en comparaison au pourcentage de 3 % avant le traitement.

Les co-morbidités à rechercher sont identiques à celles listées ci-dessus. Ces facteurs de risque doivent être systématiquement recherchés et pris en charge afin de diminuer l'incidence du carcinome hépato-cellulaire.

## Dépistage de l'hypertension portale (Figure 2)



La conférence de Baveno VI qui a eu lieu début 2015 a précisé les recommandations concernant les indications et les techniques de dépistage de l'hypertension portale. Elle a introduit une nouvelle notion de maladie hépatique chronique avancée compensée (« compensated advanced chronic liver disease « : cALCD » prenant en compte le continuum entre la cirrhose et la fibrose sévère, F4 et F3 en score Métavir, respectivement, en raison d'un pronostic similaire de ces 2 stades d'hépatopathie. Ce stade est :

- exclu si l'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan®) est inférieure à 10 kPa
- suspecté entre 10 et 15 kPa
- retenu au-dessus de 15 kPa

La FOGD n'est pas nécessaire chez des patients ayant une élastométrie < 20 kPa et des plaquettes ≥ 150 000/mm<sup>3</sup> en raison d'un très faible risque d'avoir des varices oesophagiennes et/ou gastriques. La surveillance clinico-biologique chez ces patients permet de réévaluer annuellement l'indication de la FOGD.

Au cours de l'évolution d'une hépatopathie sévère compensée et après éradication virologique, la FOGD doit être réalisée,

- si l'élastométrie est ≥ 20 kPa ou les plaquettes < 150 000/mm<sup>3</sup> :
  - en l'absence de varices oesophagiennes :

- une fois tous les 3 ans, en l'absence de co-morbidités
- une fois tous les 2 ans, en cas d'association à des co-morbidité(s)
- s'il existe des varices oesophagiennes de petite taille:
  - le traitement par bêta-bloquants peut être débuté en prévention primaire en cas de score de Child-Pugh C
  - en cas de score de Child-Pugh A ou B, la FOGD sera contrôlée :
    - une fois tous les 2 ans, en l'absence de co-morbidités
    - une fois par an en cas d'association à des co-morbidités.
- s'il existe des varices oesophagiennes de grande taille :
  - le traitement par bêta-bloquants ou ligature doit être débuté en prévention primaire. S'il existe des varices gastriques, le traitement par bêta-bloquants ou par encollage endoscopique doit être instauré.

## **Dépistage des complications des hépatopathies chez les patients pour lesquels le stade de fibrose avant traitement est inconnu**

Chez les patients pour lesquels le stade de fibrose avant le traitement par AVD est inconnu, il convient de faire une évaluation de la fibrose par des marqueurs non invasifs de fibrose et/ou une élastométrie hépatique afin de pouvoir préciser le rythme et le type de surveillance, en tenant compte de la sous-estimation possible (après éradication virale) des lésions de fibrose chez les patients ayant avant traitement des lésions de fibrose sévères. Tous les patients ayant une fibrose significative ou d'autres facteurs d'hépatopathie (consommation d'alcool, surpoids, obésité, diabète...) doivent bénéficier d'une surveillance de l'hépatopathie. En cas de doute sur l'existence de lésions sévères avant le traitement, il est préférable de réaliser une surveillance échographique semestrielle (examen non invasif et relativement peu coûteux) et le dépistage de l'hypertension portale comme décrit par la conférence de consensus de Baveno VI (Cf. figure 2).

# CO-INFECTION VIH-VHB

## Epidémiologie

Du fait de modes de transmission communs au VIH et au virus de l'hépatite B (VHB), la proportion de PVVIH ayant été en contact avec le VHB (anticorps anti-HBc positif) s'élève à 37,6 % en France en 2004, alors que la prévalence d'une infection VHB active (Ag HBs+ ou ADN VHB+) est estimée autour de 7 % en 2004<sup>[97]</sup> et en 2009<sup>[98]</sup>.

L'incidence annuelle de l'hépatite B chez les PVVIH est mal connue, probablement d'environ 1 % en France<sup>[99]</sup>, comme aux États-Unis<sup>[100]</sup>. 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 PVVIH sont plus fréquemment infectés par un VHB de souche sauvage (AgHBe positif) que les patients mono-infectés par le VHB<sup>[101]</sup>. 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<sup>[102, 103]</sup>), suivi du génotype D et du génotype E. Ce dernier, d'origine Africaine, témoigne des flux migratoires Sud-Nord<sup>[102]</sup>. La présence de mutations spontanées du gène S du VHB, prédisposant à des échecs de dépistage et de vaccination<sup>[104]</sup>, semble très rare, mais augmente de façon importante sous traitement sub-optimal par lamivudine (17,5 % à 3 ans de traitement pour les mutations prédisposant à des échecs de protection vaccinale, et 6,4 % pour celles exposant à des erreurs de dépistage), en association à des mutations du gène de la polymérase<sup>[105]</sup>.

La co-infection par le virus Delta est retrouvée chez environ 10 % des patients co-infectés VIH-VHB en France<sup>[101]</sup>. La co-infection par le VHC est retrouvée chez 12 % d'entre eux, avec un tiers de ces patients qui ont une réplication active du VHC, tandis qu'une quadri-infection VIH-VHB-VHC-VHD est retrouvée chez 3 % des patients VIH-VHB environ<sup>[102]</sup>. Ces multi-infections aggravent de façon considérable le pronostic hépatique<sup>[106]</sup>. Du fait des interférences virales fréquentes chez ces patients, il peut être difficile de savoir avec certitude quels virus répliquent de façon chronique<sup>[106]</sup>.

## Histoire naturelle

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

L'infection par le VIH non traitée modifie l'histoire naturelle de l'infection par le VHB et aggrave globalement le pronostic de l'hépatite chronique B<sup>[107]</sup>. 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, de même le risque d'apparition d'un carcinome hépatocellulaire est majoré<sup>[108]</sup>.

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<sup>[109]</sup>. L'âge, une répllication 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<sup>[107]</sup>. 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 morbi-mortalité diminue chez les patients traités par antirétroviraux, par rapport aux patients non traités<sup>[107, 110]</sup> comme en témoigne la baisse de la prévalence des cirrhoses décompensées sous multithérapies antirétrovirales incluant du ténofovir<sup>[111]</sup>.

### *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 immuno-virologique 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 PVVIH co-infectés par le VHB que chez les PVVIH non co-infectés<sup>[112]</sup>.

### *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<sup>[113]</sup>). Leur origine peut être liée 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.

Des cas de réactivations VHB ont été récemment rapportés lors de traitements anti-VHC avec les nouveaux antiviraux directs, du fait d'une levée consécutive à l'éradication virale C de l'inhibition réciproque des cycles réplicatifs du VHB et du VHC [79-82]. Une attention particulière doit être donc portée à ce risque, en cas de traitement d'une infection VHC chez une personne ayant une antigénémie HBs ou un profil de type anti-HBc isolé, même si aucun cas n'a été rapporté début 2017 chez des PVVIH (Cf. section « traitement de l'hépatite chronique C »).

## Diagnostic et bilan de l'hépatite B chronique

Beaucoup de progrès ont été fait dans l'évaluation clinique, sérologique et virologique des PVVIH co-infectées par le VHB, comme le montrent les trois enquêtes de pratiques effectuées en 2005, 2008 et 2012 en France [101, 103, 114], avec encore quelques lacunes qui devraient être comblées dans les années à venir : environ 75 % des patients sont évalués correctement sur le plan virologique avant l'introduction des antiviraux, tandis que seulement un quart bénéficie d'une évaluation de la fibrose. Ce taux monte à 50 % environ au cours du suivi. L'hépatite Delta a, quant à elle, été recherchée chez 72 % des patients, en net progrès depuis 2008 (19 %).

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). En l'absence d'immunisation, une vaccination avec un schéma renforcé doit être réalisée. Dans le cas d'un niveau de séro-protection faible (Ac anti-HBs entre 10 et 100 mUI/mL), ce taux doit être contrôlé annuellement.

### **Chez tout porteur de l'Ag HBs doivent être réalisés :**

- **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).
- **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 préC ont souvent une virémie plus faible voire indétectable et souvent fluctuante ;
- **la quantification de la charge virale (CV) du VHB (ADN 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 réplifications virales, il est parfois utile,

notamment chez les patients Ac anti-HBe+, de répéter les mesures de charges virales du fait de leur fréquente fluctuation.

- **une recherche des anticorps anti-Delta** ; une sérologie Delta positive doit conduire à la recherche d'une réplication virale du VHD par biologie moléculaire (ARN du VHD) ;

A 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. De même, il n'y a pas d'indication à effectuer en routine une quantification de l'AgHBs ou de l'AgHBe, même si la décroissance de ces marqueurs a été montrée comme étant prédictive à long terme de la perte de l'AgHBe ou de l'AgHBs sous ténofovir <sup>[115]</sup>, car elle n'influe pas la prise en charge thérapeutique. La quantification de l'antigène HBs pourrait cependant avoir un intérêt dans les rares cas où la charge virale VHB est faible ( $\leq 2000$  UI/mL), avec un bilan hépatique normal, pour pouvoir identifier un potage inactif du VHB, selon les données chez les personnes mono-infectées VHB <sup>[116, 117]</sup>.

Le dosage des plaquettes, du taux de prothrombine, de l'albuminémie, l'échographie abdominale et le dosage d'alpha-foetoprotéine 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 sub-saharienne), en cas d'antécédent familial de carcinome hépatocellulaire, ou en cas de maladie avancée du foie <sup>[118]</sup>. Le dosage d'alpha-foeto-protéine 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 réplication VHB ou la séroconversion HBe diminuent mais n'éliminent pas le risque de carcinome hépatocellulaire <sup>[118]</sup>.

L'évaluation de l'atteinte hépatique (qui a pour but la détermination du degré d'activité nécrotico-inflammatoire et de fibrose) repose de moins en moins sur l'étude histologique du foie par la PBH et plus sur les tests non invasifs (encore non remboursés pour l'hépatite B) <sup>[103]</sup>: marqueurs sériques de fibrose (Fibrotest®, Fibromètre®, Hepascore® et score de Zeng) <sup>[119]</sup> 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 1).

**Tableau 1: Tests non invasifs chez les patients co-infectés VIH-VHB : valeurs seuils et valeurs prédictives positives et négatives (d'après [58, 119, 120])**

	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

### Cas particulier des PVVIH avec un profil sérologique de type anti-HBc isolé :

Chez les patients qui ont un profil sérologique de type anti-HBc isolé (sans antigène HBs ni anticorps anti-HBs détectables), il faut effectuer un dosage d'ADN-VHB afin d'éliminer une infection occulte à VHB. Un ADN-VHB positif (supérieur au seuil de détection) doit faire discuter l'instauration d'un traitement actif contre le VHB chez les PVVIH.

En cas de négativité, 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 anti-VHB doit être discutée.

Il est cependant recommandé de vacciner ces patients ADN VHB négatifs avec une dose de vaccin VHB, afin de voir s'il existe une réponse anamnétique (taux d'anticorps anti-HBs > 10 mUI/mL), témoin d'une immunité mémoire anti-VHB (observée chez près de 50 % d'entre eux) [121]. Dans le cas contraire, un schéma vaccinal renforcé complet (2 injections à M1, M2 et M6), qui permet d'obtenir un titre d'anticorps anti-HBs protecteur chez 89 % de ces patients [121], peut être proposé [121].

## Traitement de l'hépatite B chronique

### Objectifs du traitement

L'objectif idéal du traitement contre le VHB est d'obtenir une négativation de l'antigène Ag HBs, préalable à une séroconversion anti-HBs, rare dans le contexte de l'infection par le VIH (46,4 % de perte de l'AgHBe et 7,4 % de perte de l'AgHBs après 7 ans de traitement par ténofovir) [115]. Un objectif plus réaliste est l'obtention d'une suppression efficace et durable de l'ADN-VHB (obtenue chez 91 % des patients observants de leur traitement contenant du ténofovir après 7 ans

d'exposition), condition nécessaire (mais pas toujours suffisante) pour une stabilisation puis une régression des lésions histologiques nécrotico-inflammatoires et de fibrose, et une séroconversion HBe chez les patients Ag HBe+.

## **Principes thérapeutiques**

Partant du principe que **toute PVVIH porteuse d'Ag HBs justifie d'être traitée vis-à-vis des deux virus**, le traitement doit inclure des molécules ayant une double activité anti-VIH et anti-VHB. Les facteurs habituellement pris en compte dans l'indication du traitement chez les patients ayant une mono-infection à VHB (ALAT, réplication VHB et importance des lésions nécrotico-inflammatoires) interviennent peu dans l'indication du traitement en cas de co-infection.

## **Médicaments anti-VHB**

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

### **Interféron pégylé**

Chez les patients co-infectés VIH-VHB, il n'a pas été montré d'intérêt à combiner le Peg-IFN à un analogue nucléosidique<sup>[122]</sup> : cette association ne s'est pas révélée supérieure à la monothérapie par ténofovir sur le contrôle de l'ADN-VHB ou la perte de l'AgHBe chez les patients infectés par un VHB sauvage<sup>[123]</sup>. L'interféron pégylé n'a donc pas d'indication chez les PVVIH co-infectés VIH-VHB en dehors de la co-infection VIH-VHB-VHDelta (Cf. section « Co-infection VIH-VHB-VHDelta »).

### **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 PVVIH co-infectées par le VHB. L'arrêt brutal de la lamivudine sans relais par un autre traitement comporte un risque élevé de réactivation VIH, associé 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. Il est très bien toléré et 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<sup>[124]</sup> et de l'émergence de la mutation de résistance M184V sur le VIH en cas de monothérapie par entécavir<sup>[125]</sup>, cette molécule ne doit pas être utilisée seule

chez les PVVIH co-infectées par le 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 PVVIH co-infectées par le 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 [103, 126]. A ce jour, aucune mutation associée à une résistance du VHB au ténofovir n'a été décrite. Chez les PVVIH co-infectées par le 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 répllication du VHB est en effet contrôlée chez 95 à 99 % des patients [111, 127], tandis qu'une séroconversion HBe est obtenue chez 50 % et 57 % des patients AgHBe+ traités par ténofovir et par ténofovir + emtricitabine respectivement. A 7 ans de suivi, le contrôle virologique reste optimal [115] Enfin, la suppression virale prolongée peut s'accompagner d'une amélioration histologique [106], même en cas de cirrhose [128].

#### ***Le ténofovir alafenamide, TAF (analogue nucléotidique)***

Le TAF est une prodrogue du tenofovir qui a la particularité de se concentrer de façon très élevée dans les hépatocytes, avec une posologie moindre que le TDF. Tout comme le TDF, il présente une activité anti-VHB importante et les premiers essais conduits chez des patients co-infectés VIH-VHB en switch de TDF ont montré que 91.7 % des patients gardaient une charge virale indétectable après changement de traitement [129]. A ce jour et du fait du manque de recul sur l'utilisation de cette molécule, la place exacte du TAF dans l'arsenal thérapeutique des PVVIH co-infectées par le VHB reste encore débattue, et il est probable que son intérêt principal va résider en la possibilité de traiter plus facilement les patients avec insuffisance rénale chronique et un débit de filtration glomérulaire inférieur à 50ml/min. L'utilisation de la combinaison elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide, seule combinaison contenant du TAF et disponible en avril 2017, est possible pour traiter les PVVIH co-infectées par le VHB.

#### ***L'adéfovir (analogue nucléotidique) et la Telbivudine (analogue nucléosidique)***

Leur utilisation est actuellement très marginale et ne doit être évoquée qu'après avis spécialisé.

### **Stratégies thérapeutiques**

Pour le traitement de l'hépatite B, le ténofovir est l'agent qui doit être utilisé préférentiellement. Il doit être prescrit si possible en association avec la lamivudine ou l'emtricitabine, même si la preuve d'une supériorité virologique sur le VHB de l'association n'a pas été apportée. L'utilisation du ténofovir comme seul agent anti-VHB peut être envisagée du fait de la puissance et de la barrière génétique de résistance très élevée de cette molécule. La prescription de ténofovir, seul ou en association avec la lamivudine ou l'emtricitabine, doit toujours se faire au sein d'une combinaison antirétrovirale efficace.

L'entécavir peut être utilisé chez les patients intolérants au ténofovir (en particulier en cas de contre-indication néphrologique ou de co-administration de molécules potentiellement néphrotoxiques). L'efficacité de l'entécavir peut être limitée chez les patients exposés à long terme à un traitement par lamivudine en monothérapie et *a fortiori* chez ceux infectés par une souche présentant une mutation du gène de la polymérase (en particulier sur le motif YMDD). 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 réplication du VHB (et non du VIH). En effet, du fait des résistances croisées du VHB (**tableau 2**), il n'y a aucun intérêt à associer soit deux analogues nucléosidiques, soit deux analogues nucléotidiques. L'entécavir doit toujours être associé à un traitement antirétroviral efficace chez les PVVIH, car il a une activité anti-VIH *a minima* <sup>[124]</sup>. Il serait donc susceptible de sélectionner des mutations de résistance VIH (M184V) <sup>[125]</sup> s'il était utilisé en monothérapie.

## Surveillance

### Surveillance de l'efficacité

L'efficacité des traitements doit être appréciée par la baisse continue de l'ADN du VHB, puis l'obtention d'une charge virale indétectable puis d'une séroconversion HBe (chez les personnes infectées par un VHB sauvage). Une surveillance de la charge virale VHB, couplée à celle des transaminases, doit être réalisée tous les 3 mois jusqu'à ce que la charge virale VHB 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 préC. La recherche de l'AgHBs et des anticorps anti-HBs (et de l'AgHBe et des anticorps HBe en cas d'AgHBe initialement positif) doit être faite annuellement. 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 + <sup>[130, 131]</sup>.

En cas de réplication virale persistante et faible sous ténofovir (inférieure à 1000UI/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 démontrant 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'1 log<sub>10</sub>UI/mL de la charge virale VHB, l'observance doit être vérifiée et une résistance au traitement doit être recherchée (en évaluant dans le même temps l'évolution virologique VIH) 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 (**tableau 2**). Le

séquençage de ce gène peut également servir à la détermination du génotype, marqueur prédictif de réponse à l'interféron.

Une surveillance échographique hépatique tous les 6 mois doit être poursuivie en cas d'hépatite B active (ADN VHB>2000 UI/mL), chez les PVVIH âgées de plus de 50 ans ou originaires d'Asie ou d'Afrique sub-saharienne, ainsi que chez celles ayant des lésions de fibrose au stade de cirrhose ou pré-cirrhotiques.

**Tableau 2 : 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	Telbivudine	Entécavir	Adéfovir	Ténofovir	
<b>Lamivudine</b>						
rtM204V +/- rtL180M rtM204I +/- rtL180M (avec ou sans mutations compensatoires)	R	R	I	S	S	Ajout de ténofovir (ou adéfovir)
<b>Telbivudine</b>						
rtM204I	R	R	I	S	S	Ajout de ténofovir (ou adéfovir)
<b>Entécavir</b>						
rtL180M +/- rtM204V + au moins une mutation en rtT184; rtS202 ou rtM250	R	R	R	S	S	Ajout de ténofovir (ou adéfovir)
<b>Adéfovir</b>						
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 telbivudine (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.

### 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 tout traitement du VHB. La surveillance rénale est similaire chez les PVVIH co-infectées par le VHB que chez les PVVIH non co-infectées. Cette surveillance rénale est essentielle notamment avant de débiter le traitement par le ténofovir, du fait de la possible toxicité rénale de cet agent. Si le risque rénal est faible, la prescription du ténofovir sera associée à la surveillance de la fonction rénale (clairance de la créatinine estimée selon la formule MDRD (Cf. annexe 4), phosphorémie, protéinurie et glycosurie), recommandée tous les 3 mois pendant un an, puis tous les 6 mois. Chez 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 3).

**Tableau 3 : Proposition d'adaptation de la posologie et du rythme d'administration des analogues nucléos(t)idiques en fonction de la clairance de la créatinine.**

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

\* Après dialyse      \*\* Solution buvable

La conduite à tenir devant une baisse de la clairance de la créatinine sous ténofovir est similaire chez PVVIH co-infectées par le VHB que chez les PVVIH non co-infectées. L'arrêt du ténofovir expose au risque de réactivation du VHB pouvant conduire à une décompensation hépatique. Cependant, si l'arrêt du ténofovir s'impose, la prescription des nouveaux traitements doit tenir compte de l'historique des traitements anti-VHB et de l'existence d'éventuelles mutations du VHB et du VIH, générées par ces traitements. 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 et qui sont aussi efficaces sur la réplication du VHB ne doivent pas être arrêtés chez les PVVIH co-infectées par le VHB. Cet arrêt comporte un risque majeur de réactivation virale B, parfois sous la forme d'une hépatite aiguë sévère voire fulminante.

Après avis spécialisé, une décision d'arrêt des agents anti-VHB peut exceptionnellement être prise, mais seulement en cas de très bon contrôle virologique VHB (et au moins 6 mois après une séroconversion HBs) et s'il existe un inconvénient, du fait de problèmes de tolérance, à poursuivre le traitement. En effet, des cas de réactivations ont été rapportés après arrêt du traitement anti-VHB et malgré une séroconversion préalable<sup>[103]</sup>.

L'utilisation de schémas thérapeutiques antirétroviraux discontinus (par exemple quelques jours par semaine sans prise d'antirétroviraux) ne peut être proposée en l'état actuel des connaissances aux PVVIH co-infectées par le VHB.

## Dépistage et surveillance de l'entourage

La découverte d'un portage aigu ou chronique du VHB doit conduire aussi à faire un dépistage au sein de l'environnement familial et sexuel, afin de vacciner les personnes n'ayant jamais été en contact avec le VHB ([Cf. chapitre « Infections chez l'adulte : prophylaxie et traitements curatifs »](#)).

## Co-infection VIH-VHB-VHDelta

L'hépatite Delta (VHD) est une des causes d'hépatite chronique les plus agressives chez les PVVIH co-infectées par le VHB. De par son caractère défectif, le virus Delta a besoin de l'AghBs pour se répliquer. L'infection aiguë fait donc suite soit à l'acquisition simultanée du VHB et du VHD (co-infection VHB-VHD) soit 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 grande majorité des cas lors des épisodes de surinfection <sup>[132, 133]</sup>.

La co-infection par le VHD est observée chez 12 % des PVVIH co-infectées par le VHB en France <sup>[103]</sup>. Le mode majeur de transmission chez les PVVIH est la toxicomanie intraveineuse (pour les personnes d'origine caucasienne) et les relations hétérosexuelles pour les migrants d'Afrique subsaharienne). Une quadri-infection VIH-VHB-VHC-VHD est trouvée chez environ 3 % des patients co-infectés VIH-VHB <sup>[102]</sup>.

Chez les PVVIH, l'évolution de la co-infection VIH-VHB-VHD est beaucoup plus péjorative que la co-infection VIH-VHB <sup>[134, 135]</sup> et le gradient de risque augmente entre la bi- la tri- et la quadri-infection VIH-VHB-VHD-VHC. En revanche, l'infection par le VHD ne semble pas influencer l'évolution de l'infection par le VIH <sup>[135]</sup>. 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 toutes les PVVIH co-infectées par le 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. La biopsie hépatique reste l'examen de référence dans la co-infection VHB-VHD même si les tests non-invasifs de fibrose, non validés dans cette indication, sont de plus en plus utilisés.

L'évolution spontanée de l'hépatite Delta chez les patients infectés 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 majoré chez les patients également infectés par le VIH<sup>[106]</sup>, pouvant induire des fluctuations de la réplication de chacun de ces virus. Cela implique de répéter les quantifications virales avant de conclure à un ARN du VHD indétectable.

Le traitement antirétroviral doit être débuté d'emblée chez les PVVIH co-infectés par le VHB-VHD, en incluant une molécule efficace sur la réplication virale B (ténofovir préférentiellement). L'indication d'un traitement anti-VHD repose sur un ARN du VHD détectable et d'une fibrose significative ( $F \geq 2$ ). Le traitement actuellement recommandé au cours de l'hépatite Delta reste l'interféron pendant 48 semaines. L'objectif est l'obtention d'un ARN du VHD indétectable, atteint dans 30 % des cas<sup>[136]</sup>. 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 réplication VHD, mais il a été récemment décrit au cours de ces traitements, une diminution de l'Ag HBs quantitatif, de l'ARN du VHD, des ALAT, et une amélioration pronostique<sup>[137]</sup>. Le développement de nouvelles molécules contre le VHD, incluant des inhibiteurs d'entrée bloquant le récepteur du taurocholate (sodium taurocholate cotransporting polypeptide ou NTCP), devrait permettre un progrès majeur dans le traitement du VHD<sup>[138]</sup>.

Dans les très rares cas où un traitement antirétroviral ne serait pas 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 À LA SANTÉ

## Principes généraux et objectifs

La loi Hôpital Patients Santé Territoires (HPST) du 21 juillet 2009 a inscrit « l'éducation thérapeutique du patient » dans le Code de la santé publique. Les objectifs de l'Éducation à la Santé (ES, terme moins biomédical) sont d'aider les patients à comprendre les maladies et les traitements, à coopérer avec les soignants, de vivre le plus sainement possible, et de maintenir ou d'améliorer la qualité de leur vie. Pour le traitement du VHC chez les personnes co-infectées, les buts de l'ES sont multiples.

### *Avant et pendant le traitement*

Les séances d'éducation à la santé faites par une équipe multidisciplinaire coordonnée selon les particularités des patients (infirmière d'ETP, hépatologue, infectiologue, diabétologue, diététicienne, psychologue/psychiatre, addictologue, alcoologue, assistante sociale, patients experts, associatif, médiateur/traducteur, pharmacien, médecin traitant...) sont nécessaires pour :

- évaluer les connaissances et les besoins du patient (environnement socio-familial et professionnel, contexte psychologique, prise en charge des addictions...);
- informer sur la maladie, les modes de transmission, les comorbidités et les facteurs pouvant aggraver le risque de fibrose (alcool, tabac, drogues, surpoids, alimentation déséquilibrée...) et fixer des objectifs précis avec le patient ;
- informer sur le traitement prescrit : modalités de prise, contraintes (pour l'hépatite C : prescription exclusive hospitalière actuellement, délivrance pour 28 jours de certains AVD), effets indésirables potentiels et leur gestion, interactions médicamenteuses - notamment avec auto-médications dont les plantes et les drogues récréatives ;
- aider le patient dans son planning de consultations et de prélèvements sanguins ;
- aider le patient à adhérer de façon optimale au traitement, pour augmenter les chances de succès thérapeutique ;

En ce qui concerne le traitement de l'hépatite C, s'il y a beaucoup moins d'effets indésirables lors des traitements par AVD par rapport aux thérapies avec Peg-Interféron-ribavirine ± premiers inhibiteurs de protéase du VHC, la fatigue, les nausées, les maux de tête restent fréquents. La ribavirine reste parfois nécessaire. Les patients co-infectés VIH/VHC sont souvent plus fatigués que les mono-infectés lors de certains traitements par AVD <sup>[139]</sup>.

## ***Pendant le traitement***

Les séances d'éducation à la santé sont nécessaires pour :

- évaluer l'observance au traitement, l'absence d'automédication, la tolérance, l'efficacité du traitement et l'impact du traitement sur l'environnement du patient et sur sa qualité de vie ;
- anticiper assez tôt le renouvellement en pharmacie hospitalière (actuellement), à cause de la délivrance pour 28 jours seulement de certains AVD ;
- poursuivre la prise en charge des comorbidités

## ***Après le traitement et la guérison virologique (hépatite C)***

Des séances d'éducation à la santé doivent être proposées :

- si des pratiques à risque persistent afin d'éviter des réinfections, avec un rappel des mesures de prévention des IST ;
- pour dépister les réinfections au VHC et orienter les personnes pour une PEC rapide et ciblée ;
- pour accompagner le patient dans le dépistage et le suivi des complications de la maladie hépatique (dépistage du CHC..), en lui expliquant bien la différence entre éradication virologique du VHC et guérison de la maladie hépatique. Chez les patients cirrhotiques, il faut s'assurer de la compréhension du patient de l'intérêt de la poursuite du dépistage systématique des complications, en particulier du carcinome hépatocellulaire et s'assurer de sa motivation. Il est indispensable de souligner, auprès du patient et des correspondants médicaux, que le risque annuel de carcinome hépatocellulaire diminue après éradication virologique sans s'annuler notamment en cas de comorbidité persistante (consommation d'alcool ou anomalies métaboliques liées au surpoids).
- L'accompagnement psychologique ne doit pas être interrompu pour prévenir si besoin le sentiment d'abandon du patient par l'équipe soignante.
- Poursuivre la prise en charge des comorbidités (connues ou non, parfois majorées après le traitement, prise de poids éventuelle post-traitement) dans le but d'améliorer globalement la qualité de vie du patient.

La phase post-thérapeutique est importante en cas de rechute virologique (dont le risque doit être expliqué au patient de façon régulière avant et pendant le traitement) afin de prendre en charge les conséquences psychologiques et de proposer une nouvelle solution thérapeutique.

Les programmes d'éducation à la santé doivent être individualisés. Il ne doit pas y avoir d'*a priori*, ni de préjugés, sur l'observance chez les usagers de drogue, ou selon l'ethnie, l'âge, le genre, les conditions sociales, le taux de CD4 ou la consommation d'alcool.

Les interventions d'éducation à la santé sont efficaces pour améliorer l'observance mais les acquis dans l'éducation thérapeutique du VIH doivent être élargis et adaptés aux différentes populations (migrants, HSH, usagers de drogues...) <sup>[140, 141]</sup>.

Certains hôpitaux n'ont pas de programme d'éducation à la santé, il est alors souhaitable d'envoyer les patients vers les associations de patients qui réalisent des actions d'accompagnement, du soutien téléphonique ou des entrevues. Certaines associations ont des programmes d'éducation à la santé, pris en charge par des salariés ou bénévoles formés.

## **L'accompagnement associatif**

Les coordonnées d'associations de patients (SOS-Hépatites, AIDES, associations locales) et des lignes téléphoniques d'aide (SOS Hépatites, Hépatites info service, Santé info droits etc) seront fournies à tous les patients (Cf. annexe 1). Les associations peuvent jouer un rôle important dans l'écoute du patient et de son entourage, dans l'information sur la maladie, ses complications, les traitements et dans le soutien à l'observance 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 à la santé mais lui est complémentaire. Les actions d'accompagnement réalisées dans les associations peuvent intégrer un programme d'éducation à la santé (loi : L1161-3 du CSP). Les groupes d'auto-soutien, ou l'éducation par les pairs, permettent de confronter les expériences, les solutions en cas d'effets indésirables, le retraitement en cas d'échec, peuvent contribuer à une bonne observance, à poursuivre le dépistage des complications (CHC) et sont un soutien à la prévention de la réinfection (ex: accompagnement à l'injection). Certaines associations expérimentent des actions de réduction des risques chez les HSH (le 190, le Check Point, le Spot Aides) et d'autres pour les UDVI (Asud, Aides, MDM).

# CIRRHOSE DÉCOMPENSÉE

## Importance épidémiologique et clinique

La cirrhose constitue la complication majeure de l'hépatite chronique C et représente un tournant critique dans l'évolution de cette maladie. L'histoire naturelle de la fibrose chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC se distingue de celle des patients mono-infectés par une progression plus rapide vers la cirrhose et par des conséquences plus graves <sup>[142]</sup>. D'autres facteurs que la co-infection proprement dite, interviennent également : l'insulino-résistance 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 <sup>[2]</sup>. De nombreuses études et méta-analyses ont montré que la RVS chez les patients avec cirrhose compensée était associée à une diminution significative de l'incidence de la décompensation cirrhotique et du carcinome hépatocellulaire <sup>[143]</sup>. Ce point est crucial, car de nombreuses études suggèrent que la décompensation est plus fréquente et plus sévère chez les patients co-infectés au stade de cirrhose compensée comparés aux patients mono-infectés par le VHC <sup>[144, 145]</sup>.

Les conséquences en termes de morbidité et de mortalité sont importantes. Le taux de mortalité chez les PVVIH 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 <sup>[110]</sup>. Chez des patients co-infectés VIH et VHC, au stade de cirrhose compensée, non traités par les AVD, l'incidence de la décompensation hépatique était de 23 %, et la probabilité de décès de cause hépatique à 5 ans était de 13 % <sup>[146]</sup>. 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 <sup>[147]</sup>. 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 <sup>[28]</sup>. 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 est le plus souvent fait soit par une évaluation non invasive de la fibrose soit devant des critères cliniques, biologiques ou échographiques. 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. sections « Hépatite chronique C : diagnostic et bilan initial » et « Co-infection VIH-VHB »). 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. L'indication d'une fibroscopie œsogastroduodénale doit être évaluée 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) <sup>[148]</sup>.

Il est recommandé de réaliser une échographie hépatique tous les 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 <sup>[149]</sup>. Un dosage de l'alpha-foeto-protéine 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). A 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 <sup>[118]</sup>.

## Traitement de la cirrhose décompensée

La cirrhose décompensée est définie par un score de Child-Pugh  $\geq$  B7. Le score MELD au moment du diagnostic de cirrhose et ses variations à partir du premier évènement clinique de décompensation sont un bon facteur prédictif de décès <sup>[150]</sup>.

Peu d'études utilisant les AVD ont inclus des patients co-infectés par le VIH et le VHC au stade de cirrhose décompensée. En cas de mono-infection par le VHC, la RVS est associée à une réduction de

l'hypertension portale, une diminution des épisodes de décompensation et une amélioration de la survie. Les taux de RVS sont en général plus faibles, y compris avec les nouveaux agents AVD, chez les patients cirrhotiques décompensés que chez les patients avec fibrose sévère ou cirrhose compensée. L'EASL et l'AASLD recommandent d'utiliser chez ces patients des stratégies combinant sofosbuvir + daclatasvir ou ledipasvir ± ribavirine pendant 12 ou 24 semaines en fonction des génotypes [151-155]. Le simeprevir, les combinaisons ombitasvir+paritaprevir sont contre-indiqués, chez les patients Child-Pugh B≥7. Les résultats des principales études sofosbuvir+inhibiteur NS5A sont rapportés dans le **tableau 1** [151-153, 155]. Dans la plupart de ces études, on note une diminution du taux de RVS chez les patients Child-Pugh C comparés aux patients Child-Pugh B [152, 153]. La ribavirine présente un intérêt si on opte pour une stratégie à 12 semaines et chez les patients de génotype 3 [154, 155].

**Tableau 1 : Données thérapeutiques chez les personnes mono-infectées par le VHC avec cirrhose décompensée**

Nom de l'étude	Population de l'étude	Traitement	Durée	Taux de réponse virologique soutenue	Source
<b>SOLAR-1</b>	<b>CTP B/C (G1 99 %)</b>	SOF-LDV + RBV	12S / 24S	CTP B (N=59) 12S 87 % / 24S 89 % CTP C (N=49) 12S 86 % / 24S 87 %	[151]
<b>SOLAR-2</b>	<b>CTP B/C (G1 88 %)</b>	SOF-LDV + RBV	12S / 24S	CTP B (N=53) 12S 87 % / 24S 96 % CTP C (N=51) 12S 85 % / 24S 78 %	[152]
<b>ALLY-1</b>	<b>CTP B/C (G1 75 %, G3 10 %)</b>	SOF+DCV+RBV	12S	CTP B (N=32) 94 % CTP C (N=16) 56 %	[153]
<b>ASTRAL-4</b>	<b>CTP B (G1 78 %, G3 15 %)</b>	SOF-VPV ±RBV	12S / 24S	SOF-VPV(N=180) 12S 83 % / 24S 86 % SOFVPV+RBV(N=87) 12S 94 %	[155]

## Transplantation hépatique

La TH est le traitement de référence de la cirrhose décompensée et du carcinome hépatocellulaire. Chez les patients cirrhotiques, le score MELD conditionne l'accès à la greffe, le principe général étant que la priorité est donnée aux patients les plus graves, indépendamment de l'ancienneté sur liste d'attente. L'absence d'adéquation entre le nombre de patients inscrits et le nombre de greffons proposés chaque année fait que les patients avec un score MELD < 25 ont du mal à accéder à la TH. Chez les patients avec CHC, le score AFP est utilisé par l'Agence de la biomédecine pour sélectionner les patients avec un faible risque de récurrence post-TH. Ce score combine 3 variables : le taux d'αFP, le nombre de nodules, et la taille du plus gros nodule. Les

patients inscrits pour CHC sont généralement greffés dans un délai de 6 à 12 mois, délai qui sera d'autant plus court que la cirrhose sous-jacente évaluée par le score MELD est sévère.

L'infection VIH contrôlée par antirétroviraux n'est plus une contre-indication à la TH. Dans la grande majorité des cas, il s'agit de patients co-infectés par le VHC. Avant l'arrivée des AVD, les résultats de la TH dans cette indication étaient altérés par la sévérité de la récurrence de l'infection VHC sur le greffon, avec une survie du greffon à 5 ans de l'ordre de 50 %. Les AVD ont totalement transformé ce pronostic, puisque la récurrence est maintenant facilement et efficacement traitée.

L'évaluation de la gravité de la maladie doit être faite en utilisant le score MELD (INR+ créatinine+ bilirubine ; [www.mdcalc.com](http://www.mdcalc.com), Cf. annexe 3). 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 <sup>[156]</sup>.

Deux questions restent débattues :

**1/ Faut-il traiter l'infection par le VHC (résultats virologiques présentés ci-dessus) avant ou après la TH ?**

Il y a très peu d'études concernant le traitement de la récurrence du VHC après TH chez les patients co-infectés. Dans la cohorte CUPILT ANRS CO23, 16 patients ont été traités dans un délai médian de 19 mois après la TH avec des combinaisons basées sur le sofosbuvir, et la RVS était de 94 %. Une autre étude portant sur 7 patients traités de façon similaire a rapporté une RVS de 100 % <sup>[157]</sup>. Les résultats dont nous disposons concernent essentiellement les patients mono-infectés par le VHC (**tableau 2**). En synthèse, l'association sofosbuvir+inhibiteur NS5A (ledipasvir ou daclatasvir) pendant 12 semaines est la stratégie de référence <sup>[151-153, 158]</sup>. La RVS varie de 60 à 98 %, en fonction du génotype, de la durée de traitement et de la sévérité de la récurrence. Le simeprevir est abandonné en raison de ses moins bons résultats en cas de récurrence sévère, notamment chez les patients de génotype 1a et de ses interactions avec la ciclosporine <sup>[159]</sup>. La combinaison 3D+ribavirine n'a été testée que chez des patients avec des lésions de fibrose modérée ( $\leq F2$ ) et présente la difficulté d'interactions médicamenteuse obligeant à adapter la posologie des inhibiteurs de la calcineurine <sup>[160]</sup>. Ces bons résultats obligent à reconsidérer le « dogme » du traitement de tous patients porteurs du VHC avant la TH. Trois situations plaident pour un traitement post-TH : patients avec cirrhose décompensée proches de la greffe (MELD  $\geq 25$ ), patients avec fonction rénale altérée (DFG < 30ml/mn) rendant difficile l'utilisation du sofosbuvir, patients avec CHC et MELD > 10 pour lesquels l'amélioration du MELD après RVS serait responsable d'un allongement de la durée d'attente. Dans tous les cas, la décision de traiter avant la greffe doit être prise en concertation étroite avec le centre de TH.

**Tableau 2 : Données thérapeutiques post transplantation chez les personnes mono-infectées par le VHC**

Nom de l'étude	Traitement	Durée	Taux de réponse virologique soutenue	Source
<b>SOLAR-1</b>	SOF-LDV + RBV	12S / 24S	F0-F3 (N=111) 12S 96 % / 24S 98 % CTP A (N=51) 12S 96 % / 24S 96 % CTP B (N=52) 12S 85 % / 24S 88 % CTP C (N=9) 12S 60 % / 24S 75 %	[151]
<b>SOLAR-2</b>	SOF-LDV + RBV	12S / 24S	F0-F3 (N=101) 12S 93 %/24S 100 % CTP A (N=67) 12S 100 %/24S 96 % CTP B (N=55) 12S 95 %/24S 100 % CTP C (N=8) 12S 50 %/24S 80 %	[152]
<b>ALLY-1</b>	SOF+DCV+RBV	12S	F0-F4 (N=53) 84 %	[153]
<b>ASTRAL-4</b>	SOF+DCV±RBV	12S / 24S	F0-F4 (N=137) 96 %	[158]

**2/ En cas de traitement efficace avant la TH, l'amélioration clinique souvent observée permet-elle de sortir de liste des patients candidats à la TH ?**

Dans la plupart des études qui rapportent les résultats du traitement des patients au stade de cirrhose décompensée, la guérison virologique s'accompagne d'une amélioration de la fonction hépatique et donc du score MELD en moyenne chez 50 % des patients <sup>[152-155]</sup>. Plusieurs facteurs prédictifs de cette amélioration ont été mis en évidence, avec parfois des résultats contradictoires : score MELD et/ou Child-Pugh initial, taux d'albumine initial, âge du patient, natrémie initiale. Il faut également tenir compte du fait que certains patients s'aggravent malgré la guérison virologique. Un score MELD >20 pourrait être « un point de non retour ». Dans une étude rétrospective, multicentrique, européenne, portant sur 103 patients inscrits sur liste d'attente de TH pour cirrhose décompensée sans CHC, 19 % des patients ont pu être sortis de liste d'attente après RVS <sup>[161]</sup>. Les facteurs prédictifs de délisting étaient : MELD initial, diminution du MELD et amélioration de l'albuminémie après 12 semaines de traitement.

## SITUATIONS PARTICULIÈRES

### Usagers de drogues

#### *Usage de drogues par voie intraveineuse*

Les spécificités chez les usagers de drogues sont les suivantes :

- prévalence élevée de l'hépatite C
- plus d'infections plurigénotypiques : dans ce cas, il faut traiter avec la combinaison la plus pangénotypique (sofosbuvir et inhibiteur de la NS5A, en particulier le velpatasvir voire le daclatasvir)
- plus de comorbidités hépatologiques (co-infection par le VHB plus ou moins delta), plus de comorbidités comme la consommation excessive d'alcool, de toxicité hépatique des produits utilisés
- difficultés de prise en charge sociale
- difficultés d'accès aux soins en raison d'une appréhension du personnel soignant quant à un défaut d'observance : des études réalisées chez certains patients, en particulier des patients recevant un traitement substitutif ne confirment pas ce point
- plus de réinfections virales en raison de la persistance du facteur de risque de contamination ; comme chez les patients HSH, le traitement de l'hépatite au stade aigu est un enjeu important chez cette population, dans le but de limiter la diffusion du virus.

L'éducation thérapeutique est particulièrement importante afin de d'améliorer la compliance, de limiter le nombre de réinfections, de prendre en charge les co-morbidités. Elle doit idéalement être prolongée après l'obtention de l'éradication virologique.

#### *Usage de drogues en contexte sexuel : SLAM et Chemsex*

Le chemsex signifie la prise de produits psychoactifs dans un contexte sexuel gay (HSH) et le SLAM concerne l'injection par voie intraveineuse des nouveaux produits de synthèse (NPS).

En effet, depuis une dizaine d'années, des NPS, plus de 450 au niveau européen, sont apparus sur le marché des drogues récréatives <sup>[162]</sup>, et ils comprennent les cathinones de synthèse (4 MEC, 3 MMC...), les phénylaminés (MDMA, amphétamines) et les cannabinoïdes de synthèse, mais aussi des dérivés de pipérazines (BZP, mCPPP), les tryptamines (DMT) ou de nouveaux opioïdes. La méphédronne (4MMC) étant le dérivé qui a suscité le plus d'engouement dans le milieu festif gay. A la suite de plusieurs décès, cette drogue a été classée comme stupéfiant en 2010. Elle a été remplacée par un grand nombre de molécules, de structure chimiques voisines et aux effets approchants (4-MEC, 3-MMC, methylone, buphédronne, MDPV, 3,4 DMMC, pentédronne, butylone etc.), vendues sur

des centaines de site internet, entre 8 et 20 euros/gr, où ces produits sont souvent désignés comme "Research chemicals" ou "Designer drugs" (en poudre, cristaux, comprimés...) <sup>[163, 164]</sup>. Tous les dérivés des cathinones ont été classés comme stupéfiants en 2012. Les NPS commandés ne sont pas forcément ceux qui sont reçus et consommés. La méphédronne et ses dérivés provoqueraient une libération spectaculaire mais de courte durée de la sérotonine, de la noradrenaline et/ou de la dopamine dans le cerveau (selon NPS), supérieure à celle induite par la MDMA (ecstasy) et à beaucoup d'amphétamines, ce qui expliquerait le potentiel très addictif de ces molécules .

Ces NPS d'accès facile sont utilisés au départ en contexte sexuel par les HSH souvent séropositifs, pour la désinhibition, l'exaltation, l'euphorie, l'empathie, l'augmentation de l'endurance et du plaisir sexuel et expérimenter de nouvelles pratiques hard, dans des soirées de groupe privées en majorité (réseaux sociaux). Les hétérosexuels usagers de drogues s'injectent aussi ces NPS, mais hors contexte sexuel, avec moins de risques de transmission d'IST et d'hépatites. Ces produits peuvent être sniffés, avalés, ou injectés par voie IM ou IV (SLAM -effet le plus fort et le plus rapide) ou par voie rectale.

Ils créent une forte dépendance qui entraîne des consommations de plus en plus fréquentes (parfois 1 injection/30 minutes, toute la nuit, voire plus) lors d'une session chemsex, qui peut durer 2 ou 3 jours. Le risque de surdose et d'overdose est réel, et plusieurs décès ont été rapportés avec chacun de ces NPS (souvent mélangés entre eux, plus des stimulants érectiles).

La durée d'action de ces produits est de 30 mn à 5 heures, avec un retour à la normale très variable d'un individu à l'autre. La phase de « descente » dure en moyenne 48 heures, marquée par une grande fatigue, des troubles de la concentration, des palpitations, de l'anxiété, des céphalées et un syndrome dépressif. Des troubles psychiatriques sévères ont été observés. Il n'est pas rare de retrouver des difficultés d'observance aux traitements antirétroviraux avec oublis ou rupture de traitement chez des patients jusque-là bien observants <sup>[165]</sup>.

Sur le plan social, de nombreux usagers jusque-là bien insérés décrivent un cercle amical de plus en plus restreint aux autres consommateurs, le sexe devenant un prétexte à l'injection de NPS, des ruptures de couple, ainsi que des difficultés professionnelles (absences itératives, arrêts de travail renouvelés, pertes de performance, voire perte d'emploi). La désocialisation et la perte d'emploi sont plus redoutés que les problèmes de santé par les usagers, qui ne se reconnaissent pas comme toxicomanes.

Les médecins et soignants (infirmiers, psychologues, médecin traitant..) impliqués dans le suivi des HSH vivant avec le VIH doivent être en capacité d'identifier ces pratiques et d'orienter la personne. Devant des hématomes et/ou des abcès sur les bras ou jambes, une perte de poids, un changement d'humeur, une remontée de la charge virale, une AEG, des demandes répétées d'arrêts de travail, des dépistages positifs répétés d'IST, une réinfection par le VHC, il est recommandé de poser des questions directes sur la consommation de produits et d'adresser la personne au

psychologue, psychiatre, sexologue, addictologue, CSAPA, CAARUD ainsi qu'aux associations de soutien, selon les demandes et besoins.

Sur le plan thérapeutique, la préparation au changement est longue, car l'ambivalence entre arrêter ces produits et les continuer semble venir pour beaucoup de l'incapacité à envisager une sexualité sans injections, encore moins sans produits. Des thérapies brèves comme les entretiens motivationnels ou les approches cognitivo-comportementales peuvent être bénéfiques. L'identification, l'exploration et la résolution de cette ambivalence permettent au patient de changer de comportement. Le patient trouve lui-même ses objectifs et les arguments pour le changement.

Certains patients préféreront les groupes d'auto-support (Narcotiques Anonymes et Dépendant Affectif et sexuel, plateforme d'Asud). Des adresses utiles sont listées en **Annexe 2**.

Les sevrages, le plus souvent ambulatoires, doivent s'accompagner d'un suivi médical et psychologique très régulier, pour anticiper les rechutes, fréquentes.

Le déficit d'outils de réduction des risques adaptés, la diversité des NPS (>450 substances), leur vitesse de renouvellement (2 nouveaux NPS par semaine) et ce contexte d'addiction sexuelle rendent caduques les anciens schémas d'interventions de réduction des risques. Les acteurs de réduction des risques (CSAPA, CAARUD, addictologues et associations) doivent se former au contexte pour pouvoir définir une réduction des risques adaptée. Des recherches observationnelles sont nécessaires pour quantifier le phénomène et affiner ses caractéristiques (majorité de VIH+, place de l'addiction sexuelle...), afin de pouvoir développer et adapter la prise en charge.

## HSH

Les HSH, *a fortiori* ceux contaminés par le VIH constituent désormais une population prioritaire pour le dépistage, la prise en charge, le maintien dans le parcours de soins, le traitement et la prévention du risque de re-contamination par le VHC. Les cas de transmission sexuelle du VHC sont en augmentation dans nombre de pays : France, Canada, Royaume-Uni... D'après un récent rapport de la cohorte EuroSIDA <sup>[166]</sup>, les risques de contracter une infection par le VHC pour les PVVIH ont augmenté de 4 % par année entre 2002 et 2013. Dans la cohorte suisse VIH <sup>[13]</sup>, les taux d'incidence de l'infection par le VHC chez les HSH a augmenté de 18 fois de 1998 à 2011. La prévalence des infections chroniques à VHC a ainsi augmenté en France chez les HSH séropositifs pour le VIH (de 4 à 6 %), alors même qu'elle est en baisse chez les UDI sous l'effet des politiques de réduction des risques (de 93 à 87 %) <sup>[167]</sup>. Ce qui conduit à une baisse de la proportion globale de patients VIH-VHC (de 22-24 % à 16-18 %) <sup>[167]</sup>. Au cours de la prochaine décennie, les modélisations suggèrent que 94 % des infections seront imputables à des personnes à risque élevé, correspondant à 7 % de la population HSH <sup>[31, 167]</sup>.

Des études épidémiologiques ont montré que les nouveaux foyers épidémiques de VHC sexuellement transmissibles sont actuellement limités en grande partie aux HSH infectés par le VIH avec des clusters d'infections par le VHC responsables de nombreuses contaminations au stade d'hépatite C aiguës <sup>[168]</sup>. Leur association avec des activités sexuelles très insertives (fist-fucking) et/ou sous l'influence de nouveaux produits de synthèse (chemsex, consommation de nouveaux produits de synthèse (NPS) et pratiques d'injections = SLAM), a été observée dans certains de ces clusters. Il faut de plus noter que l'importance épidémiologique des hépatites aiguës C est possiblement sous-évaluée du fait d'un dépistage et d'une définition des cas trop restreints, comme montré dans une étude américaine récente <sup>[32]</sup>. Une autre caractéristique du VHC acquise sexuellement est l'émergence d'épidémies d'IST concomitantes dans la même communauté.

Si le principal facteur de risque pour l'hépatite C demeure, au niveau mondial, l'usage de drogue injectable, le profil épidémiologique du VHC a changé avec une tendance à la hausse de la transmission sexuelle de l'hépatite C et ce, pas uniquement chez les HSH VIH+. Chez les HSH, les relations sexuelles non protégées, possiblement reliées à la consommation de crystal-meth et des cathinones, semblent dorénavant être le principal facteur de risque de l'infection au VHC incidente (Cf. section « Situations particulières - usagers de drogues »).

A noter le poids croissant que constitue le traitement anti VHC comme outil de prévention collective (TasP) depuis les précédentes recommandations. Des données épidémiologiques et un travail de modélisation au Royaume-Uni suggèrent une épidémie persistante du VHC chez les HSH VIH+ diagnostiqués en dépit des taux de traitement élevés. Des réductions substantielles dans la transmission du VHC pourraient être atteintes grâce à l'intensification des AVD et des interventions comportementales modérément efficaces <sup>[31]</sup>.

Il existe enfin un risque important de re-contamination après traitement efficace d'une hépatite C aiguë chez les PVVIH, essentiellement chez les HSH, lié le plus souvent à la persistance de pratiques à haut risque. Ce risque (de 32/1000 personnes-années soit un risque de 15 % à 5 ans) est plus important chez les PVVIH que chez les personnes non infectées par le VIH à haut risque, <sup>[50]</sup> même si celui-ci a été revu à la baisse depuis. Le taux de réinfection dans les suites du traitement efficace d'un premier épisode est ainsi 20 fois plus important que les taux d'infection initiaux chez les HSH <sup>[48]</sup>.

En cas de (re)contamination VHC chez les HSH, il faut déterminer et traiter ceux qui sont à haut risque pour le(s) partenaires (effet TasP) après discussion en RCP, qui sont adaptées à la complexité de ces cas et à leur nécessaire approche pluridisciplinaire. Il est recommandé de retraiter le nouvel épisode comme n'importe quelle hépatite C aiguë, notamment pour casser la chaîne de transmission, tout en renouvelant les mesures de prévention et de dépistage. La constitution d'observatoires et la réalisation d'études d'intervention ciblées sur ces groupes à risque doivent être encouragées, pour préciser et démontrer l'impact des mesures de réduction des risques (Cf. section « Hépatite C aiguë »).

## Grossesse

### *Avant la grossesse*

Les femmes en âge de procréer, en raison d'un âge jeune et du sexe féminin, ont habituellement des lésions de fibrose peu évoluées et n'ont pas toujours bénéficié d'un traitement antiviral C. Cependant, et en raison de la possibilité de transmission materno-fœtale, il est possible de traiter toutes les femmes vivant avec le VIH avec un désir de grossesse, quel que soit le degré de sévérité de la fibrose.

### *Pendant la grossesse*

Le risque de transmission materno-fœtale est rare d'environ 3 % et varie en fonction de la charge virale VHC et du statut immunitaire chez les PPVIH (augmentation du risque si charge virale VHC élevée et statut immunitaire médiocre).

Le traitement par AVD est contre-indiqué par la grossesse et l'allaitement. Il faut souligner le fait que la grossesse est également contre-indiquée chez les patientes ayant été traitées il y a moins de 6 mois par ribavirine. De même, une contraception est absolument indispensable chez un patient traité par ribavirine il y a moins de 4 mois en raison d'une tératogénicité de cette molécule.

Il est indispensable de vérifier la contraception des patients traités par AVD et de leur conjoint et d'effectuer des tests de grossesse chez les patientes et chez les conjointes des patients traités par ribavirine.

## Insuffisants rénaux

Les patients insuffisants rénaux présentent de nombreuses spécificités vis à vis de l'hépatite C.

### *Prévalence*

La prévalence de l'infection est supérieure à celle de la population générale en raison de facteurs de risque de contamination plus fréquents :

- transfusions de produits dérivés du sang chez les patients insuffisants rénaux sévères ou dialysés en raison d'une anémie fréquente, en particulier avant l'utilisation d'érythropoïétine,
- contamination par le greffon,
- patient polymédicalisé,
- contamination par la dialyse elle-même.

## **Évolution de l'hépatite chez les patients ayant une néphropathie**

Si l'évolution de la fibrose est relativement faible en période de dialyse, elle s'accélère après la greffe en raison du statut d'immunosuppression de ces patients, expliquant une diminution de la survie du patient après la greffe lorsqu'il est infecté par le VHC par rapport aux patients non infectés, en raison d'une surmortalité de cause hépatique.

De même, la mortalité du greffon est augmentée chez les patients infectés par le VHC par rapport aux autres, en particulier en raison de la néphropathie liée au VHC (récidive d'une néphropathie liée au VHC sur le greffon ou forme de novo) et des complications rénales de la cirrhose.

Cependant, il est préférable de greffer les patients infectés par le VHC, plutôt que de poursuivre la dialyse, en raison d'une diminution de la survie des patients restant en dialyse par rapport aux patients greffés.

Chez les patients en attente de greffe rénale, l'infection par le VHC est un obstacle à la greffe rénale seule en cas de cirrhose sans éradication virale, en raison du risque de décompensation de cirrhose après la transplantation, nécessitant alors une double greffe hépatique et rénale, avec une augmentation de la morbidité et de la mortalité de la greffe.

## **Intérêt de l'éradication virologique**

Des études ont montré chez des patients infectés par le VHB dont la réplication virale est contrôlée par des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques et chez les patients infectés par le VHC répondeurs virologiques soutenus, que la morbi-mortalité était analogue à celle des patients non infectés suggérant que le contrôle de la réplication virale B ou C pouvait annuler cette surmortalité liée à l'infection virale. Ceci est un argument majeur pour traiter tous les patients dialysés, en attente de greffe ou greffés rénaux.

## **Caractéristiques pharmacocinétiques**

La plupart des AVD ont des caractéristiques pharmacocinétiques permettant leur utilisation sans modification de leur posologie quelle que soit la fonction rénale ; cependant, les concentrations de sofosbuvir et de son métabolite principal, le GS-331007 sont augmentées chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn ; le sofosbuvir n'a pas l'AMM dans ce contexte. Si les premières études pharmacocinétiques étaient en faveur de son utilisation à des posologies de 400 mg tous les 2 jours ou 3 fois par semaine (un comprimé après chaque dialyse), des études de vraie vie récentes ont suggéré une efficacité et une tolérance correcte à des posologies de 400 mg/j<sup>[169]</sup>.

Il faut souligner le fait que la ribavirine est mal tolérée chez les patients insuffisants rénaux, en particulier au stade de dialyse, en raison d'effets secondaires hématologiques à type d'anémie fréquente et profonde et peu sensibles à l'érythropoïétine expliquées par l'accumulation du métabolite de la ribavirine dans les érythrocytes .

Des études, réalisées spécifiquement chez les insuffisants rénaux et les dialysés, ont montré d'excellentes efficacité et tolérance des combinaisons par grazoprevir-elbasvir et paritaprevir-ombitasvir-dasabuvir sans ribavirine, suggérant de privilégier ces combinaisons dans cette population si les patients sont infectés par un génotype 1 b, à l'exception des patients ayant une cirrhose décompensée (qui contre-indique l'utilisation d'inhibiteurs de protéase) et en l'absence d'interactions médicamenteuses.

# 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 intraveineux (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 <sup>[170, 171]</sup>, 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 répllication 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 sur-risque 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 aigue d'allure virale à transmission oro-fécale en Inde. Il existe 4 géotypes responsables, schématiquement de deux profils épidémiologiques différents :

- les géotypes 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) <sup>[172]</sup>.

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). Des cas de transmission par voie sanguine ont également été rapportés.

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 <sup>[173-175]</sup>.

Les études épidémiologiques menées hors de France chez des patients infectés par le VIH, ont montré une séroprévalence basse de 3 à 9 %, ne différant pas de la population générale <sup>[176-178]</sup>. En France, une étude épidémiologique récente chez un peu plus de 10000 donneurs de sang a mis en évidence une prévalence des IgG de 22.4 % (8-86.4 %) et des IgM de 1 % (0-4.6 %) avec des disparités régionales, puisque la prévalence des IgG était < 30 % dans le Nord-Est, le Sud-Ouest et la régions PACA-Corse <sup>[179]</sup>. Les facteurs de risque associés à une séroprévalence élevée étaient l'âge, la consommation de saucisses de porc et de sanglier. La consommation d'eau minérale était un facteur protecteur.

Bien que la transmission interhumaine soit moins importante que celle du VHA, il faut donc savoir rechercher l'hépatite E devant une cytolyse 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 <sup>[180]</sup>. Celle-ci peut être prescrite à la posologie de 800 mg/jour pendant 3 mois. L'efficacité du sofosbuvir a récemment été suggérée dans un système in vitro type replicon sur une souche VHE de génotype 3 <sup>[181]</sup>.

## Points forts

### Hépatite C

- L'infection par le VHC concerne 16 à 19 % des personnes infectées par le VIH en France.
- Le nombre des hépatites C aiguës est élevé chez les HSH.
- L'infection par le VIH aggrave l'histoire naturelle et le pronostic de l'hépatite C.
- 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.
- Le VHC est associé chez les PVVIH à des manifestations extra-hépatiques (définissant le syndrome VHC) qui doivent être recherchées et intégrées dans la réflexion diagnostique et thérapeutique.
- La mortalité hépatique resterait la première cause de décès des patients co-infectés VIH-VHC (43 % de l'ensemble des causes en 2010).
- Les taux de réponses aux traitements anti-VHC par AVD chez les PVVIH sont comparables à ceux observés chez les personnes mono-infectées VHC, avec des taux d'échec faibles (moins de 5 %).
- Les spécificités des traitements par AVD chez les patients co-infectés sont la nécessité du maintien du contrôle de l'infection par le VIH, et le dépistage des réinfections et des facteurs de risque de réinfections (notamment l'usage de drogues en contexte sexuel), plus fréquents dans cette population que chez les mono-infectés.
- Il existe actuellement en France une forte dynamique de mise sous traitement anti-VHC des PVVIH co-infectés, mais avec une disparité selon les centres expliquant que tous les patients ne soient pas encore traités.
- Les programmes d'éducation à la santé doivent être individualisés et adaptés aux PVVIH co-infectés.
- Il ne doit pas y avoir d'*a priori* ni de préjugés sur des problèmes d'observance chez les usagers de drogue, ou selon l'ethnie, l'âge, le genre, les conditions sociales, le taux de CD4 ou la consommation d'alcool.
- L'éducation thérapeutique est particulièrement importante afin de d'améliorer l'observance, de prendre en charge les co-morbidités (alcool, syndrome métabolique), et pour limiter le nombre de réinfections;
- Il existe en effet un risque de recontamination après traitement d'une hépatite C, essentiellement chez les HSH (Cf. *infra*), lié le plus souvent à la persistance de pratiques à haut risque (notamment usage de nouveaux produits de synthèse en contexte sexuel).
- Les nouveaux modes de contamination justifient de développer de nouveaux moyens de prévention et de nouveaux schémas d'interventions de réduction des risques.

## 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.
- L'hépatite Delta, responsable d'hépatite chronique plus agressive, concerne 12 % des patients co-infectés par le VIH et le VHB.
- L'éradication du VHB n'est que rarement obtenue par les traitements actuels et la durée des traitements anti-VHB est longue avec le risque potentiel de sélectionner des variants résistants.

## Cirrhose

- La cirrhose constitue la complication majeure des hépatites chroniques B et C et représente un tournant critique dans l'évolution de ces maladies.
- Les carcinomes hépatocellulaires (CHC) des patients co-infectés VIH-VHC surviennent même lorsque ceux-ci sont bien contrôlés sur le plan immunologique, à un âge plus jeune et sont dépistés à stade plus avancé que chez les patients mono-infectés par le VHC.
- Le risque de CHC persiste après éradication virale C et justifie la poursuite d'un suivi régulier.
- 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 (et VHD) lors de la découverte d'une infection par le VIH et de maintenir une surveillance sérologique semestrielle 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 et les personnes à risque de l'entourage immédiat (AII) ;
- de vacciner contre l'hépatite A, les PVVIH co-infectées par le VHC ou le VHB (AII), et contre le VHB l'entourage des PVVIH co-infectées par le VHB.

### **Chez les patients avec une hépatite C aiguë :**

- de rechercher d'autres IST, fréquemment associées ;
- de prescrire, en l'absence d'éradication spontanée et précoce de l'ARN du VHC, un traitement tout oral par AVD validé, tout en délivrant et renforçant les messages de prévention ;
- de contrôler régulièrement la négativité de la charge virale VHC (qu'elle soit spontanée ou après traitement), du fait de la fréquence rapportée des recontaminations VHC (AII) ;
- de renforcer et adapter les moyens de réduction du risque sexuel avec usage de drogues (ChemSex) ;
- de réaliser des études d'intervention, ciblées sur les groupes à risque, ayant pour but de démontrer quelles mesures de réduction des risques sont efficaces ;

### **Chez les patients avec une hépatite C chronique :**

- d'évaluer la fibrose hépatique par une élastométrie impulsionnelle, pour aider au diagnostic éventuel de fibrose sévère, qui implique le dépistage systématique du carcinome hépatocellulaire et de l'hypertension portale ;
- de rechercher d'éventuelles manifestations extra-hépatiques liées au VHC (dans le cadre d'un syndrome VHC) et les comorbidités fréquemment associées ;
- de choisir lorsque possible le traitement antirétroviral en tenant compte de l'éventualité du traitement ultérieur de l'hépatite C (AIII) ;
- de traiter toutes les PVVIH pour leur hépatite C chronique, quel que soit le degré de fibrose hépatique, du fait d'un bénéfice individuel et collectif ;
- de ne traiter les PVVIH qu'avec des AVD pris par voie orale, avec des schémas validés et ne présentant pas ou peu de risque d'interaction avec le traitement antirétroviral ;
- de décider des modalités du traitement de l'hépatite dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire dans les situations difficiles (en particulier en cas d'antécédent d'échec à un premier traitement par AVD, en cas de cirrhose Child B ou C, d'interactions médicamenteuses, ou chez les insuffisants rénaux) ;

- de ne pas prolonger la durée d'un traitement par AVD au-delà de la durée recommandée, quelle que soit la cinétique virale sous traitement ;
- d'évaluer l'efficacité du traitement 12 semaines après l'arrêt du traitement (RVS12), puis 48 semaines après la fin du traitement pour dépister les rares rechutes tardives et les recontaminations éventuelles ;
- de poursuivre un suivi régulier après éradication virale C à la recherche de complications, avec en particulier une réévaluation semestrielle chez les PVVIH initialement pré-cirrhotiques ou cirrhotiques, ou chez ceux dont la fibrose a évolué vers ces stades après la guérison ;
- d'encourager les mesures de réduction des risques (alcool, tabac, obésité, activité physique), y compris après guérison de l'hépatite ;
- de ne pas cesser ce suivi au vu d'une amélioration de l'élastométrie impulsionnelle hépatique, qui n'a de valeur que pour rechercher une éventuelle aggravation de la fibrose hépatique ;
- en cas d'échec à un premier traitement par AVD, de prendre le temps de caractériser le type d'échec et les causes possibles de l'échec, d'identifier/écarter une réinfection, et de faire un génotype de résistance avant de décider d'un retraitement ;
- de discuter le retraitement après échec d'un premier traitement par AVD en réunion de concertation multidisciplinaire.

### Chez les patients co-infectés par le VHB :

- de rechercher des anticorps anti-delta 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 hépatique (BII) ;
- de traiter toute PVVIH porteuse d'Ag HBs vis-à-vis des deux virus ;
- 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 exceptionnel ;
- de ne pas prescrire des traitements antirétroviraux discontinus (sans prise de traitement un ou plusieurs jours par semaine) chez les PVVIH co-infectées par le VHB ;
- 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 mauvaise observance et/ou une mutation de résistance avant d'adapter le traitement anti-VHB (AII) ;

- de poursuivre le dépistage annuel et la prise en charge des autres causes d'hépatopathie, qui peuvent limiter la régénération hépatique, et expliquer une aggravation des lésions de fibrose malgré le contrôle virologique ;
- de réaliser une échographie hépatique tous les 6 mois en cas d'hépatite B active (ADN VHB > 2000 UI/mL), chez les PVVIH âgées de plus de 50 ans ou originaires d'Asie ou d'Afrique sub-saharienne, ainsi que chez celles ayant des lésions de fibrose au stade de cirrhose ou pré-cirrhotiques ;

### Chez les patients HSH

- de favoriser la connaissance par les soignants des modes de contaminations VHC chez les HSH, VIH + ou non, surtout en l'absence d'outils de substitution (nouvelles drogues de synthèse, ChemSex & Slam) ;
- de mutualiser les pratiques innovantes pour prendre en charge ces nouveaux facteurs de risques et ces nouvelles addictions ;
- de renseigner et informer des possibles interactions entre ces nouvelles drogues de synthèse et les traitements antirétroviraux ou les nouvelles molécules anti-VHC ;
- d'intégrer les messages de prévention et de dépistage VHC au discours sur la Santé Sexuelle des HSH.

### 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 du carcinome hépatocellulaire, à répéter tous les 3 à 6 mois, associée à un dosage de l'alpha foeto-protéine tous les 6 mois (AIII) ;
- de réaliser une fibroscopie oeso-gastrique, une fois le diagnostic établi, chez les PVVIH ayant une élastométrie hépatique  $\geq 20$  kPa ou une thrombopénie  $< 150.000/mm^3$  (en l'absence d'autre cause évidente), et de répéter éventuellement cet examen à un rythme dépendant des constatations per-endoscopiques (conférence de Baveno VI) ;
- 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  $> 100/mm^3$ , 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(12):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(2):230-237.
3. Sogni P, Gilbert C, Lacombe K, Piroth L, Rosenthal E, Mialhes P, et al. All-oral Direct-acting Antiviral Regimens in HIV/Hepatitis C Virus-coinfected Patients With Cirrhosis Are Efficient and Safe: Real-life Results From the Prospective ANRS CO13-HEPAVIH Cohort. *Clin Infect Dis* 2016.
4. Cotte L, Pugliese P, Valantin MA, Cuzin L, Billaud E, Duvivier C, et al. Hepatitis C treatment initiation in HIV-HCV coinfecting patients. *BMC infectious diseases* 2016; 16:345.
5. Piroth L, Rabaud C, Rey D, Schmit J, Chirouze C, Becq-Wirth G, et al. Hepatitis C: the path towards effective universal therapy. *The Lancet* 2016; 388(10049):1051-1052.
6. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Colaci M, Fallahi P, Piluso A, et al. Hepatitis C virus syndrome: A constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and cancer. *World journal of hepatology* 2015; 7(3):327-343.
7. Seaberg EC, Witt MD, Jacobson LP, Detels R, Rinaldo CR, Margolick JB, et al. Spontaneous Clearance of the Hepatitis C Virus Among Men Who Have Sex With Men. *Clin Infect Dis* 2015; 61(9):1381-1388.
8. 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(6):1915-1921.
9. 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(6):837-845.
10. Ingiliz P, Steininger K, Schuetze M, Dupke S, Carganico A, Krznaric I, et al. Acute hepatitis C virus (HCV) infection in the setting of HIV coinfection: a single-centre 10-year follow-up. *J Int AIDS Soc* 2014; 17(4 Suppl 3):19638.
11. Ward C, Lee V. Experience of acute hepatitis C and HIV co-infection in an inner city clinic in the UK. *J Int AIDS Soc* 2014; 17(4 Suppl 3):19639.
12. Hulleger SJ, van den Berk GE, Leyten EM, Arends JE, Lauw FN, van der Meer JT, et al. Acute hepatitis C in the Netherlands: characteristics of the epidemic in 2014. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22(2):209 e201-203.
13. Wandeler G, Schlauri M, Jaquier ME, Rohrbach J, Metzner KJ, Fehr J, et al. Incident Hepatitis C Virus Infections in the Swiss HIV Cohort Study: Changes in Treatment Uptake and Outcomes Between 1991 and 2013. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2(1):ofv026.

14. Larrubia JR, Moreno-Cubero E, Lokhande MU, Garcia-Garzon S, Lazaro A, Miquel J, et al. Adaptive immune response during hepatitis C virus infection. *World journal of gastroenterology* 2014; 20(13):3418-3430.
15. 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. *Journal of virology* 2009; 83(21):11407-11411.
16. Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis* 2012; 206(4):469-477.
17. Domont F, Cacoub P. Chronic hepatitis C virus infection, a new cardiovascular risk factor? *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2016; 36(5):621-627.
18. Allison RD, Tong X, Moorman AC, Ly KN, Rupp L, Xu F, et al. Increased incidence of cancer and cancer-related mortality among persons with chronic hepatitis C infection, 2006-2010. *J Hepatol* 2015; 63(4):822-828.
19. Iqbal T, Mahale P, Turturro F, Kyvernitakis A, Torres HA. Prevalence and association of hepatitis C virus infection with different types of lymphoma. *International journal of cancer* 2016; 138(4):1035-1037.
20. Soriano V, Berenguer J. Extrahepatic comorbidities associated with hepatitis C virus in HIV-infected patients. *Curr Opin HIV AIDS* 2015; 10(5):309-315.
21. Operskalski EA, Kovacs A. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. *Current HIV/AIDS reports* 2011; 8(1):12-22.
22. Mastroianni CM, Lichtner M, Mascia C, Zuccala P, Vullo V. Molecular mechanisms of liver fibrosis in HIV/HCV coinfection. *International journal of molecular sciences* 2014; 15(6):9184-9208.
23. Sacchi P, Cima S, Corbella M, Comolli G, Chiesa A, Baldanti F, et al. Liver fibrosis, microbial translocation and immune activation markers in HIV and HCV infections and in HIV/HCV co-infection. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2015; 47(3):218-225.
24. 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. *Antiviral therapy* 2011; 16(7):1047-1055.
25. 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-coinfecting patients. *Journal of viral hepatitis* 2011; 18(7):e307-314.
26. 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 "Mortalite 2000 and 2005" surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48(5):590-598.

27. 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(4):370-378.
28. Bourcier V, Winnock M, Ait Ahmed M, Sogni P, Pambrun E, Poizot-Martin I, et al. Primary liver cancer is more aggressive in HIV-HCV coinfection than in HCV infection. A prospective study (ANRS CO13 Hepavir and CO12 Cirvir). *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36(3):214-221.
29. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Therapeutic advances in infectious disease* 2016; 3(1):3-14.
30. Boesecke C, Page E. Direct-acting antiviral-based therapy for acute hepatitis C coinfection. *Curr Opin HIV AIDS* 2015; 10(5):330-336.
31. Martin NK, Thornton A, Hickman M, Sabin C, Nelson M, Cooke GS, et al. Can Hepatitis C Virus (HCV) Direct-Acting Antiviral Treatment as Prevention Reverse the HCV Epidemic Among Men Who Have Sex With Men in the United Kingdom? Epidemiological and Modeling Insights. *Clin Infect Dis* 2016; 62(9):1072-1080.
32. Onofrey S, Aneja J, Haney GA, Nagami EH, DeMaria A, Jr., Lauer GM, et al. Underascertainment of acute hepatitis C virus infections in the U.S. surveillance system: a case series and chart review. *Ann Intern Med* 2015; 163(4):254-261.
33. (NEAT) EATN. Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *Aids* 2011; 25(4):399-409.
34. Cresswell FV, Fisher M, Hughes DJ, Shaw SG, Homer G, Hassan-Ibrahim MO. Hepatitis C core antigen testing: a reliable, quick, and potentially cost-effective alternative to hepatitis C polymerase chain reaction in diagnosing acute hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2015; 60(2):263-266.
35. Shepherd SJ, Kean J, Hutchinson SJ, Cameron SO, Goldberg DJ, Carman WF, et al. A hepatitis C avidity test for determining recent and past infections in both plasma and dried blood spots. *J Clin Virol* 2013; 57(1):29-35.
36. Vanhommerig JW, van de Laar TJ, Koot M, van Rooijen MS, Schinkel J, Speksnijder AG, et al. Evaluation of a hepatitis C virus (HCV) antigen assay for routine HCV screening among men who have sex with men infected with HIV. *J Virol Methods* 2015; 213:147-150.
37. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Case definitions for acute hepatitis C virus infection: a systematic review. *J Hepatol* 2012; 57(6):1349-1360.
38. Thomson EC, Nastouli E, Main J, Karayiannis P, Eliahoo J, Muir D, et al. Delayed anti-HCV antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. *Aids* 2009; 23(1):89-93.
39. Vanhommerig JW, Thomas XV, van der Meer JT, Geskus RB, Bruisten SM, Molenkamp R, et al. Hepatitis C virus (HCV) antibody dynamics following acute HCV infection and reinfection among HIV-infected men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2014; 59(12):1678-1685.
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 medicine* 2011; 12(8):487-493.

41. Beinhardt S, Payer BA, Datz C, Strasser M, Maieron A, Dorn L, et al. A diagnostic score for the prediction of spontaneous resolution of acute hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2013; 59(5):972-977.
42. Hajarizadeh B, Grebely J, Applegate T, Matthews GV, Amin J, Petoumenos K, et al. Dynamics of HCV RNA levels during acute hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2014; 86(10):1722-1729.
43. Del Bello D, Ita Nagy F, Hand J, Khedemi R, Lecluse-Barth J, Dieterich D, et al. Direct-acting antiviral-based therapy for chronic hepatitis C virus in HIV-infected patients. *Curr Opin HIV AIDS* 2015; 10(5):337-347.
44. Naggie S, Marks K, Hughes M, Fierer DS, Kim AY, Hollabaugh K, et al. Sofosbuvir plus ribavirin without interferon for treatment of acute hepatitis C virus infection in HIV-1 infected individuals (SWIFT-C). In: *66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases*. Boston, USA; 2015. pp. Abstract 1094.
45. Martinello M, Gane E, Hellard M, Sasadeusz J, Shaw D, Petoumenos K, et al. Sofosbuvir and Ribavirin for Six Weeks Is Not Effective Among People with Acute and Recently Acquired HCV Infection: The DARE-C II Study. In: *66th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases*. Boston, USA; 2015. pp. Abstract 1083.
46. Rockstroh J, Bhagani S, Hyland R, Yun C, Zhang W, Brainard D, et al. Ledipasvir/Sofosbuvir for 6 Weeks in HIV-Infected Patients With Acute HCV Infection. . In: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections* Boston, USA; 2016. pp. Abstract 154LB.
47. El Sayed A, Barbati ZR, Turner SS, Foster AL, Morey T, Dieterich DT, et al. Sofosbuvir in the treatment of early HCV infection in HIV-infected men. *HIV Clin Trials* 2017:1-7.
48. Hagan H, Jordan AE, Neurer J, Cleland CM. Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection in HIV-positive men who have sex with men. *AIDS* 2015; 29(17):2335-2345.
49. Sacks-Davis R, Grebely J, Dore GJ, Osburn W, Cox AL, Rice TM, et al. Hepatitis C Virus Reinfection and Spontaneous Clearance of Reinfection--the InC3 Study. *J Infect Dis* 2015; 212(9):1407-1419.
50. Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. Risk of Late Relapse or Reinfection With Hepatitis C Virus After Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016; 62(6):683-694.
51. Martin NK, Vickerman P, Dore GJ, Grebely J, Miners A, Cairns J, et al. Prioritization of HCV treatment in the direct-acting antiviral era: An economic evaluation. *J Hepatol* 2016; 65(1):17-25.
52. Ingiliz P, Martin T, Rodger A, Stellbrink H, Mauss S, Boesecke C, et al. Hepatitis C reinfection incidence and outcomes among HIV-positive MSM in Western Europe. In: *EASL International Liver Congress*. Barcelona; 2016. pp. Abstract PS006.
53. Pineda JA, Nunez-Torres R, Tellez F, Mancebo M, Garcia F, Merchante N, et al. Hepatitis C virus reinfection after sustained virological response in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *J Infect* 2015; 71(5):571-577.

54. 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. *Journal of viral hepatitis* 2008; 15(6):427-433.
55. 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-coinfected patients with cirrhosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51(4):445-449.
56. 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.
57. 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(5):765-773.
58. 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-coinfected patients and correlation with noninvasive serum markers. *Journal of viral hepatitis* 2010; 17(4):280-286.
59. 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-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41(2):175-179.
60. Poizot-Martin I, Naqvi A, Obry-Roguet V, Valantin MA, Cuzin L, Billaud E, et al. Potential for Drug-Drug Interactions between Antiretrovirals and HCV Direct Acting Antivirals in a Large Cohort of HIV/HCV Coinfected Patients. *PLoS One* 2015; 10(10):e0141164.
61. Cohort ACH. Regression of liver stiffness after sustained hepatitis C virus (HCV) virological responses among HIV/HCV-coinfected patients. *AIDS* 2015; 29(14):1821-1830.
62. Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. *J Hepatol* 2014; 61(1 Suppl):S69-78.
63. Simmons B, Saleem J, Heath K, Cooke GS, Hill A. Long-Term Treatment Outcomes of Patients Infected With Hepatitis C Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of the Survival Benefit of Achieving a Sustained Virological Response. *Clin Infect Dis* 2015; 61(5):730-740.
64. Carrieri P, Protopopescu C, Sogni P, et al. Protective effect of coffee intake on mortality of French HIV/HCV-infected patients. In: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*. Boston; 2016.
65. Younossi ZM, Stepanova M, Sulkowski M, Foster GR, Reau N, Mangia A, et al. Ribavirin-Free Regimen With Sofosbuvir and Velpatasvir Is Associated With High Efficacy and Improvement of Patient-Reported Outcomes in Patients With Genotypes 2 and 3 Chronic Hepatitis C: Results From Astral-2 and -3 Clinical Trials. *Clin Infect Dis* 2016.
66. Younossi ZM, Stepanova M, Pol S, Bronowicki JP, Carrieri MP, Bourliere M. The impact of ledipasvir/sofosbuvir on patient-reported outcomes in cirrhotic patients with chronic hepatitis C: the

- SIRIUS study. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2016; 36(1):42-48.
67. Younossi Z, Brown A, Buti M, Fagioli S, Mauss S, Rosenberg W, et al. Impact of eradicating hepatitis C virus on the work productivity of chronic hepatitis C (CH-C) patients: an economic model from five European countries. *Journal of viral hepatitis* 2016; 23(3):217-226.
68. Michel L, Lions C, Winnock M, Lang JP, Loko MA, Rosenthal E, et al. Psychiatric and substance use disorders in HIV/hepatitis C virus (HCV)-coinfected patients: does HCV clearance matter? [Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les Hépatites Virales (ANRS) HEPAVIH CO13 cohort]. *HIV medicine* 2016.
69. Michel L, Villes V, Dabis F, Spire B, Winnock M, Loko MA, et al. Role of treatment for depressive symptoms in relieving the impact of fatigue in HIV-HCV co-infected patients: ANRS Co13 Hepavih, France, 2006-2008. *Journal of viral hepatitis* 2010; 17(9):650-660.
70. Marcellin F, Protopopescu C, Poizot-Martin I, Mialhes P, Esterle L, Wittkop L, et al. Fatigue in the long term after HCV treatment in HIV-HCV-coinfected patients: functional limitations persist despite viral clearance in patients exposed to peg-interferon/ribavirin-containing regimens (ANRS CO13-HEPAVIAH cohort). *European journal of gastroenterology & hepatology* 2016.
71. Lima VD, Rozada I, Grebely J, Hull M, Lourenco L, Nosyk B, et al. Are Interferon-Free Direct-Acting Antivirals for the Treatment of HCV Enough to Control the Epidemic among People Who Inject Drugs? *PLoS One* 2015; 10(12):e0143836.
72. Martin NK, Vickerman P, Grebely J, Hellard M, Hutchinson SJ, Lima VD, et al. Hepatitis C virus treatment for prevention among people who inject drugs: Modeling treatment scale-up in the age of direct-acting antivirals. *Hepatology* 2013; 58(5):1598-1609.
73. Cousien A, Tran VC, Deuffic-Burban S, Jauffret-Roustide M, Dhersin JS, Yazdanpanah Y. Hepatitis C treatment as prevention of viral transmission and liver-related morbidity in persons who inject drugs. *Hepatology* 2016; 63(4):1090-1101.
74. Saab S, Virabhak S, Parise H, Johnson S, Wang A, Misurski D, et al. Cost-Effectiveness of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Treatments in Patients Coinfected with Human Immunodeficiency Virus in the United States. *Advances in therapy* 2016; 33(8):1316-1330.
75. Linas BP, Barter DM, Leff JA, DiLorenzo M, Schackman BR, Horsburgh CR, et al. The cost-effectiveness of improved hepatitis C virus therapies in HIV/hepatitis C virus coinfecting patients. *AIDS* 2014; 28(3):365-376.
76. McEwan P, Ward T, Webster S, Kalsekar A, Brenner M, Yuan Y. Modeling The Cost-Effectiveness of The All Oral, Direct-Acting Antiviral Regimen Daclatasvir Plus Sofosbuvir In Patients Co-Infected With Hepatitis C Virus (Hcv) And Hiv. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2015; 18(7):A628.
77. Leleu H, Blachier M, Rosa I. Cost-effectiveness of sofosbuvir in the treatment of patients with hepatitis C. *Journal of viral hepatitis* 2015; 22(4):376-383.

78. Deuffic-Burban S, Obach D, Canva V, Pol S, Roudot-Thoraval F, Dhumeaux D, et al. Cost-effectiveness and budget impact of interferon-free direct-acting antiviral-based regimens for hepatitis C treatment: the French case. *Journal of viral hepatitis* 2016.
79. Collins JM, Raphael KL, Terry C, Cartwright EJ, Pillai A, Anania FA, et al. Hepatitis B Virus Reactivation During Successful Treatment of Hepatitis C Virus With Sofosbuvir and Simeprevir. *Clin Infect Dis* 2015; 61(8):1304-1306.
80. Wang C, Ji D, Chen J, Shao Q, Li B, Liu J, et al. Hepatitis due to Reactivation of Hepatitis B Virus in Endemic Areas Among Patients With Hepatitis C Treated With Direct-acting Antiviral Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15(1):132-136.
81. Hayashi K, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Nishimura D, et al. A case of acute hepatitis B in a chronic hepatitis C patient after daclatasvir and asunaprevir combination therapy: hepatitis B virus reactivation or acute self-limited hepatitis? *Clin J Gastroenterol* 2016; 9(4):252-256.
82. De Monte A, Courjon J, Anty R, Cua E, Naqvi A, Mondain V, et al. Direct-acting antiviral treatment in adults infected with hepatitis C virus: Reactivation of hepatitis B virus coinfection as a further challenge. *J Clin Virol* 2016; 78:27-30.
83. Carrier P, Jaccard A, Jacques J, Tabouret T, Debette-Gratien M, Abraham J, et al. HCV-associated B-cell non-Hodgkin lymphomas and new direct antiviral agents. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2015; 35(10):2222-2227.
84. Michot JM, Canioni D, Driss H, Alric L, Cacoub P, Suarez F, et al. Antiviral therapy is associated with a better survival in patients with hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas, ANRS HC-13 lympho-C study. *American journal of hematology* 2015; 90(3):197-203.
85. Sene D, Limal N, Cacoub P. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review. *Metabolic brain disease* 2004; 19(3-4):357-381.
86. Dammacco F, Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. *The New England journal of medicine* 2013; 369(11):1035-1045.
87. Giannelli F, Moscarella S, Giannini C, Caini P, Monti M, Gragnani L, et al. Effect of antiviral treatment in patients with chronic HCV infection and t(14;18) translocation. *Blood* 2003; 102(4):1196-1201.
88. Casato M, Mecucci C, Agnello V, Fiorilli M, Knight GB, Matteucci C, et al. Regression of lymphoproliferative disorder after treatment for hepatitis C virus infection in a patient with partial trisomy 3, Bcl-2 overexpression, and type II cryoglobulinemia. *Blood* 2002; 99(6):2259-2261.
89. Cacoub P, Gragnani L, Comarmond C, Zignego AL. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2014; 46 Suppl 5:S165-173.
90. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *The New England journal of medicine* 2015; 373(8):714-725.

91. Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *The New England journal of medicine* 2015; 373(8):705-713.
92. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *The lancet HIV* 2015; 2(8):e319-327.
93. Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, Trinh R, Lalezari J, Wang C, et al. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial. *Jama* 2015; 313(12):1223-1231.
94. Andreoni M, Teti E, Antinori A, Milazzo L, Sollima S, Rizzardini G, et al. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir Combination Treatment in Patients With HIV/HCV Coinfection: Results of an Italian Compassionate Use Program. *Clin Infect Dis* 2017.
95. Arias A, Aguilera A, Soriano V, Benitez-Gutierrez L, Lledo G, Navarro D, et al. Rate and predictors of treatment failure to all-oral HCV regimens outside clinical trials. *Antiviral therapy* 2016.
96. Jimenez-Perez M, Gonzalez-Grande R, Espana Contreras P, Pinazo Martinez I, de la Cruz Lombardo J, Olmedo Martin R. Treatment of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals: The role of resistance. *World journal of gastroenterology* 2016; 22(29):6573-6581.
97. 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(22).
98. Mary-Krause M, Grabar S, Lievre L, Abgrall S, Billaud E, Boue F, et al. Cohort Profile: French hospital database on HIV (FHDH-ANRS CO4). *International journal of epidemiology* 2014; 43(5):1425-1436.
99. Piroth L, Biquet 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.
100. 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(3):426-436.
101. Piroth L, Pol S, Mialhes P, Lacombe K, Lopes A, Fillion A, et al. Therapeutic management and evolution of chronic hepatitis B: does HIV still have an impact? The EPIB 2012 study. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2015; 35(8):1950-1958.
102. 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(3):419-427.
103. Piroth L, Pol S, Lacombe K, Mialhes 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(6):1006-1012.

104. Kamili S, Sozzi V, Thompson G, Campbell K, Walker CM, Locarnini S, et al. Efficacy of hepatitis B vaccine against antiviral drug-resistant hepatitis B virus mutants in the chimpanzee model. *Hepatology* 2009; 49(5):1483-1491.
105. Lacombe K, Boyd A, Lavocat F, Pichoud C, Gozlan J, Mialhes P, et al. High incidence of treatment-induced and vaccine-escape hepatitis B virus mutants among HIV-hepatitis B infected patients. *Hepatology* 2013.
106. Boyd A, Lacombe K, Mialhes 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. *Journal of viral hepatitis* 2010; 17(1):65-76.
107. Joshi D, O'Grady J, Dieterich D, Gazzard B, Agarwal K. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *Lancet* 2011; 377(9772):1198-1209.
108. 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(1):249-257.
109. 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(5):890-897.
110. 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. *Antiviral therapy* 2010; 15(6):881-886.
111. 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(6):1934-1941.
112. 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(6):857-865.
113. Chauvel O, Lacombe K, Bonnard P, Lascoux-Combe C, Molina JM, Mialhes P, et al. Risk factors for acute liver enzyme abnormalities in HIV-hepatitis B virus-coinfected patients on antiretroviral therapy. *Antiviral therapy* 2007; 12(7):1115-1126.
114. 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(10):1323-1331.
115. Boyd A, Gozlan J, Mialhes P, Lascoux-Combe C, Cam MS, Rougier H, et al. Rates and determinants of hepatitis B 'e' antigen and hepatitis B surface antigen seroclearance during long-term follow-up of patients coinfecting with HIV and hepatitis B virus. *AIDS* 2015; 29(15):1963-1973.
116. Maimone S, Caccamo G, Squadrito G, Alibrandi A, Saffioti F, Spinella R, et al. A Combination of Different Diagnostic Tools Allows Identification of Inactive Hepatitis B Virus Carriers at a Single Time Point Evaluation. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2016.

117. Cornberg M, Wong VW, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HL, Chan HL. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *J Hepatol* 2016.
118. EASL. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56(4):908-943.
119. Bottero J, Lacombe K, Guechot J, Serfaty L, Mialhes P, Bonnard P, et al. Performance of 11 biomarkers for liver fibrosis assessment in HIV/HBV co-infected patients. *J Hepatol* 2009; 50(6):1074-1083.
120. Mialhes 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. *Journal of viral hepatitis* 2011; 18(1):61-69.
121. Piroth L, Launay O, Michel ML, Bourredjem A, Mialhes P, Ajana F, et al. Vaccination Against Hepatitis B Virus (HBV) in HIV-1-Infected Patients With Isolated Anti-HBV Core Antibody: The ANRS HB EP03 CISOVAC Prospective Study. *J Infect Dis* 2016; 213(11):1735-1742.
122. Mialhes P, Maynard-Muet M, Lebosse F, Carrat F, Bouix C, Lascoux-Combe C, et al. Role of a 48-week pegylated interferon therapy in hepatitis B e antigen positive HIV-co-infected patients on cART including tenofovir: EMVIPEG study. *J Hepatol* 2014; 61(4):761-769.
123. Boyd A, Piroth L, Maylin S, Maynard-Muet M, Lebosse F, Bouix C, et al. Intensification with pegylated interferon during treatment with tenofovir in HIV-hepatitis B virus co-infected patients. *Journal of viral hepatitis* 2016.
124. Domaoal 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(9):5452-5459.
125. 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. *The New England journal of medicine* 2007; 356(25):2614-2621.
126. 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(3):548-555.
127. Kosi L, Reiberger T, Payer BA, Grabmeier-Pfistershammer K, Strassl R, Rieger A, et al. Five-year on-treatment efficacy of lamivudine-, tenofovir- and tenofovir + emtricitabine-based HAART in HBV-HIV-coinfected patients. *Journal of viral hepatitis* 2012; 19(11):801-810.
128. Mallet VO, Dhalluin-Venier V, Verkarre V, Correas JM, Chaix ML, Viard JP, et al. Reversibility of cirrhosis in HIV/HBV coinfection. *Antiviral therapy* 2007; 12(2):279-283.
129. Gallant J, Brunetta J, Crofoot G, Benson P, Mills A, Brinson C, et al. Efficacy and Safety of Switching to a Single-Tablet Regimen of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) in HIV-1/Hepatitis B Coinfected Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016.

130. Maylin S, Boyd A, Lavocat F, Gozlan J, Lascoux-Combe C, Miaillhes 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(8):939-949.
131. 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 coinfecting with HBV and HIV. *J Infect Dis* 2012; 206(6):974-980.
132. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011; 378(9785):73-85.
133. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *Journal of viral hepatitis* 2010; 17(11):749-756.
134. 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. *Journal of viral hepatitis* 2008; 15(3):165-172.
135. 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(9):1221-1229.
136. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Cakaloglu Y, Degertekin H, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *The New England journal of medicine* 2011; 364(4):322-331.
137. Martin-Carbonero L, Teixeira T, Poveda E, Plaza Z, Vispo E, Gonzalez-Lahoz J, et al. Clinical and virological outcomes in HIV-infected patients with chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analogues. *Aids* 2011; 25(1):73-79.
138. Urban S, Bartenschlager R, Kubitz R, Zoulim F. Strategies to inhibit entry of HBV and HDV into hepatocytes. *Gastroenterology* 2014; 147(1):48-64.
139. Younossi ZM, Stepanova M, Sulkowski M, Naggie S, Puoti M, Orkin C, et al. Sofosbuvir and Ribavirin for Treatment of Chronic Hepatitis C in Patients Coinfected With Hepatitis C Virus and HIV: The Impact on Patient-Reported Outcomes. *J Infect Dis* 2015; 212(3):367-377.
140. Larrey D, Salse A, Ribard D, Boutet O, Hyrailles-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(9):781-785.
141. 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-coinfecting patients: role of comorbidities and physicians' perceptions. *HIV medicine* 2013.
142. 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(15):1979-1991.
143. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *Jama* 2012; 308(24):2584-2593.

144. Gelu-Simeon M, Sobesky R, Haim-Boukobza S, Ostos M, Teicher E, Fontaine H, et al. Do the epidemiology, physiological mechanisms and characteristics of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients justify specific screening policies? *AIDS* 2014; 28(10):1379-1391.
145. Pineda JA, Romero-Gomez M, Diaz-Garcia F, Giron-Gonzalez JA, Montero JL, Torre-Cisneros J, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41(4):779-789.
146. Pineda JA, Aguilar-Guisado M, Rivero A, Giron-Gonzalez JA, Ruiz-Morales J, Merino D, et al. Natural history of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2009; 49(8):1274-1282.
147. 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(4):736-745.
148. 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.
149. 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(6):1987-1997.
150. Gelu-Simeon M, Bayan T, Ostos M, Boufassa F, Teicher E, Steyaert JM, et al. MELD Score Kinetics in Decompensated HIV+/HCV+ Patients: A Useful Prognostic Tool (ANRS HC EP 25 PRETHEVIC Cohort Study). *Medicine* 2015; 94(30):e1239.
151. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, Jr., et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease. *Gastroenterology* 2015; 149(3):649-659.
152. Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Infectious diseases* 2016; 16(6):685-697.
153. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology* 2016; 63(5):1493-1505.
154. Foster GR, Irving WL, Cheung MC, Walker AJ, Hudson BE, Verma S, et al. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2016; 64(6):1224-1231.
155. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis. *The New England journal of medicine* 2015; 373(27):2618-2628.

156. Francoz C, Belghiti J, Castaing D, Chazouilleres O, Duclos-Vallee JC, Duvoux C, et al. Model for end-stage liver disease exceptions in the context of the French model for end-stage liver disease score-based liver allocation system. *Liver Transpl* 2011; 17(10):1137-1151.
157. Grant JL, Hawkins C, Brooks H, Palella FJ, Jr., Koppe SW, Abecassis MM, et al. Successful sofosbuvir-based therapy in HIV/hepatitis C virus coinfecting liver transplant recipients with recurrent hepatitis C virus infection. *AIDS* 2016; 30(1):93-98.
158. Coilly A, Fougerou-Leurent C, de Ledinghen V, Housset-Debry P, Duvoux C, Di Martino V, et al. Multicentre experience using daclatasvir and sofosbuvir to treat hepatitis C recurrence - The ANRS CUPILT study. *J Hepatol* 2016.
159. Pungpapong S, Aql B, Leise M, Werner KT, Murphy JL, Henry TM, et al. Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplant. *Hepatology* 2015; 61(6):1880-1886.
160. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown R, Jr., et al. An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *The New England journal of medicine* 2014; 371(25):2375-2382.
161. Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, Strazzabosco M, Rockenschaub SR, Martini S, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol* 2016; 65(3):524-531.
162. Liechti M. Novel psychoactive substances (designer drugs): overview and pharmacology of modulators of monoamine signaling. *Swiss medical weekly* 2015; 145:w14043.
163. Karila L, Petit A, Cottencin O, Coscas S, Reynaud M. [Synthetic drugs: the new low-cost landscape of drugs]. *La Revue du praticien* 2012; 62(5):664-666.
164. Capriola M. Synthetic cathinone abuse. *Clinical pharmacology : advances and applications* 2013; 5:109-115.
165. Miliano C, Serpelloni G, Rimondo C, Mereu M, Marti M, De Luca MA. Neuropharmacology of New Psychoactive Substances (NPS): Focus on the Rewarding and Reinforcing Properties of Cannabimimetics and Amphetamine-Like Stimulants. *Frontiers in neuroscience* 2016; 10:153.
166. Boesecke C, Grint D, Soriano V, Lundgren JD, d'Arminio Monforte A, Mitsura VM, et al. Hepatitis C seroconversions in HIV infection across Europe: which regions and patient groups are affected? *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2015; 35(11):2384-2391.
167. Cacoub P, Dabis F, Costagliola D, Almeida K, Lert F, Piroth L, et al. Burden of HIV and hepatitis C co-infection: the changing epidemiology of hepatitis C in HIV-infected patients in France. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2015; 35(1):65-70.
168. Chan DP, Sun HY, Wong HT, Lee SS, Hung CC. Sexually acquired hepatitis C virus infection: a review. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2016; 49:47-58.

169. Desnoyer A, Pospai D, Le MP, Gervais A, Heurgue-Berlot A, Laradi A, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of a full dose sofosbuvir-based regimen given daily in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2016; 65(1):40-47.
170. 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(12):683-690.
171. 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-coinfected patients, and factors associated with HAV and HBV vaccination. *Vaccine* 2011; 29(47):8656-8660.
172. Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *The New England journal of medicine* 2012; 367(13):1237-1244.
173. 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(6):1074-1078.
174. Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, Tedder RS, Ijaz S. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *The New England journal of medicine* 2009; 361(10):1025-1027.
175. 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. In: *20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Atlanta, USA; 2013.
176. 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(3):502-506.
177. 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. *Journal of viral hepatitis* 2010; 17(8):598-599.
178. Keane F, Gompels M, Bendall R, Drayton R, Jennings L, Black J, et al. Hepatitis E virus coinfection in patients with HIV infection. *HIV medicine* 2012; 13(1):83-88.
179. Mansuy JM, Gallian P, Dimeglio C, Saune K, Arnaud C, Pelletier B, et al. A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors. *Hepatology* 2016; 63(4):1145-1154.
180. 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(5):1481-1489.
181. Dao Thi VL, Debing Y, Wu X, Rice CM, Neyts J, Moradpour D, et al. Sofosbuvir Inhibits Hepatitis E Virus Replication In Vitro and Results in an Additive Effect When Combined With Ribavirin. *Gastroenterology* 2016; 150(1):82-85 e84.

## Annexe 1- Contacts associatifs

**SOS Hépatites** : 0800 004 372

**Hépatites Info Services** : 0800 845 800

**Santé Info Droits** (CISS) : 01 53 62 40 30

## Annexe 2 - Adresses utiles (usage de drogues)

**Drogues Info Service** : 0800 23 13 13 - [www.drogues-info-service.fr](http://www.drogues-info-service.fr)

**FFA** (Fédération Française d'Addictologie) : [www.addictologie.org](http://www.addictologie.org)

**OFDT** (Observatoire Français des Drogues et toxicomanies) : [www.ofdt.fr](http://www.ofdt.fr)

### Consultations spécialisées « Slam » :

- centre de santé sexuelle le 190, SSR Cognacq-Jay, Hôpitaux Beaujon, Tenon, Marmottan, clinique Montevideo
- centres associatifs le Checkpoint (Paris), le Spot (Paris et Marseille) et certains CSAPA hospitaliers ou non

## Annexe 3 - Scores

### Score de Child Pugh

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

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

### Score MELD (Model For End-Stage Liver Disease)

$= 9,57 \times \text{Ln}(\text{Créatininémie (mg/dL)}) + 3,78 \times \text{Ln}(\text{Bilirubinémie totale (mg/dL)}) + 11,2 \times \text{Ln}(\text{INR}) + 6,43$

## Annexe - Méthodologie d'élaboration des recommandations

Le groupe ayant rédigé les présentes recommandations est composé de 23 personnalités qualifiées couvrant les différents champs d'expertise identifiés comme nécessaires à l'élaboration des recommandations de prévention et prise en charge de l'infection par le VIH en France. Il s'agit de cliniciens (dont un médecin généraliste), virologues, pharmacologue, épidémiologistes et médecins de santé publique auxquels sont adjoints deux membres du milieu associatif désignés par le TRT-5. La constitution du groupe n'a connu que deux modifications depuis sa constitution en 2013, à savoir le remplacement d'un membre associatif en 2014 et la désignation en 2016 d'une spécialiste d'économie de la santé en remplacement d'un membre appelé à des fonctions incompatibles avec sa participation aux travaux du groupe (Pr François Bourdillon désormais directeur de l'agence Santé Publique France). La composition du groupe initial avait fait suite à la lettre de mission adressée le 19 novembre 2012 par Mme Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, au Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS (France REcherche Nord & sud Sida-hiv Hépatites), et au Pr Patrick Yeni, Président du Conseil national du sida et des hépatites virales (CNS).

Le choix des experts a été arrêté en novembre et décembre 2012 par les professeurs Jean-François Delfraissy, Patrick Yeni, et Philippe Morlat (désigné comme Président du groupe par les deux premiers) sur des critères de compétence et expertise professionnelle auxquels a été d'emblée associée la notion d'indépendance vis-à-vis du commanditaire de l'expertise (ministère de la santé), des organismes désignés pour la tutelle du groupe (ANRS, CNS), d'autres structures liées au commanditaire [Direction générale de la santé (DGS), Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), Agences régionales de santé (ARS)] et de l'industrie pharmaceutique. C'est principalement par l'analyse des déclarations publiques d'intérêts (DPI) [conformes à l'arrêté du 5 juillet 2012 et l'instruction du 2 août 2012] que celle-ci a été jugée initialement puis au fur et à mesure des travaux. Les DPI actualisées ont été adressées annuellement au CNS à visée d'archivage et de mise en ligne de la partie susceptible d'être rendue publique.

Dans le cadre du groupe d'experts pluridisciplinaire, l'élaboration des recommandations est réalisée de façon collégiale à partir de l'analyse critique des meilleures connaissances disponibles et de l'expérience des membres. L'expression de la pluralité des opinions est totalement respectée au cours des différents échanges.

Dans la mesure du possible, les recommandations émises sont assorties d'une gradation associant degré de force et niveau de preuve, et reposant sur les définitions suivantes :

### • Degré de force des recommandations

- A = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé.
- B = Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire.
- C = Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation.

### • Niveau de preuve : type de données utilisées dans les recommandations

- I = Au moins 1 essai clinique randomisé ; méta-analyses d'essais randomisés.
- II = Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle.
- III = Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles.

Il existe une gestion des liens d'intérêt au sein du groupe comprenant principalement le respect de l'absence de participation à des manifestations promotionnelles de médicaments et au plafonnement des rémunérations personnelles possiblement attribuées par des firmes pharmaceutiques. Au fil des travaux du groupe d'experts, le président a été conduit à demander à deux membres du groupe (une fois) et à un troisième membre (deux fois) à ne pas participer à certaines discussions, après avoir identifié un possible conflit d'intérêts au regard de la thématique à traiter. Depuis 2016, le président du groupe s'est assujéti à ne recevoir aucune rémunération personnelle émanant de l'industrie et à n'être invité à aucun congrès par une firme pharmaceutique.

Un travail préparatoire aux réunions du groupe plénier est entrepris au sein de commissions thématiques intégrant des experts additionnels au groupe d'experts mais ne participant pas à la rédaction finale des recommandations. Toutefois, la commission « Traitement antirétroviral de

l'adulte » (en charge du thème où la problématique des liens d'intérêt avec l'industrie du médicament est la plus sensible) n'est depuis 2016 composée que de membres du groupe d'experts plénier. Les DPI des participants aux commissions qui ne sont pas membres du groupe d'experts sont sollicités à visée de transparence et accessibles sur le site du CNS.

Des personnalités qualifiées peuvent être ponctuellement auditionnées par les commissions ou le groupe d'experts. Leurs DPI ne sont pas recueillies.

Mise à jour : **mai 2017** - Responsable éditorial : **Philippe Morlat** pour le groupe d'experts

Mise en page : **Conseil national du sida et des hépatites virales** - <http://cns.sante.fr>