



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SCIENCE @ DIRECT®

Médecine et maladies infectieuses 35 (2005) 109–120

**Médecine et  
maladies infectieuses**

<http://france.elsevier.com/direct/MEDMAL/>



THE EUROPEAN ASSOCIATION  
FOR THE STUDY OF THE LIVER



**anRS**

Agence nationale de recherches  
sur le sida et les hépatites virales



**AFFEE**



**Ministère des Solidarités,  
de la Santé et de la Famille**

# Première conférence européenne de consensus sur le traitement de l'hépatite chronique B et C chez des patients Co-infectés par le VIH, et le VHC ou le VHB ☆

1–2 Mars 2005, Paris

## Comité d'organisation

Présidents : **Y. Benhamou** (France), **D. Salmon-Céron** (France)

Comité d'Organisation : International : **J.M. Pawlotsky** (France), **J. Rockstroh** (Allemagne), **V. Soriano** (Espagne).  
Local : **P. Cacoub** (France), **G. Pialoux** (France).

Comité Scientifique : **M. Battegay** (Suisse), **M. Carneiro de Moura** (Portugal), **M. Colombo** (Italie), **M. Dupon** (France),  
**G. Dusheiko** (Angleterre), **R. Esteban** (Espagne), **B. Gazzard** (Angleterre), **A. Hatzakis** (Grèce), **A. Horban** (Pologne),  
**C. Katlama** (France), **J. Lange** (Hollande), **M. Manns** (Allemagne), **P. Marcellin** (France), **S. Mauss** (Allemagne),  
**M. Puoti** (Italie).

\* Auteur correspondant

Adresse e-mail : nathan\_clumeck@stpierre-bru-be (N. Clumeck).

☆ Tous les droits de reproduction, de représentation, ainsi que de traduction sur ce texte appartiennent exclusivement à la SPILF, quel que soit le support utilisé. Ainsi, tout projet de reproduction ou de diffusion de ce texte, doit préalablement faire l'objet d'une autorisation expresse de la SPILF.

## Jury

**Présidents : A. Alberti** (Italie), **N. Clumeck\*** (Belgique)

**Membres : J. Arribas** (Espagne), **S. Collins** (Angleterre), **R Thiebaut** (France), **W. Gerlich** (Allemagne), **J. Lundgren** (Danemark), **G. Palù** (Italie), **O. Weiland** (Suisse), **Y. Yazdanpanah** (France), **S. Zeuzem** (Allemagne).

## Experts

**M. Alter** (États-Unis), **JM. Pawlotsky** (France), **M Koziel** (États-Unis), **T. Poynard** (France), **M. Puotti** (Italie), **S. Pol** (France), **J. Rockstroh** (Allemagne), **A. Hatzakis** (Grèce), **X. Forns** (Espagne), **N. Afshal** (Etats-Unis), **P. Yeni** (France), **M. Nunez** (Espagne), **A. Craxi** (Italie), **D. Thomas** (États-Unis), **G. Dusheiko** (Angleterre), **V. Soriano** (Espagne), **M. Sulkowski** (États-Unis), **F. Zoulim** (France), **Y. Benhamou** (France), **R. Chung** (États-Unis), **S. Mauss** (Allemagne), **M. Buti** (Espagne), **C. Perronne** (France), **M. Guarinieri** (Italie), **G. Brook** (Angleterre), **G. Gaeta** (Italie), **JM. Miro** (Espagne), **R. Bruno** (Italie), **M. Manns** (Allemagne).

## Groupe bibliographique

**J. Rockstroh** (Allemagne), **C. Nuria** (Espagne), **L. Piroth** (France), **M. Rumi** (Italie), **M. Vogel** (Allemagne).

L'organisation de la conférence de consensus a été rendue possible grâce à l'aide apportée par les laboratoires suivants que nous tenons à remercier : Gilead Sciences, Roche, Schering-Plough, Bristol-Myers Squibb, Abbott Virology, Boehringer Ingelheim, Glaxo Smithkline, Valeant, Bayer Health Care, Idenix, Novartis, Vertex.

Conférence organisée :

- sous l'égide de l'EACS (European AIDS clinical society), l'EASL (European association for the study of the liver), la SPILF (société de pathologie infectieuse de langue française), lIAS (International AIDS society), l'EATG (European AIDS treatment group), l'ESCMID (European society of clinical microbiology and infectious diseases), l'EFIM (European federation of internal medicine) ;
- avec la participation de l'AFEF (Association française pour l'étude du foie), et de la SNFMI (société nationale française de médecine interne) ;
- soutenue par l'ANRS (agence nationale de recherche pour le sida) et le Ministère des solidarités de la santé et de la famille.

## Contexte

Malgré de récentes avancées dans la prise en charge des patients co-infectés par le VIH et les virus des hépatites, aucun consensus n'a encore été clairement établi entre hépatologues, infectiologues et virologues sur la prise en charge et le traitement de ces co-infections. Ceci a motivé l'organisation d'une première conférence européenne de consensus avec l'objectif de faire le point sur les connaissances actuelles concernant le traitement des hépatites B et C chroniques chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC ou le VHB, et de proposer des recommandations consensuelles pour la prise en charge de ces patients.

Un comité d'organisation a rédigé les questions devant être traitées lors de la conférence, et après deux jours de présentations et de discussions, un Jury indépendant a évalué les

données disponibles et a préparé ce texte court afin de répondre aux huit questions suivantes :

- pourquoi traiter les hépatites virales chez les patients co-infectés par le VIH à l'ère des traitements anti-rétroviraux hautement actifs ?
- Comment faire le diagnostic et évaluer la gravité de la maladie hépatique C et B chez les patients co-infectés par le VIH ?
- Quelles sont les options thérapeutiques actuelles ?
- Quels patients doivent être traités et quand débuter le traitement ?
- Comment traiter les patients co-infectés (algorithmes de traitement) ?
- Comment surveiller les malades traités pour une hépatite C ou B ?
- Comment prendre en charge les maladies hépatiques en phase terminale ?
- Quels sont les domaines les plus importants pour la recherche future ?

Ce processus a suivi la procédure utilisée par le *National Institute of Health*. Cette version courte du consensus résume les conclusions et recommandations majeures de la conférence. Une version plus détaillée de ces recommandations contenant des informations supplémentaires sera publiée ultérieurement et commenterà les recommandations de ce texte. Les rapports des experts seront également publiés dans un supplément du *Journal of Hepatology*.

Chaque recommandation a été hiérarchisée en fonction de la qualité méthodologique des travaux qui ont servi à la générer et du niveau de preuve de ces travaux, en utilisant une échelle basée sur le système de l'IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) (Tableau 1).

Tableau 1  
Échelle de recommandations

Catégorie	Force de la recommandation
A	À la fois de fortes preuves d'efficacité et bénéfices cliniques reconnus pour cette recommandation
B	Preuves modérées ou fortes d'efficacité – mais bénéfices cliniques limités pour cette recommandation
C	Preuves insuffisantes d'efficacité pour cette recommandation ou contre-indication. Ou bien preuves d'efficacité ne contrebalancent pas les effets indésirables (e.g. toxicité, interactions), ou le coût du traitement
D	Preuves modérées de manque d'efficacité ou d'effets indésirables allant contre cette recommandation
E	Preuves nettes de manque d'efficacité ou d'effets indésirables allant contre cette recommandation
	Niveau de preuve
I	Données provenant d'au moins un essai clinique contrôlé et randomisé, correctement mis en oeuvre
II	Données provenant d'au moins un essai clinique contrôlé, correctement mis en oeuvre mais sans randomisation, d'études de cohorte ou d'études cas-témoins (de préférence multicentriques), ou d'études sur des séries multiples dans le temps, ou de résultats significatifs provenant d'essais non contrôlés
III	Données provenant d'opinions d'experts respectés, basées sur l'expérience clinique, d'études descriptives ou de rapports de comités d'experts

## 1. Introduction

On estime qu'au niveau mondial, 370 à 400 millions de personnes sont porteuses chroniques du virus de l'hépatite B (VHB) et qu'il existe plus de 180 millions de porteurs chroniques du virus de l'hépatite C (VHC). En raison de modes communs de transmission du VHC, du VHB et du VIH, la prévalence des co-infections est élevée. Ainsi, plusieurs millions de personnes sont co-infectées par le VHC et VIH, et par le VHB et VIH. En Europe ; on estime que 40 % des patients infectés par le VIH sont co-infectés par le VHC et que 8 % d'entre eux sont porteurs de l'antigène *HBs* (*Ag HBs*). La prévalence des co-infections C et B est conditionnée par l'origine géographique et ethnique.

Les relations sexuelles et/ou l'utilisation de drogues par voie injectable sont les modes de transmission les plus communs. La prévalence de la co-infection par le VHB est plus élevée chez les homosexuels que chez les utilisateurs de drogues par voie injectable et les personnes contaminées par voie hétérosexuelle. Les modes de transmission les plus courants pour le VHC et le VHB sont la voie parentérale, sexuelle et verticale de la mère à l'enfant avec un risque pour le VHB > VIH > VHC. Bien que le VHC ne soit transmis sexuellement que dans moins de 1 % des cas parmi les couples monogames, de plus en plus de cas de transmission sexuelle sont rapportés parmi les homosexuels. Le sang peut contenir jusqu'à  $10^8\text{--}10^9$  CID50 (doses infectantes 50 % pour le chimpanzé) /ml de VHB, alors que pour le VHC il atteint seulement  $10^6$  CID50/ml. Le VHB comme le VHC peuvent survivre à la dessiccation contrairement au VIH, –

le VHB est encore infectieux après sept jours de dessiccation, alors que le VHC ne reste infectieux que pendant quelques heures.

Tous les patients porteurs de l'antigène de surface de l'hépatite B (*Ag HBs*) et de l'ARN du VHC sont potentiellement contagieux.

L'infection par le VHC ou le VHB et les lésions hépatiques qui en découlent sont une cause importante de mortalité et de morbidité parmi les patients infectés par le VIH.

Chez les patients infectés par le VHB, la co-infection par le VIH s'accompagne d'un risque accru de passage à la chronicité, d'une moindre fréquence de séroconversion anti-HBe et anti-HBs, et d'une réPLICATION virale accrue, du fait de l'altération des réponses immunitaires cellulaires et humorales innées et adaptives. De même chez les patients infectés par le VHC, la co-infection par le VIH accélère la progression de la maladie hépatique associée au VHC, tout particulièrement chez les patients les plus immunodéprimés. En conséquence, la vitesse de progression de la fibrose est plus rapide en cas de co-infection VHB/VIH et VHC/VIH et la fréquence des cirrhoses, des décompensations hépatiques, des carcinomes hépatocellulaires (CHC) et de la mortalité liée au foie est accrue. Par conséquent, le jury recommande d'éviter qu'un déficit immunitaire sévère (défini comme un taux de CD4 < 200/mm<sup>3</sup>) ne s'installe chez les patients co-infectés par le VHB ou par le VHC (BII).

Il n'est pas prouvé que le VHB affecte la progression de l'infection par le VIH. Il n'est pas prouvé non plus que le VHB altère la réponse au traitement antirétroviral. Cependant, l'initiation d'un traitement anti-rétroviral peut être associé à un risque accru d'élévation brutale des transaminases. Ceci peut être le reflet d'une restauration immunitaire contre le VHB et/ou d'une toxicité médicamenteuse.

De même, le VHC n'a que peu ou pas d'effet sur la réponse au traitement anti-rétroviral ou sur la progression clinique immunologique, virologique de l'infection par le VIH.

À présent en Europe, seule une minorité de patients co-infectés VHC/VIH et VHB/VIH est traitée pour l'hépatite. Des efforts doivent être engagés, par une approche et des infrastructures multidisciplinaires, pour accroître l'accès et la disponibilité des traitements, en particulier parmi les groupes les plus vulnérables (migrants, toxicomanes, prisonniers, patients souffrant de maladies psychiatriques et patients alcooliques).

## 2. Recommandations générales

### 2.1. Consommation d'alcool

La consommation d'alcool régulière est associée à une augmentation de la réPLICATION virale C. Elle accélère la fibrogenèse et conduit au développement plus rapide d'une cirrhose au cours des hépatites B et C. L'efficacité du traitement anti-viral, et son observance sont réduites chez les personnes ayant une consommation excessive d'alcool (en particulier si la consommation est > 50 g/jour). L'apport d'une aide psychologique, sociale et médicale est recommandé pour les

patients ayant une consommation excessive d'alcool afin de les aider à limiter et même à arrêter leur consommation (AII).

## 2.2. Toxicomanie

La toxicomanie active ne devrait pas être un critère absolu d'exclusion du traitement puisque le bénéfice des traitements anti-VHB et anti-VHC ne sont pas compromis lorsque les usagers de drogues actifs le suivent correctement. Les patients relevant d'une indication thérapeutique pour leur hépatite doivent se voir proposer un accès à un traitement de substitution, et aux programmes d'aide au sevrage des héroïnomanes, lorsqu'ils sont disponibles. Si le patient n'est pas prêt à arrêter sa consommation, une évaluation au cas par cas doit permettre d'évaluer s'il est possible de mettre en route un traitement anti-VHB ou anti-VHC (AIII).

Le traitement de substitution devrait être considéré comme une étape vers le sevrage. L'aide apportée, par les programmes d'échanges de seringues et d'aiguilles par exemple, permet de réduire le risque de transmission, y compris de transmission virale parentérale (AIII).

## 2.3. Transmission sexuelle

Le VHB et le VIH étant transmis par voie sexuelle, de même que le VHC de façon plus occasionnelle, l'utilisation de préservatifs est recommandée (AII).

## 2.4. Vaccination

Les patients infectés par le VIH devraient bénéficier d'un dépistage des hépatites A et B. Les patients non immunisés contre le VHA et/ou le VHB (absence d'anticorps anti-HBs) doivent être vaccinés, quel que soit leur taux de CD4. (AII)

La réponse au vaccin dépend du taux de CD4 lors de la vaccination, et peut être réduite chez les patients ayant un taux de CD4 < 500/mm<sup>3</sup>. Chez tous les patients vaccinés, le titre des anticorps anti-HBs doit être contrôlé quatre semaines après la vaccination contre le VHB. Lorsque la réponse est insuffisante (anti-HBs < 10 IU/l), une re-vaccination est à envisager (BIII). Pour les patients ayant une indication à initier un traitement anti-rétroviral, la vaccination doit être différée jusqu'à ce qu'une restauration immunitaire cliniquement significative ait été obtenue (AII). Les marqueurs sériques du VHB doivent être évalués annuellement chez les personnes n'ayant pas acquis d'anticorps anti-HBs après vaccination et chez celles qui restent à risque d'infection par le VHB (AgHBs et anticorps anti-HBc) (AII).

La présence isolée d'anticorps anti-HBc peut témoigner d'une infection VHB guérie avec perte des anticorps anti-HBs. Dans ce cas, une dose de vaccin anti-VHB est susceptible d'induire une réponse immunitaire. Certains experts estiment que la vaccination anti-VHB est recommandée pour les patients infectés par le VIH ayant un anti-HBc isolé. (CIII) En l'absence de réponse anti-HBs, la recherche de l'ADN du VHB peut permettre de dépister une infection VHB occulte (voir plus bas) (CIII).

## 2.5. Dépistage des complications tardives de l'hépatite B ou C

Le dépistage de varices œsophagiennes doit être réalisé par endoscopie œsogastrique tous les un à deux ans chez les patients atteints de cirrhose (AI).

Les patients présentant une hépatopathie B ou C sévère (fibrose/cirrhose avec score Métavir F3 ou F4) sont à risque élevé de développer un carcinome hépatocellulaire (CHC), et une surveillance par échographie et alpha-fœtoprotéine sérique (AFP) est recommandée tous les six mois (AII). Du fait d'un risque possiblement majoré de CHC chez les patients co-infectés, un suivi plus rapproché peut être envisagé (BII).

En cas de cirrhose décompensée, l'ajustement des posologies d'antirétroviraux métabolisés par le foie peut être nécessaire (BII). Lorsque cela est possible, les dosages pharmacologiques et l'adaptation des posologies de médicaments peuvent être utiles.

## 3. Co-infection VIH/VHC

### 3.1. Diagnostic de l'infection par le VHC

Tous les patients infectés par le VIH doivent être dépistés pour le VHC. Le dépistage du VHC doit être effectué en utilisant un test de troisième génération (AII).

Un résultat positif doit être suivi par une recherche de l'ARN du VHC (AII). La détection de l'ARN du VHC confirme l'existence d'une hépatite C chronique.

L'absence d'anticorps anti-VHC exclue le diagnostic d'infection par le VHC – sauf si le patient est porteur d'une hépatite C aiguë (fenêtre diagnostic) ou s'il présente un déficit immunitaire sévère, auquel cas il peut être nécessaire de rechercher l'ARN du VHC afin de diagnostiquer l'infection (AIII).

### 3.2. Conseils aux patients

#### 3.2.1. Conduite du traitement antirétroviral

L'utilisation de névirapine s'accompagne d'un risque d'hépatotoxicité, qui se manifeste par une augmentation des alanines aminotransférases (ALAT). Cette toxicité survient plus fréquemment chez la femme, en début de traitement et si le taux de CD4 est élevé (voir les RCP de la névirapine). La plupart des manifestations sont infra cliniques et régressent en général spontanément. La névirapine doit de ce fait être utilisée avec prudence chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC (AII).

La mise en route d'une trithérapie antirétrovirale chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC doit se faire selon les recommandations actuelles d'utilisation des antirétroviraux pour les patients mono infectés par le VIH (BII). Cependant, pour les patients ayant taux de CD4 juste au-dessus du seuil recommandé pour débuter un traitement antirétroviral, ce dernier doit être envisagé avant d'initier un traitement contre le VHC en raison du risque de baisse des CD4 sous Interféron (IFN) (BIII).

### 3.2.2. Ponction–biopsie hépatique et autres tests d'évaluation de la fibrose

La ponction biopsie du foie (PBH) renseigne sur les lésions histologiques, sur l'étendue de l'inflammation (grade), de la fibrose (stade) et également sur les lésions liées à d'autres causes. La décision de pratiquer une PBH doit être individualisée puisque, selon les cas, les informations apportées sur le grade et le stade influenceront la décision thérapeutique (AIII). La réalisation d'une PBH est particulièrement importante pour les patients ayant le moins de chance d'avoir une réponse virologique prolongée (RVP), en particulier les patients infectés par un génotype-1 ; lorsque le rapport bénéfice/risque du traitement est incertain, par exemple, en cas de risque élevé d'effets secondaires ; et quand la motivation des patients pour le traitement est faible.

Plusieurs méthodes non invasives permettant de mesurer l'inflammation et la fibrose sont en cours d'évaluation (par exemple, les marqueurs sérologiques de fibrose et l'élastométrie des tissus) mais leur utilité chez les patients co-infectés VHC reste à valider.

## 3.3. Traitement

L'association d'interferon (IFN)- $\zeta$  pégylé et de ribavirine est le traitement de choix pour le traitement de l'infection par le VHC.

### 3.3.1. Objectifs du traitement

L'objectif principal du traitement anti-VHC est d'obtenir une réponse virologique prolongée (RVP) définie par un ARN du VHC indétectable, 24 semaines après la fin du traitement — en utilisant des tests moléculaires les plus sensibles (AI). Les études de suivi à long terme des patients mono infectés par le VHC, montrent que la RVP est cliniquement corrélée à l'éradication virale pour une grande majorité des patients, à l'amélioration des lésions histologiques et à un moindre risque de progression de la maladie (cirrhose, décompensation et carcinome hépato-cellulaire).

### 3.3.2. Quand doit-on débuter un traitement anti-VHC ?

Plusieurs situations peuvent être distinguées :

#### 3.3.2.1. Hépatite C aiguë

Le traitement de l'hépatite C aiguë peut réduire le risque de passage à la chronicité. De ce fait, si l'ARN sérique du VHC est toujours détectable trois mois après la date de contamination (cliniquement parlante et/ou biologiquement prouvée), le traitement doit être proposé (CIII). Le traitement par IFN pégylé est recommandé pendant six mois chez les patients mono infectés par le VHC. Les données concernant les patients co-infectés par le VIH sont limitées – la supériorité d'une bithérapie par rapport à une monothérapie reste à ce jour indéterminée pour cette population.

#### 3.3.2.2. Hépatite C chronique

Si l'infection chronique par le VHC est diagnostiquée avant qu'un traitement antirétroviral ne soit nécessaire pour

l'infection par le VIH, il est recommandé de traiter d'abord le VHC (AIII). Cependant, si un patient co-infecté présente un déficit immunitaire avancé (taux de CD4 < 200/mm<sup>3</sup>), il est recommandé de débuter le traitement antirétroviral afin d'augmenter le taux de CD4 avant d'initier un traitement anti-VHC (AII).

Le traitement anti-VHC offre la possibilité d'éradiquer le VHC avec une durée de traitement définie. Dans ce cas la prise en charge thérapeutique du VIH sera ultérieurement facilitée. Le traitement de l'hépatite C est donc à envisager pour tous les patients lorsque les bénéfices thérapeutiques à attendre sont supérieurs aux risques encourus.

Plusieurs facteurs prédictifs de réponse virologique prolongée ont été identifiés chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC :

- infection par un génotype 2 ou 3 ;
- charge virale C basse (< 800 000 IU/ml) ;
- absence de cirrhose ;
- âge < 40 ans ;
- taux d'ALAT élevé (> 3 fois la limite supérieure de la normale).

À l'inverse, le taux de CD4 bas est susceptible de réduire la probabilité d'obtenir une RVP. Plusieurs études concernant l'IFN standard associé à la ribavirine ont montré que la RVP était plus basse chez les patients présentant un taux de CD4 bas (< 200/mm<sup>3</sup>) à l'initiation du traitement. Les données actuellement disponibles avec l'association Interféron pégylé-ribavirine sont insuffisantes pour conclure que la RVP est négativement influencée par un taux de CD4 bas.

#### 3.3.3. Candidats au traitement

Le jury recommande l'instauration d'un traitement anti-VHC, sans biopsie du foie préalable ou sans autre évaluation hépatique, pour certains types de patients :

- les patients infectés par un génotype 2 ou 3 ;
- les patients infectés par un génotype 1 si la charge virale C est faible, s'il n'y a pas de contre-indication majeure, et si les patients sont motivés par ce traitement (AI).

La RVP peut atteindre 40–60 % pour ces groupes de patients.

Si une biopsie du foie a été réalisée et qu'elle montre une fibrose hépatique modérée (F0-F1), quel que soit le génotype du VHC, le traitement peut être différé (BIII). La réalisation d'une biopsie du foie s'avère particulièrement utile pour les patients qui ont peu de chances d'obtenir une réponse virologique prolongée (qu'il s'agisse d'une faible probabilité a priori de RVP et/ou d'un risque d'effets secondaires attendus élevé).

Pour les patients infectés par un virus C génotype 1 et porteurs d'une charge virale C élevée, la décision d'instaurer le traitement doit aussi prendre en compte le stade de la maladie hépatique. En particulier, les patients dont l'évaluation histologique hépatique a montré un stade avancé (fibrose septale) devraient bénéficier d'un traitement (AII).

### Taux de transaminases

Le taux de transaminases ( ALAT) n'est pas nécessairement corrélé avec le stade de la fibrose — en particulier chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC — de ce fait la normalité des transaminases ne doit pas constituer un argument à lui seul pour différer le traitement (AII). Dans un tel cas, la réalisation d'une biopsie hépatique peut fournir des arguments utiles à la prise d'une décision plus éclairée pour débuter ou retarder le traitement.

### Dépression et maladie psychiatrique

Le traitement par IFN peut révéler et/ou aggraver une dépression. L'instauration du traitement anti-VHC doit donc être différée chez les patients porteurs d'une dépression grave jusqu'à ce que leur état s'améliore. Le traitement ne doit pas être retardé pour les patients souffrant de troubles psychiatriques modérés mais une prise en charge de la maladie psychiatrique (psychothérapie et/ou antidépresseurs) doit être proposée (BIII).

### Cirrhose décompensée

Les traitements à base d'interféron sont contre-indiqués chez les patients porteurs d'une cirrhose décompensée (*Child Pugh stade B ou C*) (EI). La transplantation hépatique, quand elle est possible, doit être l'option thérapeutique à privilégier pour ces patients (CII).

#### *3.3.4. Options thérapeutiques*

- Interféron pégylé. Les doses standards pour l'IFN-pégylé sont de 180 µg/semaine pour le PEG-INF $\zeta$ -2a et de 1,5 µg/kg/semaine pour le PEG-INF $\zeta$ -2b.
- Ribavirine. Bien que les essais cliniques concernant les patients co-infectés par le VIH et le VHC aient utilisé une dose fixe de 800 mg de ribavirine une fois par jour quel que soit le génotype, il existe des arguments provenant d'études effectuées chez les patients mono-infectés par le VHC pour utiliser une dose plus élevée de ribavirine de 1200 mg/jour en cas de génotypes 1 et 4, et de 800 mg de ribavirine par jour pour les génotypes 2 et 3. Par analogie, le jury recommande une dose initiale de ribavirine de 1000 à 1200 mg par jour pour les patients ayant une charge virale élevée et porteurs d'un génotype 1 ou 4 (BIII). Pour tous les autres patients, une dose de 800 mg une fois par jour reste recommandée (AII).

Quel que soit le génotype, la durée de traitement doit être de 48 semaines chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC (BI).

#### *3.3.5. Évaluation de l'efficacité du traitement*

Elle repose sur la mesure de l'ARN du VHC :

- si une réponse virologique précoce avec une réduction d'au moins  $2 \log_{10}$  de la charge virale C par rapport au début n'est pas obtenue avant la 12<sup>e</sup> semaine, le traitement devra être interrompu, car la valeur prédictive négative d'atteindre une RVP est de 99 à 100 % (AII) ;

- pour les patients ayant obtenu une réduction d'au moins  $2 \log_{10}$  de la charge virale C à la 12<sup>e</sup> semaine, le traitement doit être poursuivi ;
- chez les patients mono infectés par le VHC, il est recommandé d'évaluer l'ARN du VHC à la 24<sup>e</sup> semaine, et si l'ARN du VHC reste positif à la 24<sup>e</sup> semaine (la valeur prédictive négative d'atteindre une RVP est alors de 100 %), le traitement doit être interrompu. Un algorithme semblable s'applique aux patients co-infectés VIH/VHC (AII).

La population des non-répondeurs est hétérogène : une non-réponse peut s'observer à la suite de différents traitements contre le VHC, et peut varier de « l'absence de diminution de la charge virale sous traitement » à « l'obtention d'une réponse virologique en fin du traitement suivie d'une rechute virologique ». La décision de retraiter des patients par IFN $\zeta$  pégylé plus ribavirine devra alors être prise en fonction du type de réponse/non-réponse, de la tolérance au traitement précédent, de la sévérité de l'atteinte hépatique et du génotype du VHC (CIII).

#### *3.3.6. Traitement suspensif*

Chez les patients présentant une hépatopathie sévère (fibrose/cirrhose avancée et prouvée par biopsie) et non répondeurs à la 12<sup>e</sup> et/ou 24<sup>e</sup> semaine, si l'objectif thérapeutique est de retarder ou d'arrêter la progression de la maladie, la poursuite de la monothérapie IFN pégylé peut être envisagée (CIII). La dose, la durée et les bénéfices cliniques d'un tel traitement d'entretien devront être confirmés par des essais cliniques menés chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC (AIII).

#### *3.3.7. Prescription simultanée du traitement antirétroviral*

- En cours de traitement par Interféron pégylé et ribavirine, la didanosine est contre-indiquée chez les patients porteurs d'une cirrhose (EI) et doit être évitée dans les autres cas (EII). La stavudine, en particulier en association avec la didanosine, est associée à un risque accru d'acidose lactique et doit être évitée (EII). Enfin, il est également préférable d'éviter la co-prescription de zidovudine qui accroît le risque d'anémie et de neutropénie (DII).
- Dans une étude, lors d'une analyse de sous-groupes, un impact potentiellement négatif des inhibiteurs de la protéase (IP) du VIH sur la RVP des patients co-infectés par le VIH et le VHC traités par IFN pégylé plus ribavirine, a été suggéré. Ceci demande à être clarifié et le jury ne formule pas de recommandation négative sur l'utilisation d'inhibiteurs de protéase de façon concomitante au traitement anti-VHC (CIII).

#### *3.3.8. Surveillance les malades traités*

- Une numération globulaire complète et des tests hépatiques (transaminases et bilirubine) doivent être effectués au cours du premier mois de traitement (aux semaines 1, 2 et 4), puis tous les mois. Le taux de CD4 doit être évalué tous les mois. D'autres analyses peuvent être effectuées à la demande du médecin et

dévraient comprendre un dosage de la TSH au moins tous les trois mois.

- La réponse virologique doit être évaluée par une mesure de la charge virale quantitative du VHC avant d'initier le traitement et 12 semaines après le début du traitement en utilisant le même test virologique. En cas de diminution de la charge virale C d'au moins  $2\log_{10}$  mais restant positive, une nouvelle mesure doit être effectuée à la 24<sup>e</sup> semaine, avec un test sensible ayant une limite inférieure de détection de 50 unités/ml.
- L'évaluation de la réponse virologique prolongée (RVP) doit être faite 24 semaines après la fin du traitement par un test qualitatif.

### 3.3.9. Prise en charge des effets secondaires

Un effort doit être fait pour maintenir les patients à une dose optimale d'IFN pégylé et de ribavirine, et pour prendre en charge de façon « pro-active » les effets secondaires du traitement. Une telle prise en charge peut comprendre l'utilisation des médicaments suivants :

- paracétamol (en association si besoin à des anti-inflammatoires non-stéroïdiens) en cas de syndrome pseudo grippal (AII) ;
- érythropoïétine en cas d'anémie grave (BI) ;
- facteurs de croissance pour corriger une neutropénie grave (CIII) ;
- antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine en cas de dépression cliniquement significative (AII) ;
- hormones thyroïdiennes pour substituer une éventuelle hypothyroïdie (AII) ;
- bêtabloquants pour améliorer les symptômes de l'hypothyroïdie (CIII).

## 4. Co-infection VIH/VHB

### 4.1. Dépistage et diagnostic de l'infection VHB

L'antigène HBs (AgHBs) et les anticorps anti-HBc doivent être recherchés chez tous les patients infectés par le VIH. L'interrogatoire recherche également les antécédents de vaccination contre l'hépatite B chez tous les patients infectés par le VIH (AII).

Chez les patients porteurs d'anticorps anti-HBc sans AgHBs, la présence d'anticorps anti-HBs doit être recherchée (AII). Une recherche de l'ADN sérique du VHB doit être envisagée pour les patients porteurs d'anticorps anti-HBc isolés afin de dépister une infection VHB occulte (voir ci-dessous) (CIII).

Tous les patients positifs pour l'AgHBs, un dépistage des anticorps anti-VHD doit être réalisé (AII). Cependant, aucun des analogues nucléotidiques/nucléosidiques actuellement disponible n'est efficace dans le traitement de l'infection à VHD, et le seul traitement ayant été évalué est l'interféron- $\zeta$  (IFN) à forte doses (5 MU par jour ou 10 MU trois fois par semaine pendant 12 mois), qui présente une efficacité limitée et souvent une mauvaise tolérance à long terme chez les

patients co-infectés par le VHB et le VHD sans co-infection par le VIH. L'IFN- $\zeta$  n'a pas été évalué chez les patients co-infectés par le VIH.

### 4.2. Évaluation de la maladie hépatique et tests virologiques

#### 4.2.1. Évaluation clinique, biochimique et virologique

Il est important d'évaluer la gravité de la maladie à VHB et le profil virologique des patients porteurs de l'AgHBs (AII). Les tests et les évaluations devraient comporter les éléments cités ci-dessous. Cependant, le nombre d'exams peut varier selon les circonstances.

Tous les patients devraient bénéficier :

- d'un examen clinique à la recherche de signes et de symptômes d'une atteinte hépatique sévère ;
- avoir des dosages des ALAT
  - des dosages successifs sont préférables car les ALAT peuvent fluctuer considérablement, en particulier chez les patients séronégatifs pour l'antigène HBe ;
  - bien qu'il n'y ait pas de corrélation absolue entre les taux d'ALAT et l'activité de la maladie, plus les taux d'ALAT sont élevés, plus la probabilité d'une maladie sévère est élevée et la progression de la fibrose rapide.
- d'une recherche de l'AgHBe et des anticorps anti-HBe ;
  - les patients positifs pour l'AgHBe ont presque toujours des taux élevés d'ADN-VHB, indépendamment des taux d'ALAT ;
  - les patients positifs pour les anticorps anti-HBe peuvent ou non avoir une réPLICATION virale.
- de dosages de l'ADN sérique du VHB (ADN-VHB)
  - les résultats de quantification de l'ADN-VHB devraient être exprimés en Unités Internationales par millilitre (UI/ml), unités universelles standardisées de quantification de l'ADN-VHB et en logarithmes décimaux ( $\log_{10}$ ) UI/ml pour une évaluation précise des variations significatives de l'ADN-VHB lors du traitement. 1 IU/ml = 5. 4–5. 8 copies/ml, selon les évaluations (se référer à la table de conversion du fabricant) ;
  - des mesures successives doivent être effectuées si l'ADN-VHB est présent à un taux faible ( $\Omega 2000$  IU/ml) chez des patients positifs pour l'anticorps anti-HBe, ayant des taux élevés d'ALAT ou d'autres marqueurs de maladie hépatique, car l'ADN-VHB peut fluctuer de façon importante chez ces patients ;
  - le même type de test doit être utilisé chez le même individu, et si un changement de test d'évaluation est prévu, les deux tests devraient être utilisés en parallèle pour au moins deux échantillons consécutifs ;
  - les tests doivent être de préférence quantitatifs, très sensibles et couvrir une large plage de détection ( $80$ – $10^{10}$  IU/ml). Les tests optimaux sont des tests d'amplification de l'acide nucléique (PCR) en temps réel ;
  - les tests devraient être approuvés selon la réglementation Européenne ou validés de la même façon en utilisant des normes internationales, et devraient être capables de détecter des isolats de différents génotypes VHB ;

- l'évaluation de l'ADN-VHB devrait être effectuée dans un laboratoire participant à un contrôle de qualité extérieur ;
- les différents tests produisent des résultats différents en chiffres absolus ; c'est pourquoi les seuils donnés dans ces recommandations ne le sont qu'à titre indicatif. Il n'existe en effet pas de normalisation des unités de quantification et les plages de variation de quantification des différentes évaluations ne se chevauchent que partiellement (ces problèmes devraient être résolus avec des unités internationales et des évaluations par PCR en temps réel).

#### *4.2.2. Biopsie hépatique et autres tests d'évaluation de l'histologie du foie*

Dans des circonstances particulières, des évaluations supplémentaires sont nécessaires :

- la mesure du stade de fibrose hépatique et de l'activité nécrotico-inflammatoire qui est essentielle pour la définition du stade de la maladie hépatique et le risque de progression vers des complications cliniquement significatives. L'évaluation précise des lésions hépatiques est des plus utiles pour prendre la décision de traiter ou non :
- le *gold standard* actuel de cette évaluation est la biopsie du foie (BII) ;
- la mesure de la rigidité hépatique (e.g., FibroScan<sup>TM</sup>) ou la mesure des marqueurs non invasifs de la fibrose (e.g., FibroTest<sup>TM</sup>) peuvent être envisagées seuls ou en association pour éviter une biopsie du foie (CIII). Ces alternatives restent à valider dans le cadre de la co-infection VHB/VIH ;
- l'échographie du foie qui peut révéler une cirrhose, une stéatose ou un carcinome hépatocellulaire.

#### *4.3. Infection à VHB occulte*

Si les anticorps anti-HBc sont dépistés de façon isolée lors de la première évaluation, ceci peut être le signe d'une infection à VHB « occulte ». Une infection à VHB occulte est habituellement évoquée lorsque l'ADN-VHB est détecté à des taux faibles par des techniques très sensibles chez des patients négatifs pour l'AgHBs. Ce type d'infection est plus souvent retrouvé chez les patients infectés par le VIH que chez patients mono-infectés par le VHB. Cependant, la signification clinique de l'hépatite B occulte est inconnue. Actuellement, il n'y a pas de preuve qu'il soit nécessaire de détecter ou de traiter systématiquement l'infection à VHB « occulte » (CIII). Cependant, il est important de dépister l'infection à VHB « occulte » dans certaines situations cliniques spécifiques. Par exemple, en cas de chimiothérapie pour cancer, il existe un risque de réactivation de l'hépatite B et un traitement préemptif anti-VHB peut être envisagée (BIII). Des travaux de recherches sont nécessaires afin de déterminer la signification clinique de l'infection à VHB occulte.

### **4.4. Traitement**

#### *4.4.1. Objectifs du traitement*

- L'objectif le plus ambitieux du traitement anti-VHB est d'obtenir une clairance de l'antigène HBs et une séroconversion anti-HBs. Cependant la séroconversion n'est obtenue que dans une minorité de cas (moins de 10 % de patients mono infectés par le VHB ayant reçu un traitement par interféron et ce taux est probablement plus faible chez les patients co-infectés VIH/VHB) ;
- par conséquent, un objectif plus réaliste est de supprimer la réPLICATION VHB efficacement et durablement ;
- de réduire l'inflammation hépatique et d'arrêter ou de retarder la progression de la fibrose, et ce faisant d'empêcher le développement de complications de la cirrhose, d'éviter une décompensation, un CHC et le décès de cause hépatique (AII).

#### *4.4.2. Options thérapeutiques*

Les médicaments actuellement autorisés en Europe pour le traitement du VHB comprennent les IFN- $\zeta$  2a et  $\zeta$  2b et l'IFN pégylé (PEG-IFN)- $\zeta$  2a, la lamivudine, et l'adéfovir. Tous ces médicaments ont une activité antivirale, et l'IFN possède de plus des effets immunomodulateurs. Le ténofovir et l'emtricitabine commercialisés pour le VIH et sont également actifs contre le VHB. Les médicaments en cours de développement actifs uniquement contre le VHB comprennent l'entécavir, la clévididine, la télbivudine et un certain nombre d'autres molécules.

Les données d'efficacité de certains de ces médicaments chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB sont encore très limitées et aucun essai clinique randomisé contrôlé à grande échelle n'a été effectué pour déterminer leur efficacité et leur innocuité lorsqu'ils sont utilisés seuls ou en association. Par conséquent, les recommandations pour le traitement de l'hépatite B chez des patients co-infectés par le VIH doivent être établies à partir des données disponibles chez les patients mono infectés par le VHB, et celles plus limitées des patients co-infectés par le VIH et le VHB.

#### *4.4.3. Quand doit-on débuter un traitement anti-VHB ?*

##### *4.4.3.1. Hépatite aiguë*

La majorité des cas d'hépatite B aiguë guérissent spontanément et ne nécessitent pas de traitement antiviral (AII). En cas d'hépatite B aiguë fulminante, un traitement par la lamivudine devrait être envisagé malgré le risque de sélection de virus VIH résistant à la lamivudine (AIII). Lorsque d'autres molécules uniquement actives contre le VHB seront disponibles, elles représenteront probablement l'option de choix. L'utilisation du ténofovir ou de l'adéfovir devrait être évitée car dans la majorité des cas la dysfonction hépatique est souvent accompagnée de dysfonction rénale (CIII).

##### *4.4.3.2. Hépatite chronique*

Pour les patients infectés par le VIH et souffrant d'une hépatite B chronique, la décision de traiter ou non doit être prise,

autant que faire se peut, après évaluation globale des paramètres diagnostiques décrits dans la section précédente (AIII).

#### 4.4.3.3. Candidats au traitement anti-VHB

Les critères à prendre en compte pour décider d'initier un traitement comprennent :

- **Le taux d'ADN sérique du VHB (ADN-VHB)**

Chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB, le seuil d'ADN-VHB à partir duquel le traitement doit être initié n'est pas défini. Chez les patients mono-infectés par le VHB positifs pour l'AgHBe, un taux d'ADN-VHB supérieur à environ 20 000 IU/ml est le seuil à partir duquel doit être débuté un traitement antiviral, alors qu'une valeur supérieure à environ 2000 IU/ml est plus souvent utilisée pour les patients négatifs pour l'AgHBe (porteurs d'anti-HBe). Ces seuils peuvent être appliqués également aux patients co-infectés (BIII).

- **Le stade et l'activité de la maladie hépatique** (obtenu à partir du profil des ALAT, de l'activité hépatique né-crotico-inflammatoire et de l'évaluation de la fibrose, quand elle est indiquée).

- **L'existence éventuelle d'une cirrhose.**

#### 4.4.3.4. Algorithmes de diagnostic et de traitement

L'algorithme de diagnostic et les options thérapeutiques diffèrent selon les situations cliniques qui tiennent compte : de l'ADN-VHB, de la gravité de la maladie hépatique, du taux de CD4, de l'indication au traitement anti-rétroviral, des contre-indications et des antécédents de traitement anti-VHB.

##### 4.4.3.4.1. Scénario 1 : Pas d'indication immédiate au traitement anti-VIH. (Fig. 1)

La décision de débuter un traitement doit être prise après avoir documenté l'activité histologique et le risque de progression de la maladie hépatique (AIII).

Lorsqu'il n'est pas nécessaire de commencer un traitement anti-VIH et que l'infection à VHB est à l'origine de lésions hépatiques minimes non progressives, la meilleure stratégie actuelle est de suivre les patients sans les traiter (BIII). De nouvelles molécules anti-VHB sans activité anti-VIH documentée, dont la mise à disposition est proche, pourraient être indiquées, dans ce type de situation.

Pour les patients ayant des taux élevés d'ADN-VHB ( $> 20\,000$  IU/ml pour les patients Ag HBe+ et  $> 2\,000$  IU/ml pour les patients Ag HBe-), la présence d'une inflammation et le stade de fibrose hépatique doivent être évalués par une biopsie du foie ou la réalisation de marqueurs non invasifs validés, sauf si l'échographie hépatique indique clairement une cirrhose (BIII).

Le traitement est indiqué en présence de preuves histologiques de maladie active et/ou avancée (inflammation modérée à sévère et/ou une fibrose septale – Metavir ØA2 et/ou ØF2) (AII).

Chez les patients mono-infectés par le VHB, la présence de l'AgHBe, un taux élevé d'ALAT et/ou une infection à virus de génotype A ou B sont prédictifs d'une meilleure réponse au traitement par interféron (AI).

- **L'interféron** peut être une option pour les patients co-infectés VHB/VIH qui n'ont pas d'indication à débuter une HAART (CD4  $> 500$  cellules/mm $^3$ ) (BII). Comme pour le traitement des patients mono-infectés par le VHB, la dose recommandée et la durée dépendent du statut AgHBe/anticorps anti-HBe. Récemment, l'interféron pégylé (PEG-IFN) a obtenu une autorisation de mise sur le marché pour l'hépatite chronique B. Le PEG-IFN $\zeta$ -2a (180  $\mu$ g une fois par semaine) doit être poursuivi pendant 48 semaines quel que soit le statut AgHBe/anticorps anti-HBe (BIII).

Lorsque l'on utilise l'IFN standard (non pegylé) chez les patients Ag HBe positif, la dose recommandée est de

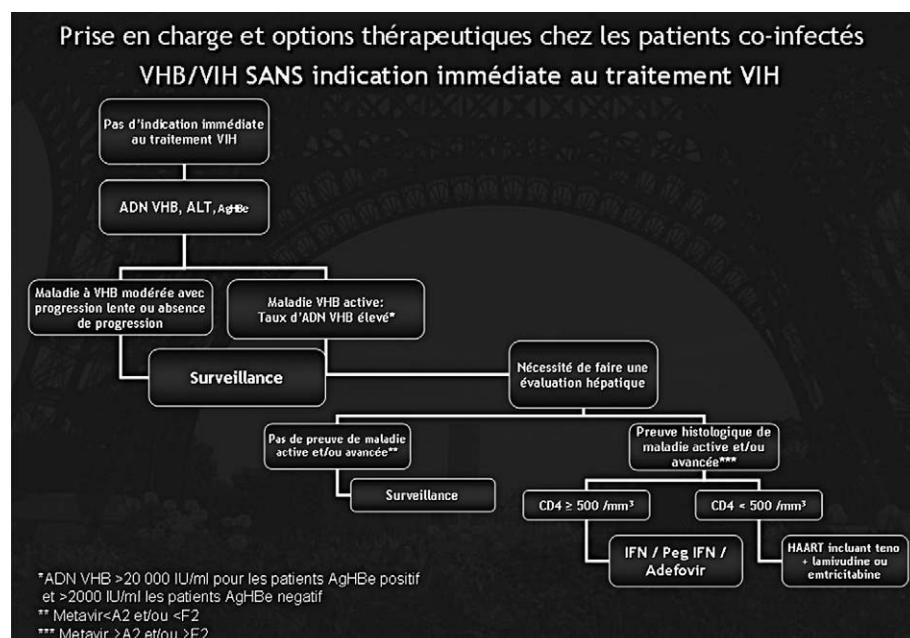


Fig. 1.

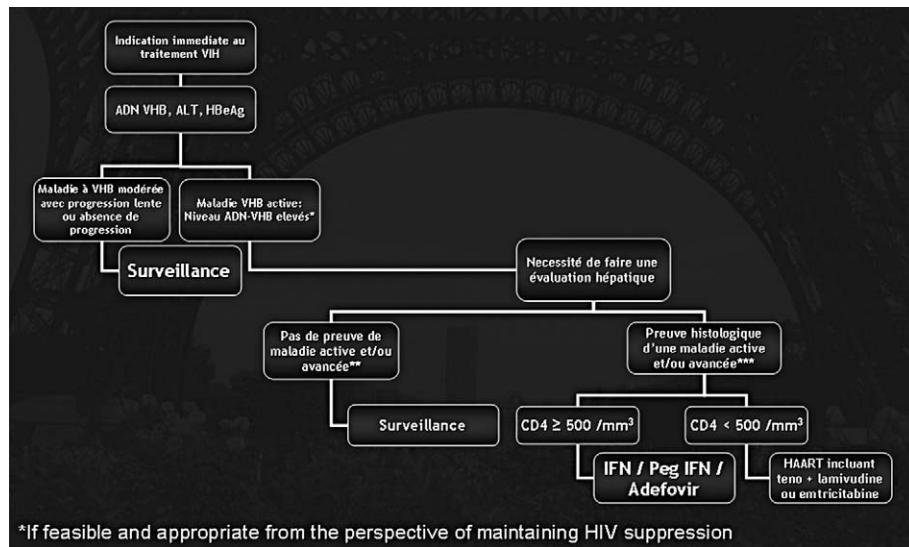


Fig. 2.

5-6 MU/jour ou 10 MU trois fois par semaine pendant quatre à six mois. (BIII). Chez les patients AgHBe- négatif la dose d'IFN recommandée est 3-6 MU trois fois par semaine pendant au moins 12 mois (BIII).

Bien que les bénéfices du traitement par IFN concernent surtout les patients AgHBe positif, les patients AgHBe- négatif peuvent également être traités par l'IFN, en particulier lorsque le taux des ALT restent élevés en permanence. Cependant, la probabilité d'avoir une réponse soutenue est plus faible (BIII).

La réponse au traitement par IFN doit être définie par la séroconversion anti-HBe maintenue après l'arrêt du traitement chez des patients initialement AgHBe négatif, et par une normalisation des ALT et la suppression de l'ADN sérique du VHB (< 2000 IU/ml) persistante à long terme chez des patients initialement AgHBe- négatif - (AII).

- Ces recommandations sont largement issues des données obtenues chez les patients mono-infectés par le VHB en raison des informations très limitées et incomplètes sur les effets de l'IFN chez les patients co-infectés VIH/VHB.

Chez les patients ayant un taux de CD4 > 500/mm<sup>3</sup> et des contre-indications à l'utilisation de l'IFN (cirrhose, intolérance ou non-réponse à l'IFN), l'adéfovir à la dose de 10 mg par jour peut-être une option (dose utilisée dans le traitement des patients mono-infectés par le VHB et supposée ne pas être active contre le VIH). Cependant, ceci est controversé à cause du risque théorique d'induire des mutations de résistance du VIH (CIII). Dans ce scénario, l'utilisation de molécules ayant une activité anti-VHB exclusive, sans activité contre le VIH (comme l'entécavir, la télbivudine) sera peut-être la meilleure des solutions lorsque ces agents seront disponibles.

- Chez les patients ayant un taux de CD4 < 500/mm<sup>3</sup>, la meilleure option est d'envisager une mise sous traitement anti-rétroviral plus précoce comprenant deux molécules à double activité à la fois anti-VHB et anti-VIH (ténofovir plus lamivudine ou emtricitabine) (BIII).

Les monothérapies utilisant des molécules également actives contre le VIH doivent être évitées (AI).

Éviter les monothérapies anti-VHB pourrait également être important. Les données actuelles de traitement de l'hépatite B suggèrent que, comme pour le VIH, les associations thérapeutiques réduisent le risque de sélection de résistance.

#### 4.4.3.4.2. Scénario 2 : Indication de traitement anti VIH. (Fig. 2)

Dans ce scénario, la décision de traiter le VHB doit surtout être prise en fonction du taux d'ADN sérique du VHB, sans qu'il soit absolument nécessaire d'évaluer l'importance de l'activité nécrotico-inflammatoire et le stade de fibrose hépatique. La biopsie du foie reste utile pour évaluer le stade initial et permettre un suivi de l'évolution de la maladie hépatique (CIII).

Si le taux d'ADN-VHB est élevé (> 20 000 IU/ml), un traitement anti-rétroviral, comprenant deux molécules avec une double activité anti-VHB et anti-VIH, est recommandé (AIII).

Si le taux d'ADN sérique du VHB est bas (< 2000 IU/ml), le traitement antirétroviral peut être débuté selon le choix du clinicien (l'utilisation d'un traitement comprenant deux molécules avec double activité est optionnelle) (CIII).

#### 4.4.3.4.3. Scénario 3 : Résistance du VHB à la lamivudine et nécessité d'un traitement anti-VHB

En cas de suspicion de résistance du VHB à la lamivudine, la première étape consiste à confirmer l'existence de cette résistance (BIII).

Si celle-ci est documentée, un traitement anti-rétroviral ayant une activité maximale contre le VIH et le VHB est recommandé :

- si la charge virale VIH est contrôlée, il faut remplacer l'un des inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase (INRT) par le ténofovir, si cela est possible et approprié au maintien de la suppression du VIH (BIII) ;

- si la charge virale VIH n'est pas contrôlée, le ténofovir peut être ajouté tout en respectant les recommandations de prise en charge des patients en échecs de HAART. (AIII)

#### **4.4.3.4.4. Scénario 4 : Cirrhose**

Dans ce cas, le seuil d'ADN-VHB à partir duquel l'initiation d'un traitement anti VHB est indiqué, est plus bas et supérieur à 2000 IU/ml (BIII).

Le traitement par IFN est rarement indiqué voir souvent contre-indiqué en raison de la mauvaise tolérance (DIII).

Le risque de réactivation sévère de l'hépatite B, du fait de la reconstitution immunitaire liée l'initiation d'un traitement antirétroviral de type HAART, peut s'accompagner de la survenue d'une poussée d'hépatite potentiellement fatale, en particulier en cas de taux de CD4 < 200/mm<sup>3</sup>. Dans cette situation, et surtout en présence de taux élevés d'ADN sérique du VHB, la réduction initiale de l'ADN sérique du VHB pourrait être envisagée avant de débuter un traitement antirétroviral pour diminuer le risque d'hépatite de reconstitution immunitaire. Cependant, en raison du manque de molécules à activité anti-VHB exclusive, cette stratégie comporte un risque. D'autre part, un traitement d'induction comportant deux molécules à double activité anti-VHB et anti-VIH expose au risque de sélection résistance du VIH. Pour ces raisons, l'instauration d'un traitement de type HAART d'emblée dans ce contexte reste l'approche préférée (BIII).

Certains experts pensent qu'un traitement initial par l'adéfovir (10 mg par jour) pourrait être envisagé dans ces cas, cependant cette approche est controversée (CIII).

Dans ce scénario, l'utilisation de molécules ayant une activité antivirale puissante et dirigée exclusivement contre le VHB pourra représenter la meilleure solution dans un futur proche.

Chez les patients ayant une cirrhose décompensée (*Child Pugh stade B ou C*), la transplantation hépatique, lorsqu'elle est disponible, devrait être la première option thérapeutique (CII).

#### **4.4.4. Évaluation de la réponse au traitement anti-VHB**

Une réponse cliniquement significative à un traitement anti-VHB est définie comme :

- une séroconversion durable anti-HBe chez les patients initialement porteurs de l'AgHBe ;
- une normalisation durable des ALT (< 2000 IU/ml) ;
- et une suppression durable de l'ADN-VHB.

Lorsque l'on utilise des analogues nucléotidiques et nucléosidiques actifs contre le VHB, une réponse initiale est définie par une baisse d'au moins 1 log<sub>10</sub> du taux d'ADN-VHB dans les un à trois mois. L'ADN-VHB doit ensuite être évalué tous les trois mois. L'étendue de l'efficacité du traitement est mesurée par la réduction de l'ADN-VHB ou par la négativation de l'ADN-VHB au-dessous de la limite inférieure de détection du test.

Une résistance doit être évoquée si, chez les patients observants, le taux d'ADN-VHB augmente de 1 log<sub>10</sub> ou plus. Il est alors nécessaire de documenter la résistance lorsque cela est possible.

#### **4.5. Interruption du traitement**

L'interruption d'un traitement anti-VIH comportant une activité anti-VHB doit être considérée avec prudence. Les résistances du VIH et du VHB sont indépendantes. L'interruption du traitement peut entraîner une poussée d'hépatite potentiellement fatale, en particulier chez des patients avec maladie hépatique évoluée, et doit par conséquent être évitée. (EII) L'éducation des patients est importante pour éviter l'interruption des médicaments efficaces contre le VHB.

### **5. Recommandations en vue des recherches futures**

Un grand nombre de questions reste à résoudre pour améliorer la prise en charge des patients co-infectés par les virus des hépatites B ou C et le VIH. Au cours de la conférence, différents domaines de recherche ont été définis (Tableau 2).

Tableau 2

Domaines de recherches futures à mener dans le domaine du traitement des hépatites virales chez les patients infectés par le VIH

#### **Généralités**

La transmission du VIH, du VHB et du VHC continue de s'étendre à travers l'Europe, il est donc indispensable de redoubler d'efforts pour prévenir et contrôler ces infections.

Des études doivent être initiées pour mieux définir le moment optimal — au cours de l'infection à VIH — pour initier un traitement anti-rétroviral chez le patient co-infecté par le VHB et/ou le VHC.

Des études épidémiologiques approfondies et des études sociologiques évaluant l'impact social du VHB et du VHC chez les patients infectés par le VIH doivent être initiées en se focalisant sur les populations les plus vulnérables.

Les essais cliniques de phase II et III portant sur de nouvelles molécules doivent être proposés en priorité aux patients co-infectés par le VIH et le VHB ou le VHC du fait de l'évolution plus sévère de la maladie hépatique sur ce terrain.

Les thérapeutiques actuelles étant suboptimales — en termes d'efficacité, de tolérance et de qualité de vie — il faut poursuivre activement le développement de nouvelles molécules pour pallier à ces inconvénients.

La validation des méthodes non invasives d'évaluation de la progression de la maladie hépatique doit être poursuivie.

Tableau 2 (suite)

Domaines de recherches futures à mener dans le domaine du traitement des hépatites virales chez les patients infectés par le VIH

**Co-infection VIH/VHC**

Il est fortement recommandé d'initier des études évaluant l'intérêt d'un traitement d'entretien chez les patients sans RVP et présentant une hépatopathie sévère (y compris pour évaluer les doses et les durées optimales de traitement).

Il est nécessaire de définir la dose optimale de ribavirine pour le traitement du génotype 1 et les bénéfices potentiels d'un traitement prolongé La possibilité d'un traitement plus court pour les patients infectés par le VHC génotype 2 et 3 doit être étudiée.

Des études ayant pour objectif de suivre à long terme des patients avec et sans RVP doivent être menées (pour déterminer l'incidence des rechutes tardives, le délai d'amélioration histologique, et évaluer l'incidence des complications cliniques de la cirrhose (décompensation, CHC et décès).

Des études physiopathologiques doivent être menées portant en particulier sur les réservoirs viraux extra hépatiques et la réponse immunitaire spécifique au VHC.

Le traitement optimal des primo-infections par le VHC chez les patients infectés par le VIH doit être défini.

**Co-infection VHB/VIH**

Une meilleure compréhension de la pathogenie et des mécanismes des lésions hépatiques dues au VHB chez des patients co-infectés VIH est nécessaire.

La prévalence, le diagnostic et la signification clinique de l'infection VHB occulte chez les patients infectés par le VIH doivent être investigués.

La signification et le seuil (s'il existe) des taux d'ADN sérique du VHB et leur corrélation avec l'activité de la maladie hépatique et à sa progression devraient être mieux définis chez les patients co-infectés par le VIH ; de même que les seuils à partir duquel initier un traitement anti-VHB.

L'efficacité, l'innocuité et la tolérance des interférons pégylés (PEG-IFN) et le moment optimal du traitement anti-VHB chez les patients co-infectés par le VIH devraient être étudiés au cours d'essais cliniques de taille et de méthodologie adéquate.

La corrélation entre progression de la maladie et réponse au traitement doit être établie — y compris la valeur prédictive de la charge virale, l'effet du traitement anti-VHB sur la maladie hépatique par la réalisation de biopsies ou de marqueurs non invasifs, l'impact du traitement à long terme sur la clairance de l'AgHBs et du cccADN intra hépatique, l'impact de la résistance du VHB sur la maladie hépatique, et l'impact des résistances croisées chez les patients pour lesquels le traitement anti-VHB a échoué

L'efficacité et la tolérance des associations thérapeutiques doivent être comparées à la monothérapie.

Il est nécessaire de mieux définir la prévalence et l'histoire naturelle de l'hépatite B chronique à AgHBe négatif chez des patients co-infectés par le VIH.

L'impact des traitements anti-VHB sur la morbidité et la mortalité liées aux atteintes hépatiques chez des patients infectés par le VIH sous HAART doit être étudié.