

# Gestion du traitement antirétroviral chez les personnes infectées par le VIH

Sur la base des recommandations du groupe d'experts 2010.  
Sous la direction du Pr. Patrick Yeni



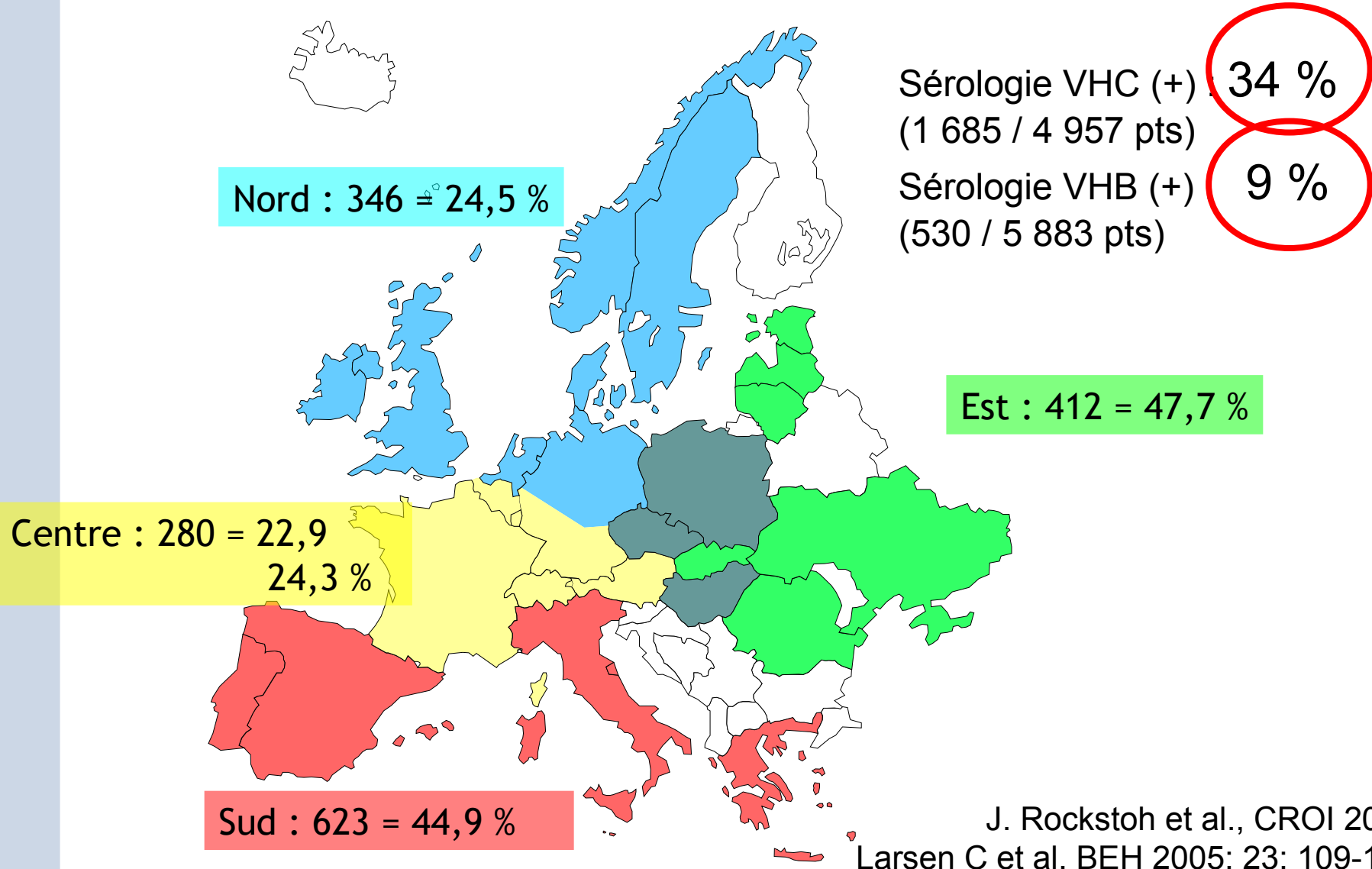
Diaporama réalisé par le laboratoire Gilead Sciences

# Co-infection par les virus des hépatites

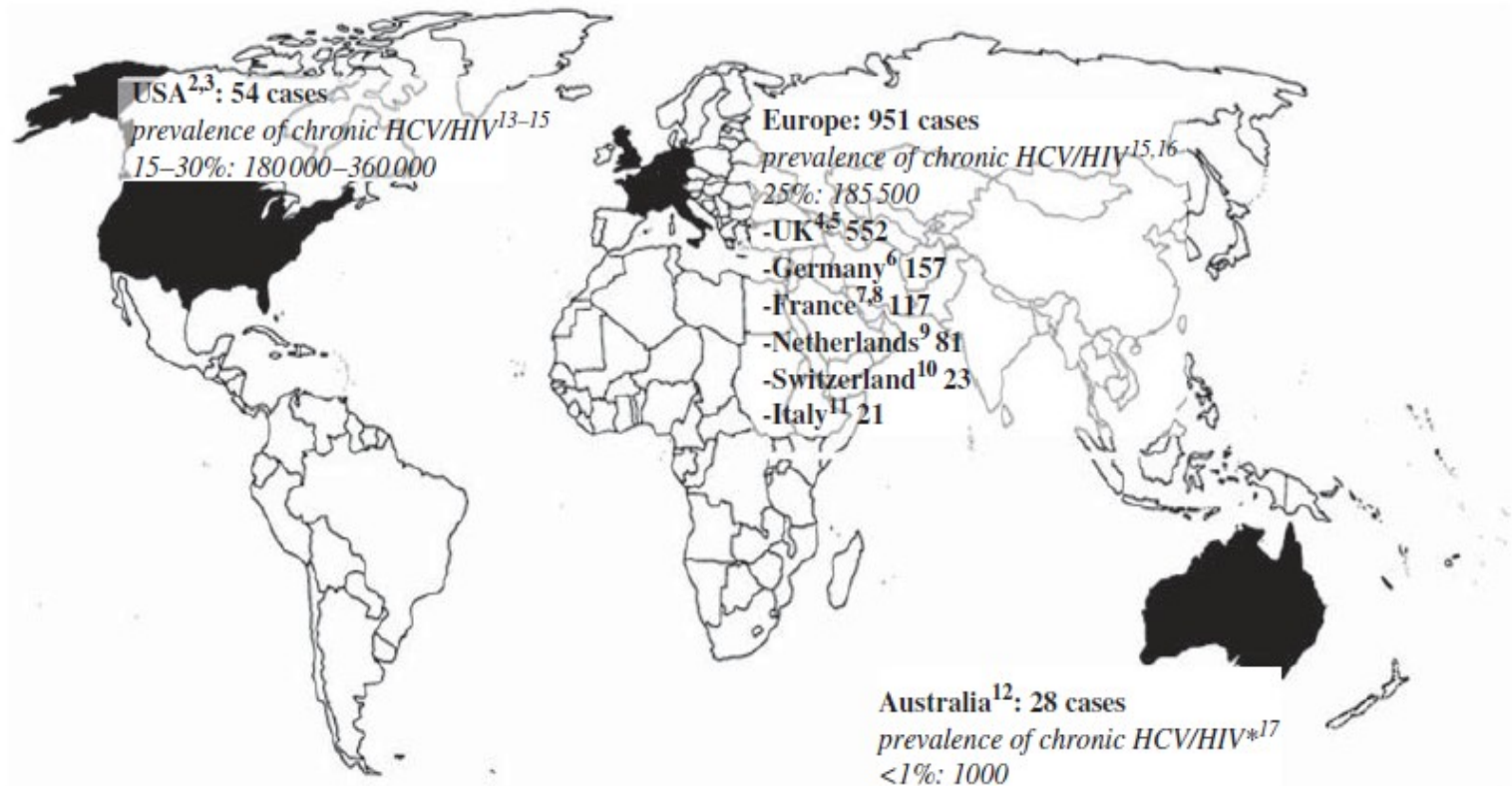
Marc Bourlière

Y. Benhamou, P. Cacoub, M. Korzec, H. Fontaine, M.  
L'Hénaff, S. Peron, G. Pialoux, L. Piroth, P. Sogni, V.  
Thibault, Y. Yazdanpanah

# Prévalence du VHC et du VHB chez les patients infectés par le VIH (*Etude EUROSIDA*)



# Augmentation des hépatites aiguës C chez les homosexuels masculins VIH+



# Surmortalité hépatique liée au VHB et VHC chez le VIH

- Analyse de la mortalité des sujets infectés par le VIH (n = 11 181) avec ou sans marqueur d'infection hépatique (cohorte Athena)
- Délai médian de suivi : 5,8 ans

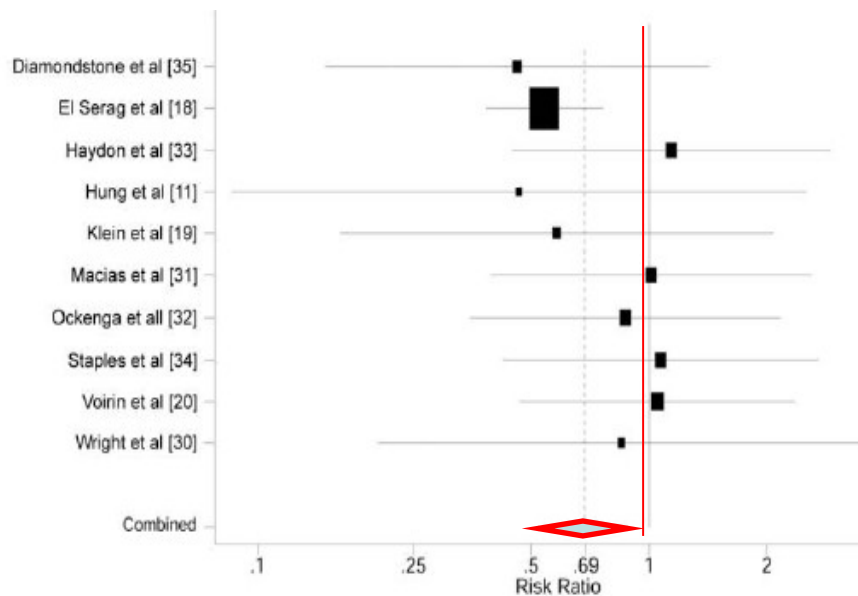
Infection	n (%)	Mortalité hazard ratio	IC 95 %
VIH	10 163 (86)	1	-
VIH + VHB	682 (6)	1,19	0,85-1,67
VIH + VHC	769 (7)	1,50	1,11-2,04
VIH + VHB + VHC	112 (1)	1,86	1,08-3,21

➔ La co-infection VIH-VHC et la triple infection VIH-VHC-VHB augmentent la mortalité au cours de l'infection VIH

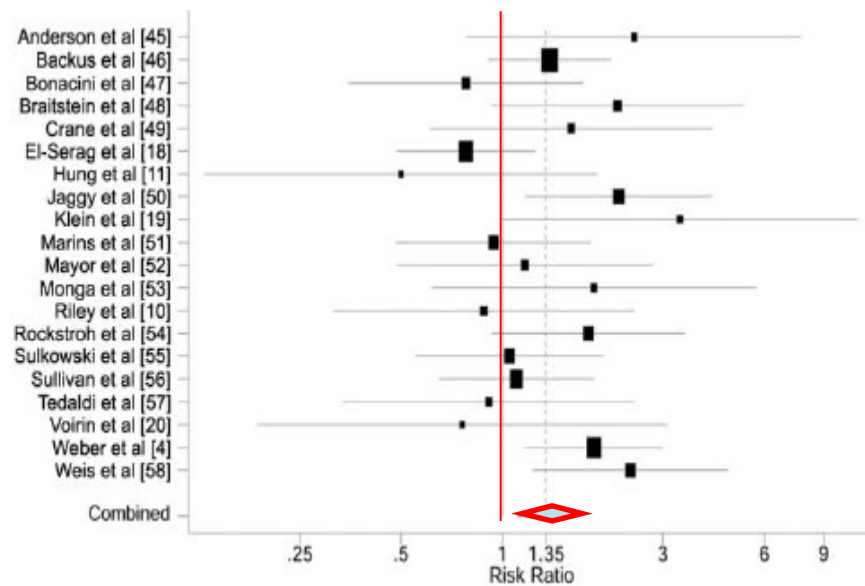
# Augmentation de la mortalité au cours des co-infections VIH/VHC

## Métanalyse

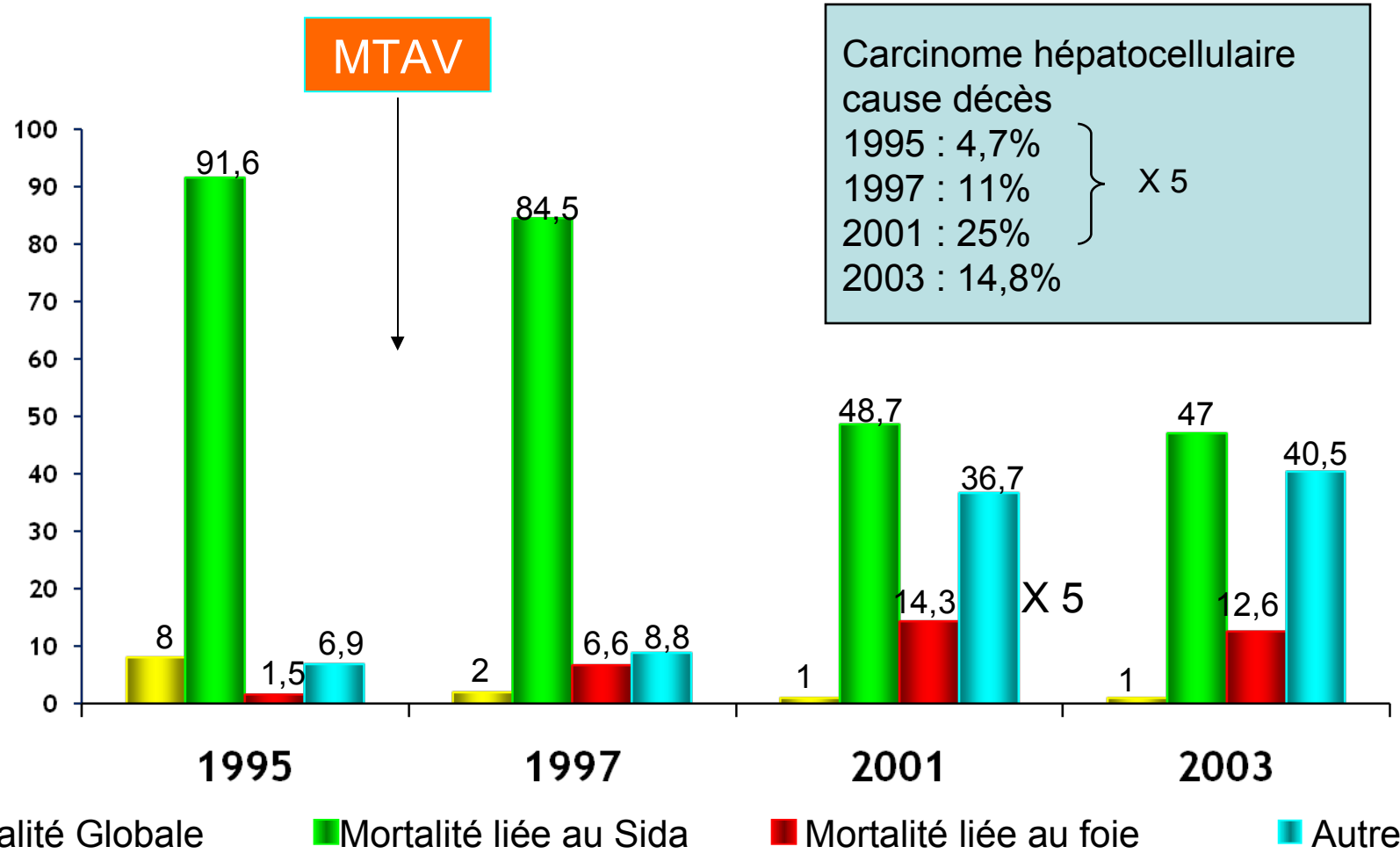
Avant MTAV



Après MTAV



# Mortalité hépatique chez les patients VIH en France (GERMIVIC 20940 patients)



Caboub et al, CID 2001;

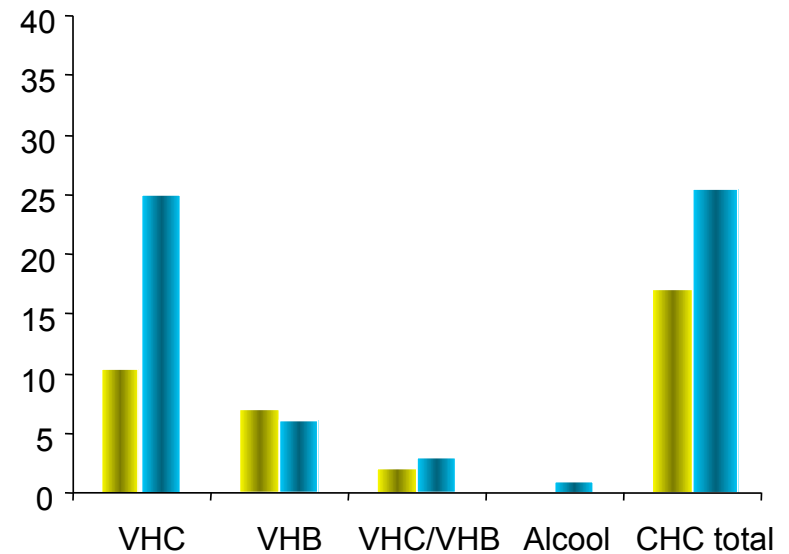
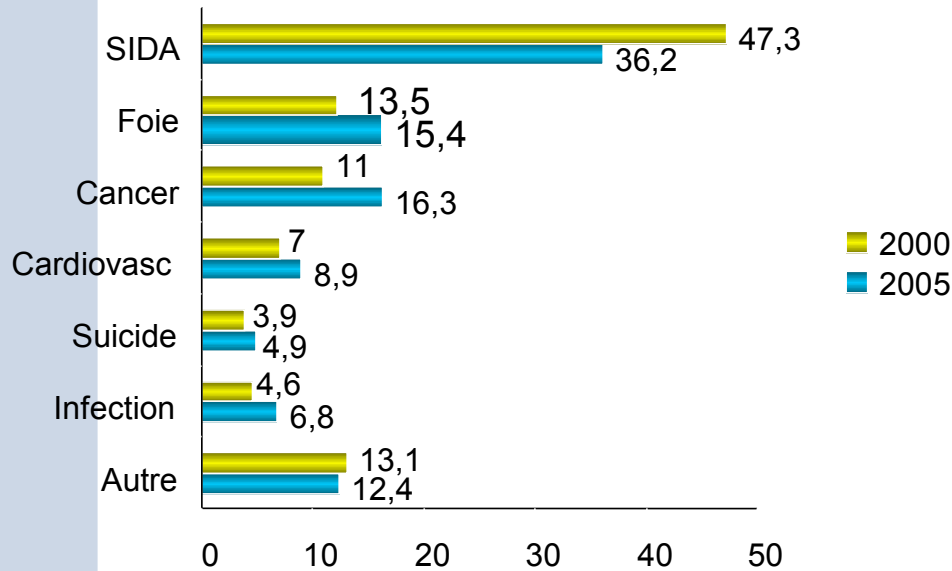
Rosenthal et al, AIDS 2003; Rosenthal et al, J Viral Hepat 2007; 14: 183-188

# Mortalité croissante par CHC dans la co-infection VIH-VHC

- Evaluation de la mortalité chez des patientes VIH+ dont le statut pour le VHB ou le VHC est connu en 2000 (n = 822) et 2005 (n = 898)

Augmentation des décès par hépatopathie (11,5 % à 14,9 %)

Augmentation du taux de décès par CHC dans le cadre de la co-infection VHC mais pas VHB



La mortalité par hépatopathie a augmenté entre 2000 et 2005 chez les patients infectés par le VIH principalement du fait de la co-infection VHC (71 %), responsable d'une augmentation significative de CHC (10 % en 2000 et 25 % en 2005)

# Influence du VIH sur l'hépatite C

- Augmente la virémie VHC ( x 2 à 8 )
- Augmente la transmission sexuelle et verticale du VHC
- Augmente le passage à la chronicité VHC (85-90%)
- Accélère l'histoire naturelle du VHC
- Aggrave les lésions hépatiques du VHC
  - hépatites fibrosantes  
cholestatiques
  - Progression plus rapide vers la cirrhose et décompensation

Facteurs pronostiques :

Age

CD4 < 200/mm<sup>3</sup>

# Effet du VHC sur la progression de la maladie VIH

Evidence d'une progression plus rapide +/-  
diminution de la remontée des CD4

Cohorte Suisse (Graub et al, Lancet 2000)

Cohort ICONA

(3) centres Français (Pillon et al, J Viral Hep 2000)

Cohort ANRS

(3) centres Français (Pillon et al, J Viral Hep 2000)

Cohort ANRS

(3) centres Français (Pillon et al, J Viral Hep 2000)

Cohort ANRS

(3) centres Français (Pillon et al, J Viral Hep 2000)

Cohort ANRS

(3) centres Français (Pillon et al, J Viral Hep 2000)

Cohort ANRS

(3) centres Français (Pillon et al, J Viral Hep 2000)

Cohort ANRS

(3) centres Français (Pillon et al, J Viral Hep 2000)

## Pas d'effet du VHC

## sur la progression de la maladie VIH

## VHC augmente le risque d'infection

## Bactérienne, virale et fongique chez

## Le cirrhotique

Pas d'evidence d'une progression plus rapide vers  
SIDA +/- pas de différence de la remontée des CD4

Cohort ANRS

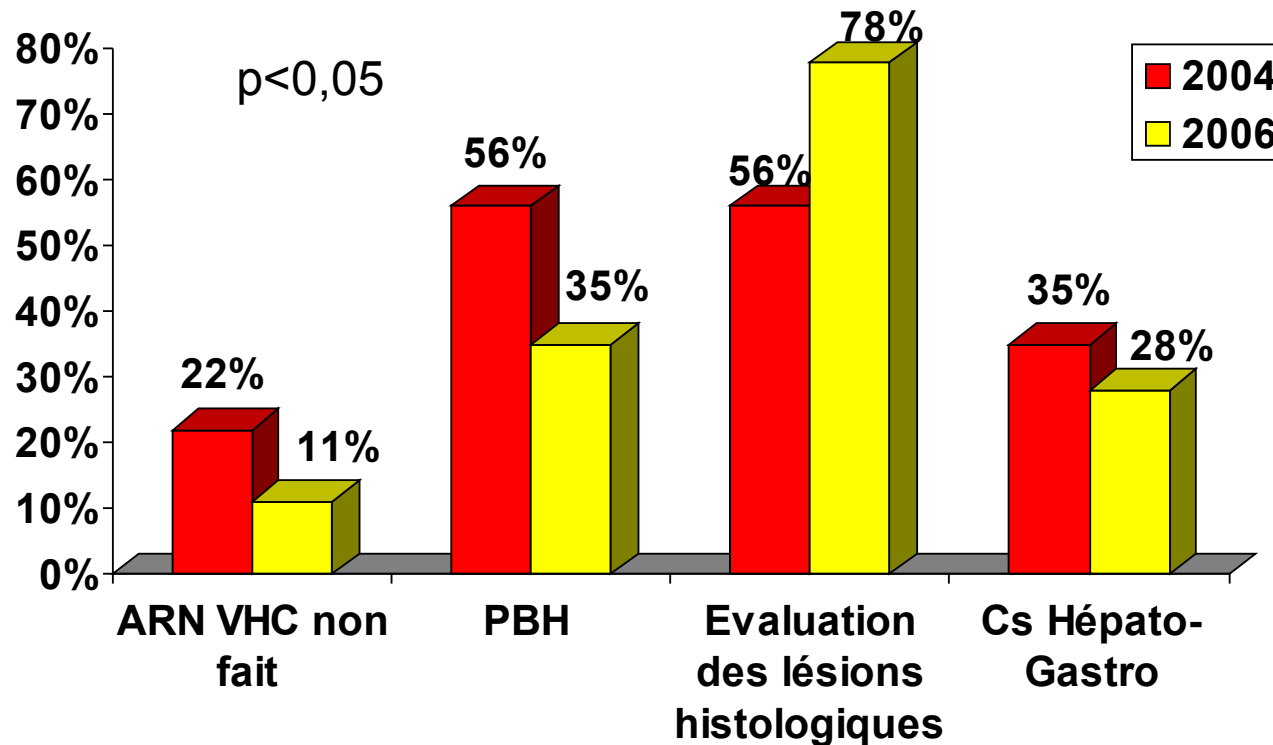
Cohort ANRS

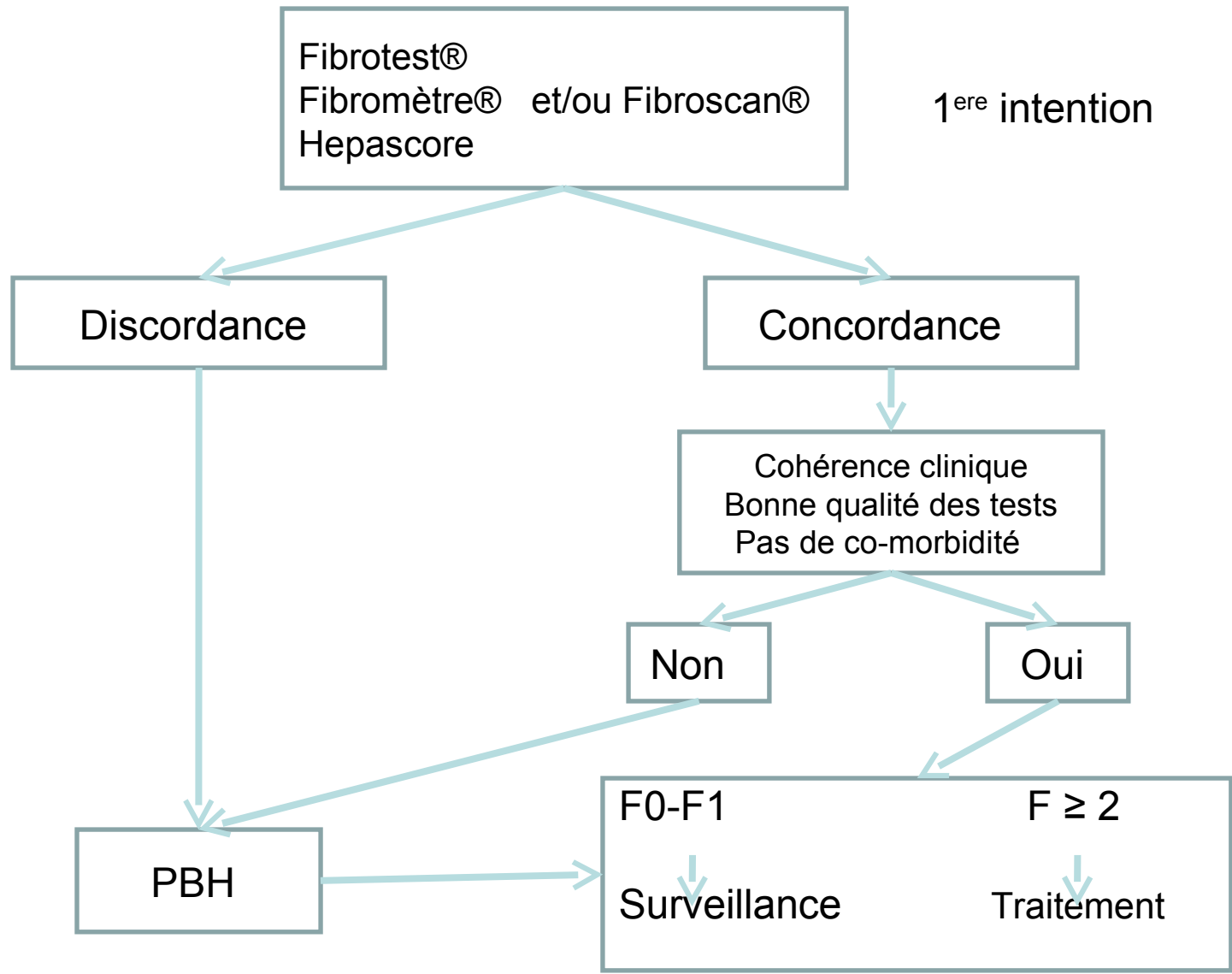
D'arminio Monforte A. et al. Clin Infect Dis 2009

- Cohort Johns Hopkins (*Sulkowski et al, JAMA 2002*)
- Univ. of New South Wales, Australia (*Amin et al, HIV Med 2004*)
- San Francisco, USA (*Bonacini et al, AIDS 2004*)
- Etude EuroSIDA (*Rockstroh et al, J Inf Dis 2005*)

# Insuffisance d'évaluation du VHC chez les patients VIH

- Prospecth 1 (380 pts ) et 2 (416pts)





# Les Scores de Fibrose chez les patients co-infectés VIH-VHC



- **Fibrotest** (Myers 2003)
- **APRI** (Singal, 2006)
- **Forns** (Cacoub 2006)
- **SHASTA** (Kelleher 2005)
- **Fib-4** (Sterling 2006)
- **Fibromètre** (Cacoub 2006)
- **Hépascore** (Cacoub 2006)

Cohorte RIBAVIC / FIBROVIC  
274 patients VIH-VHC

Diagnostic fibrose significative  
fibrose sévère ++  
cirrhose ++

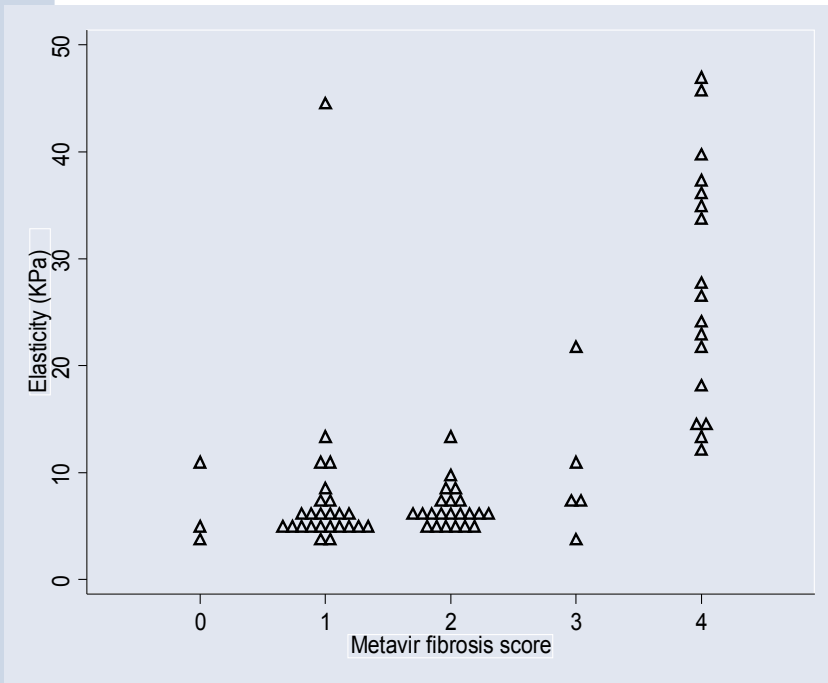
Fibromètre , hépascore , Fibrotest

Fibromètre = hépascore > Fibrotest

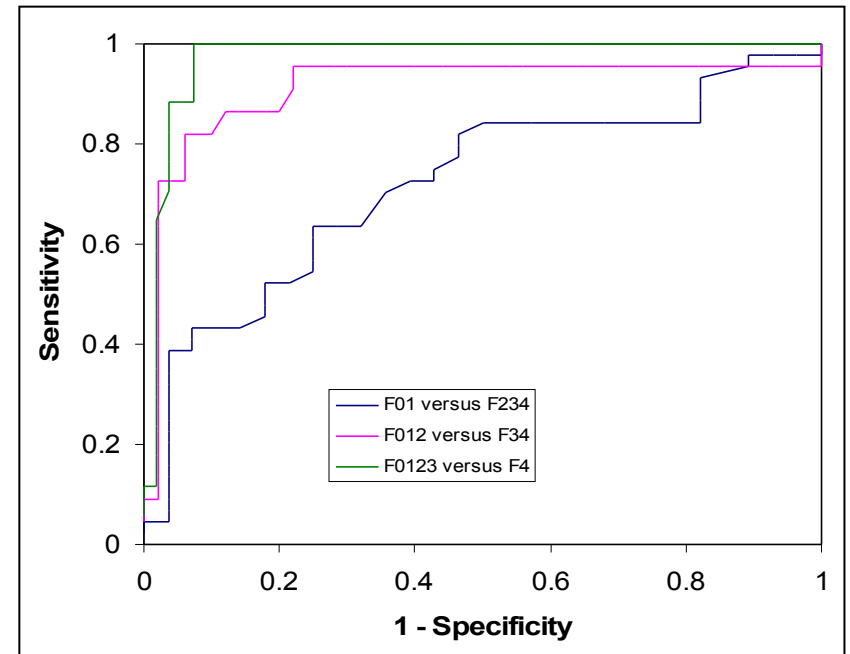
# Fibroscan chez les patients VIH- VHC

72 patients VIH- VHC : Fibroscan et PBH

F0-F1 : 38,9%, F2 : 30,6%, F3 : 6,9% , F4 : 23,6%



Elasticité pour chaque stade de fibrose



AUROC pour différents stades de fibrose

# Elastométrie et VO chez VIH/VHC

**TABLE 2. Stage of Esophageal Varices According to LS <21 or  $\geq$ 21 KPa in Patients Who Underwent UGE (n = 102)**

Stage of Varices	LS < 21 kPa (n = 27), %	LS $\geq$ 21 kPa (n = 75), %
F0	25 (93)	41 (55)
F1		
No red signs and CPT A or B	2 (7)	15 (20)
Red signs or CPT C	0	6 (8)
F2	0	10 (13)
F3	0	3 (4)

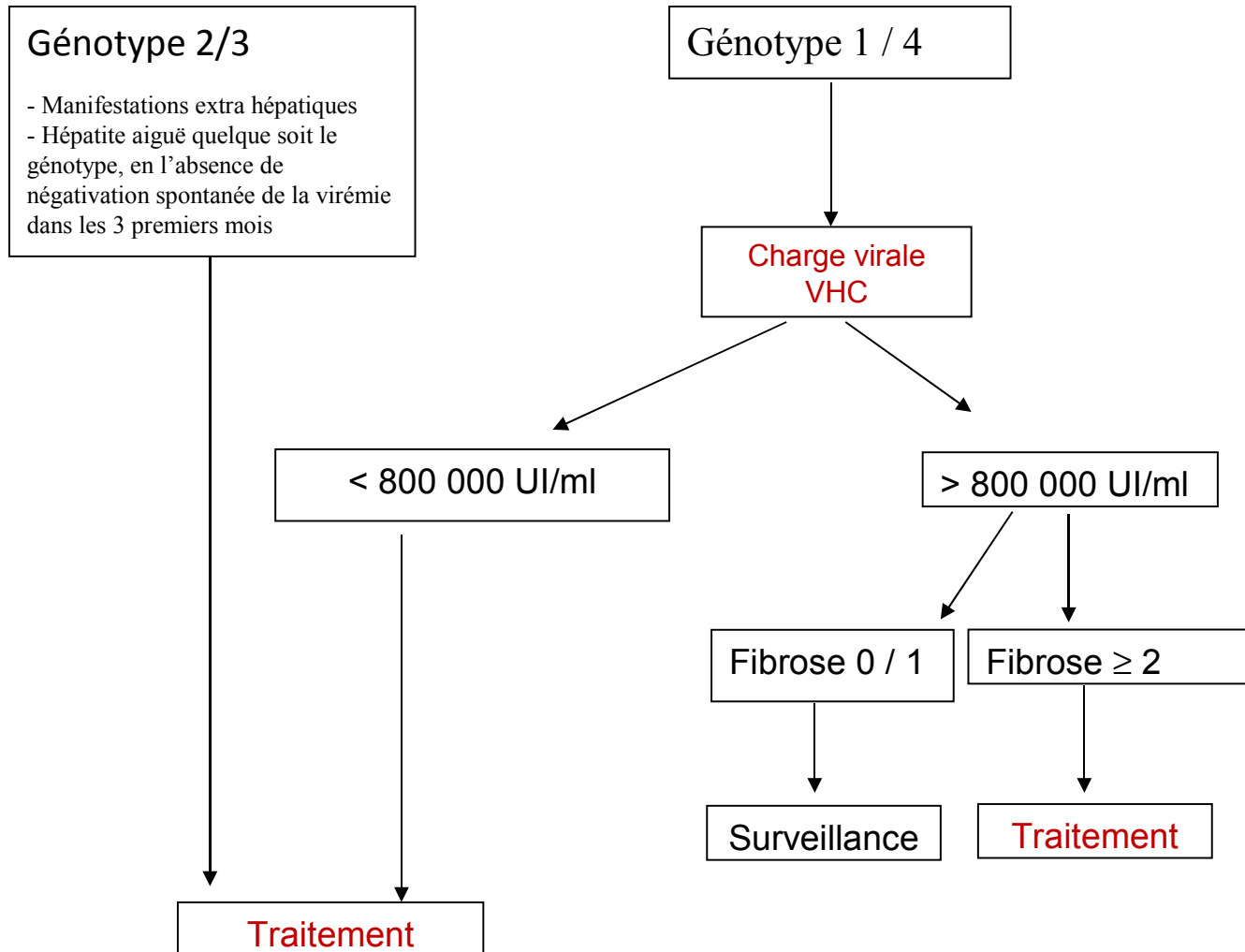
# Facteurs limitant l'interprétation des méthodes d'évaluation de la fibrose

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

# L'initiation d'un traitement ARV chez un patient co-infecté VIH-VHC

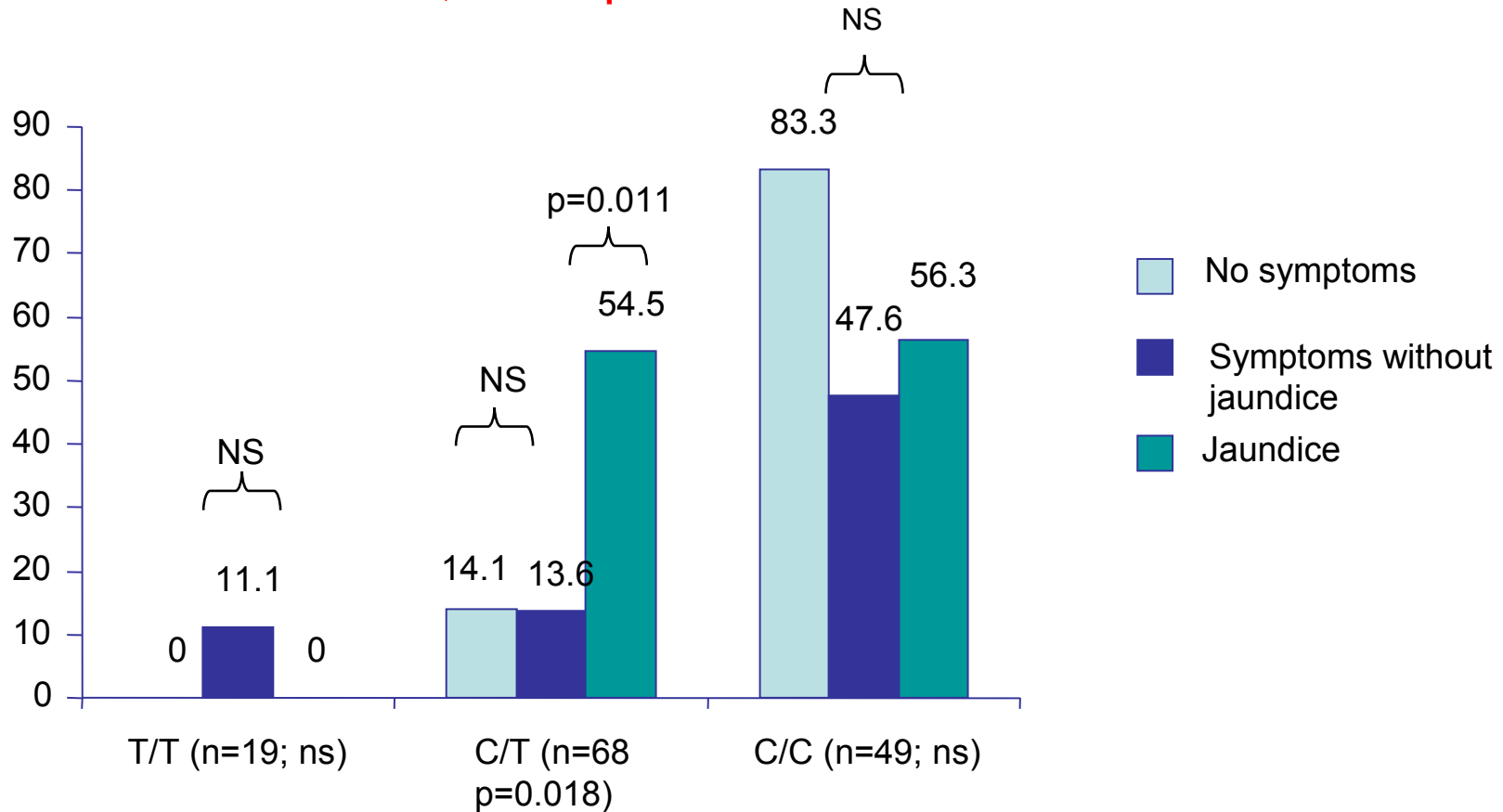
- S'inscrire dans une stratégie thérapeutique globale, intégrant les traitements ARV, anti-VHC + / – VHB, et les comorbidités (notamment addictions)
- Peut être plus précoce que chez un patient mono-infecté VIH en respectant les recommandations actuelles (AIII)
- Prioritaire sur le traitement anti-VHC lorsque tous deux sont nécessaires (AIII)
- Prendre en compte la gravité de l'atteinte hépatique sous-jacente et le potentiel hépatotoxique intrinsèque de la plupart des ARV (AIII)
- Adapter le choix des molécules ARV, en particulier :
  - En cas d'insuffisance hépatocellulaire modérée (cirrhose Child B) : Utiliser avec prudence les INNTI, certains IP/r et l'abacavir (AIII)
  - En cas d'insuffisance hépatique sévère (cirrhose Child C) : Éviter les INNTI, certains IP/r et ABC, sauf si aucun autre choix n'est possible (AII)
- Prendre en compte le risque d'interactions avec la bithérapie anti-VHC concomitante ou prévue à court terme :
  - En proscrivant la ddI (A1a) et d4T
  - En évitant d'utiliser l'AZT (A1a)
  - En n'utilisant ABC qu'en l'absence d'alternative et en mesurant les concentrations de ribavirine (AIIa)
- Nécessite un suivi rapproché des fonctions hépatiques (AIII)
- S'appuyer sur les résultats de dosages pharmacologiques, en particulier en cas d'insuffisance hépatocellulaire (AIIb)
- S'assurer de la prise en charge des addictions (alcool, médicaments...) (AIII)

# Indications du traitement



# Genetic Variation in IL28B (rs 12979860) and Spontaneous Clearance of HCV

## Relationship between IL28B polymorphism, clinical manifestation, and spontaneous clearance

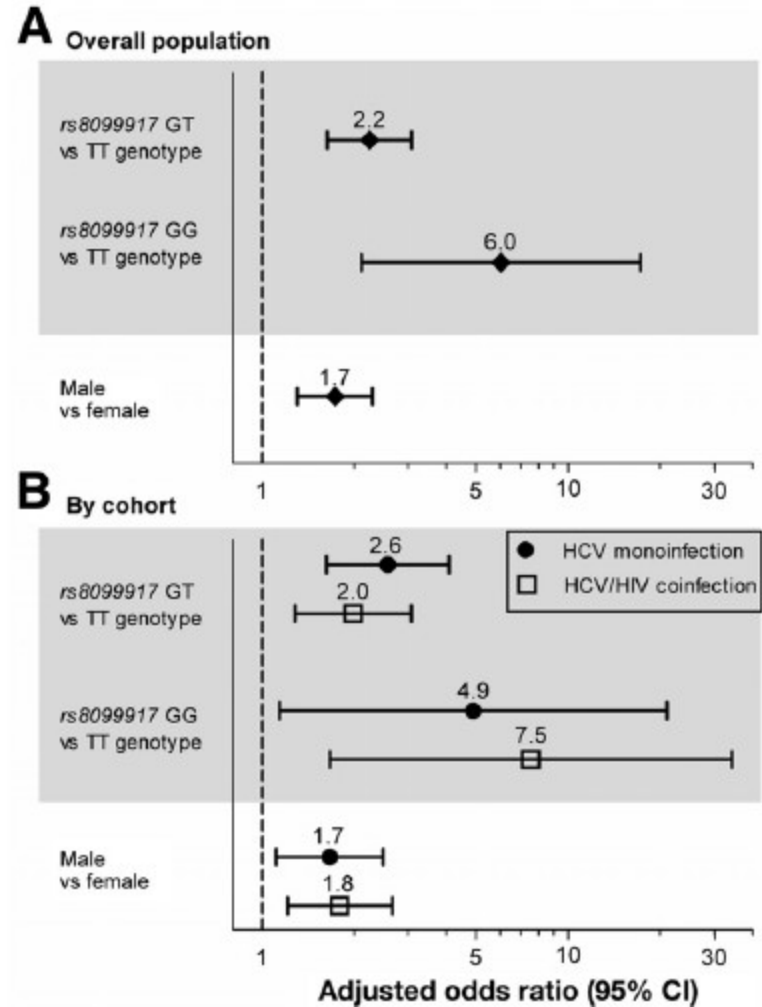


# Rs 8099917 G-Risk Allele and Progression to Chronicity

## Predictors of chronic vs. spontaneously cleared HCV infection

1362 individuals  
1015 HCV infected  
347 who cleared the virus spontaneously  
448 HCV/HIV co-infected

Rs 8099917 G-risk allele is associated with progression to chronicity in either HCV or HCV/HIV co-infected patients.



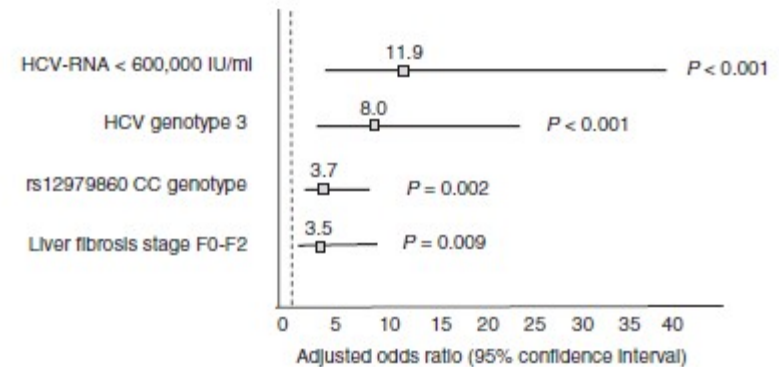
# Rs 12979860 and Treatment Response in HCV/HIV Co-Infected Patients

## Distribution of HCV genotype and treatment outcome according to IL28B genotypes

164 HCV/HIV co-infected patients treated with PEG IFN + RBV

	CC (N=75)	CT (N=73)	TT (N=16)	P
HCV genotype [n (%)]				
1 (N=95)	34 (45)	51 (70)	10 (63)	0.001
3 (N=51)	35 (47)	14 (19)	2 (12)	
4 (N=18)	6 (8)	8 (11)	4 (25)	
Treatment outcome [n (%)]				
SVR (N=90)	56 (75)	27 (37)	7 (44)	<0.001
NR (N=74)	19 (25)	46 (63)	9 (56)	

Predictors of sustained virologic response to PEG IFN - RBV therapy in HIV/HCV co-infected patients.



# Traitement de l'hépatite aiguë C



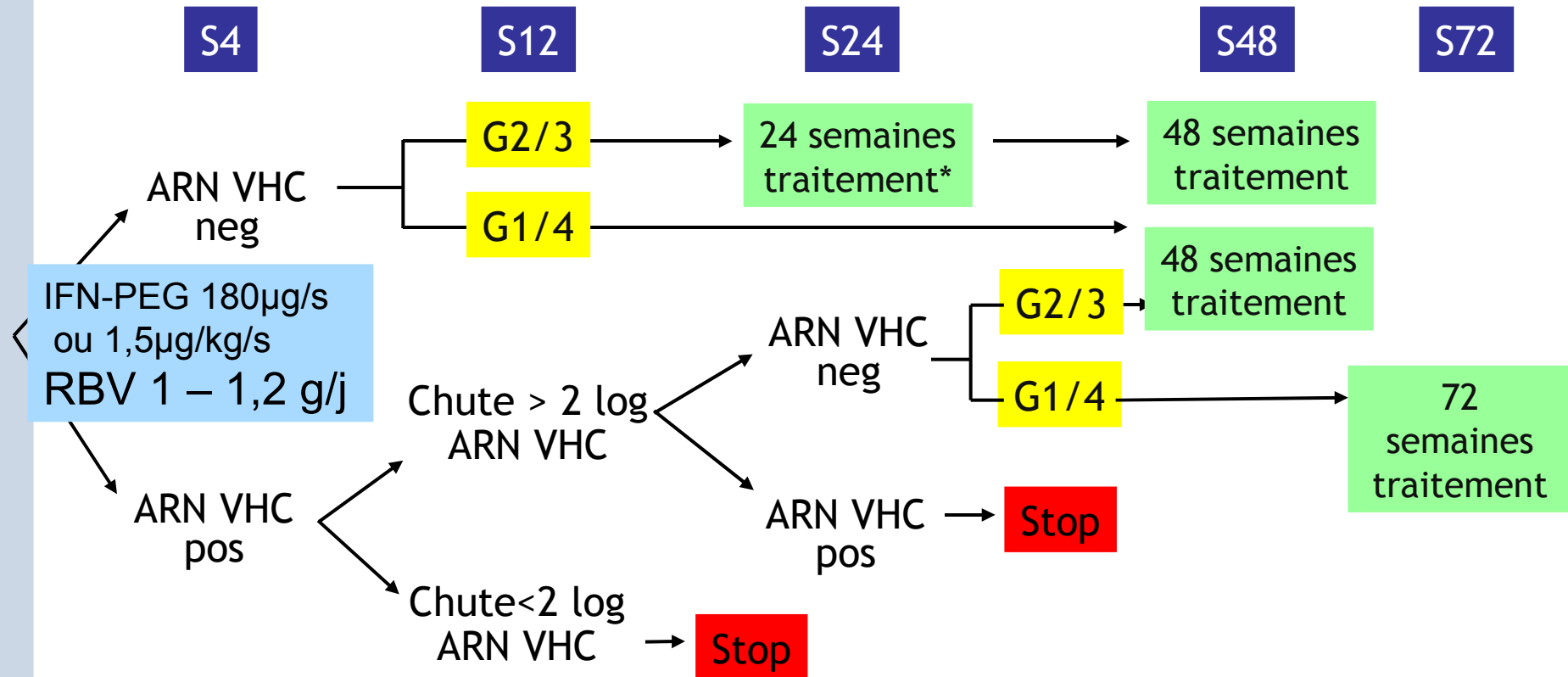
- Traitement réduit passage à la chronicité
- Traitement si ARN VHC + après 3 mois
- Traitement précoce si CD4 > 500/mm<sup>3</sup> ou ARN VHC élevé
- IFN-PEG ( 1,5 µg/kg/sem ou 180 µg/sem) et RBV (800-1200 mg/j) 24 à 48 sem
- RVP : 0 à 71%

Gilleece YC et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 40: 41-46

Serpaggi J et al. Aids 2006; 20: 233-240

Dominguez S et al. Aids 2006; 20: 1157-1161

# Durée de traitement anti VHC en fonction de la réponse virologique per thérapeutique



- Chez les patients avec une charge virale initiale basse et une fibrose minime.
- RBV : ribavirine

# Que faire chez les non répondeurs

## Histologie

### METAVIR 0–1

- Attendre les nouveaux traitements (antiprotéases, antipolymérase)

### METAVIR 3–4

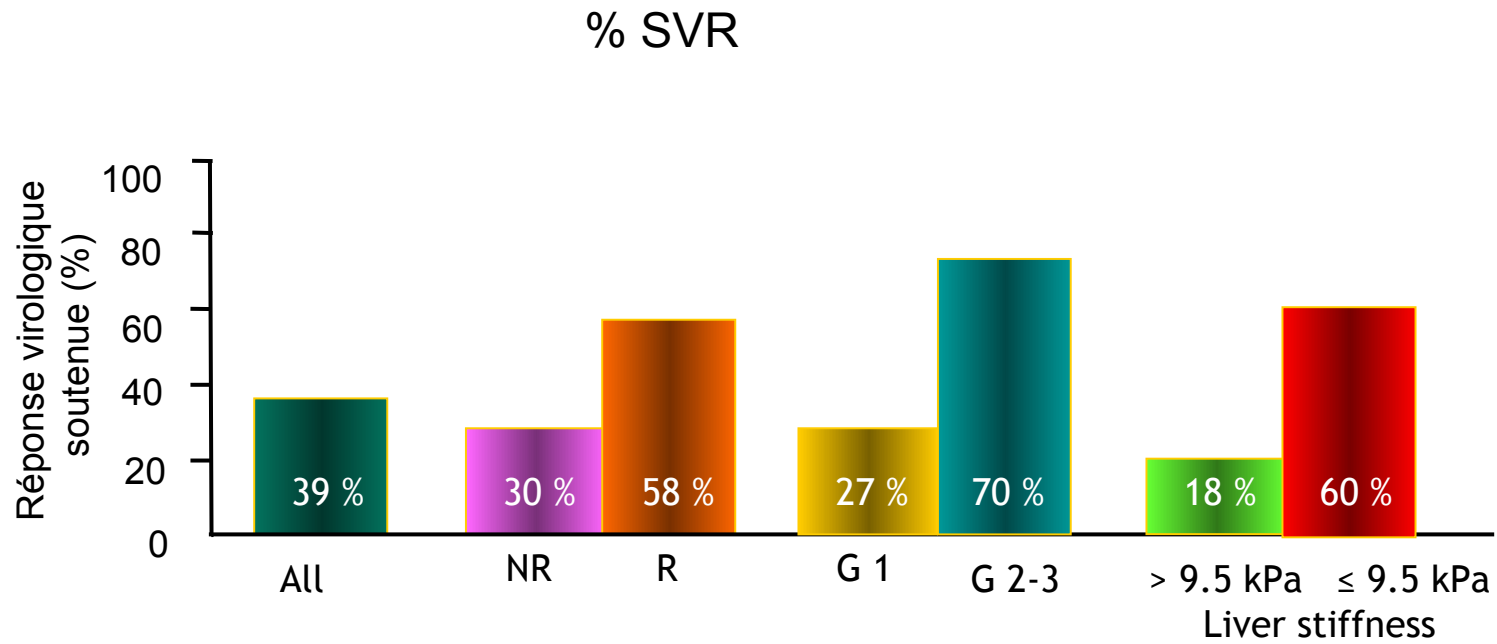
- Retraitement Peg-IFN + RBV
- Augmentation dose de Peg 360µg et de RBV
- Trt insulino résistance

### METAVIR 2–3

- Retraitement Peg-IFN + RBV
- Augmentation dose de Peg 360µg et de RBV
- Trt insulino résistance

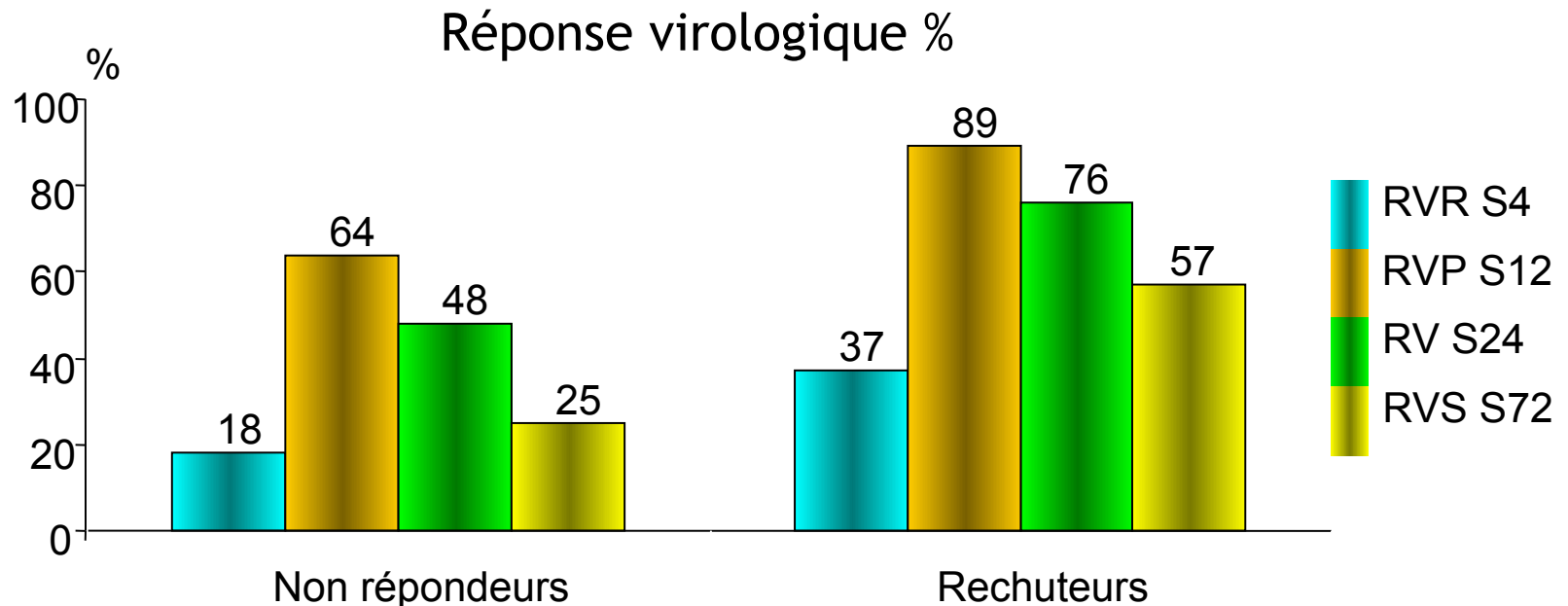
# Retraitement par PEG-IFN + RBV des non répondeurs

Retreatment by PEG-IFN $\alpha$ -2a (180  $\mu$ g/w) + RBV (weight-adapted), 48 w, in 51 co-infected non responders (NR : 64%) or relapsers (R : 36%) to PEG-IFN + RBV 800 mg, IFN + RBV or IFN



# Retraitement des malades VIH-VHC : intérêt du dosage plasmatique de la ribavirine à S4 pour la RVS

- Etude prospective du traitement par PEG-IFN $\alpha$ -2a + RBV (1 000 mg si < 75 kg et 1 200 mg si  $\geq$  75 kg) durant 12 mois chez 55 malades non-répondeurs (66 %) ou rechuteurs (34 %) après un premier traitement non optimal par IFN standard (23 %), IFN + RBV (31 %), PEG-IFN + RBV (800 mg/j) (45 %)
- RVS : 36 %, 23 % (génotype 1-4) et 73 % (génotype 2-3)
- Taux plasmatique de RBV à S4 est plus bas chez les non répondeurs que chez les répondeurs (1,89 vs 2,55  $\mu$ g/ml ) (p = 0,02)



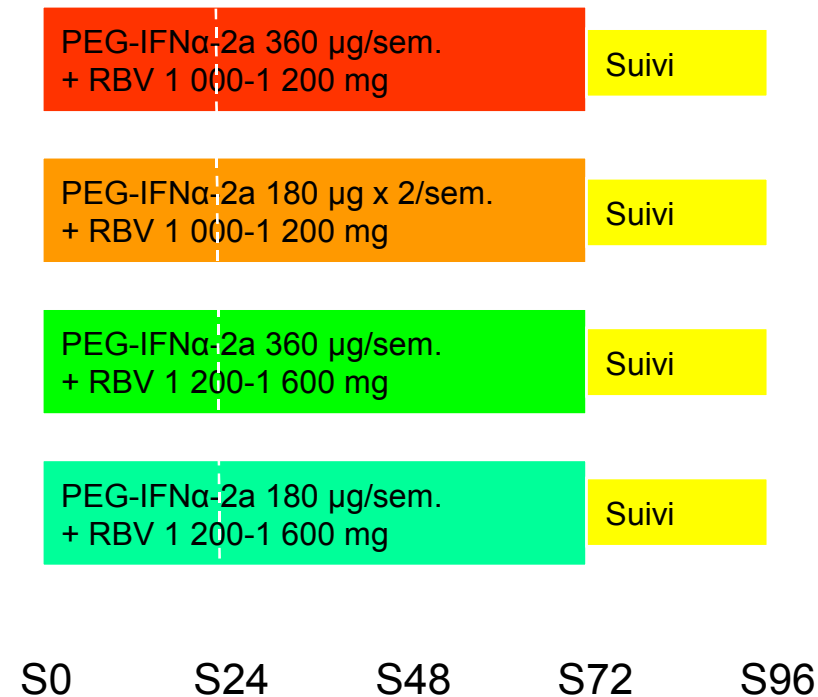
- Facteurs de RVS : génotype 2-3 et taux plasmatique de RBV à S4

# SYREN : VHC vrais non répondeurs

## Renforcement thérapeutique

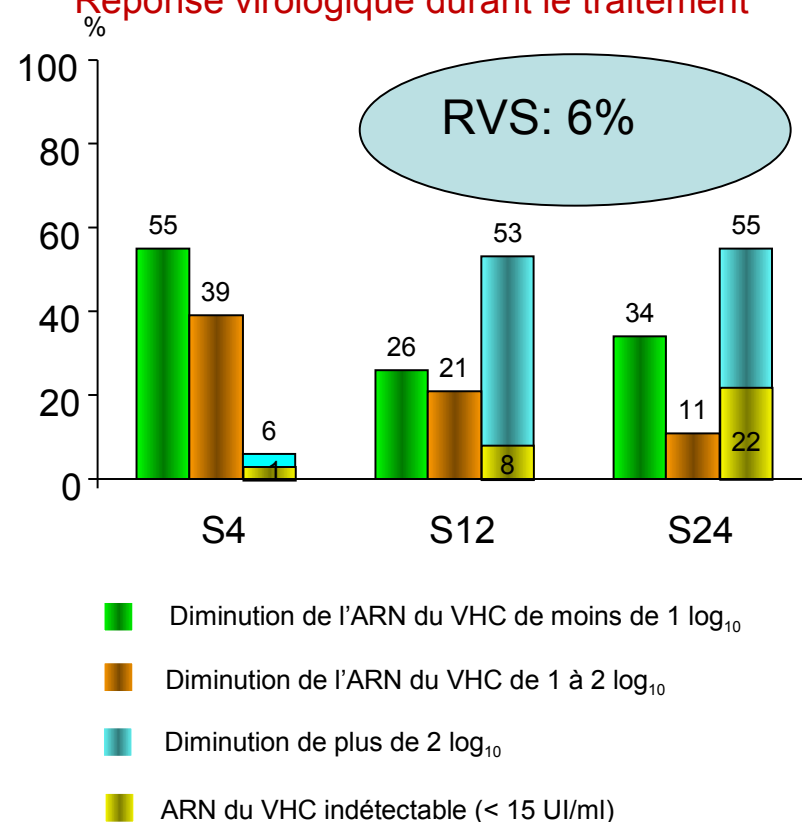


- Etude ouverte randomisée de phase 2b
- 104 malades de génotype 1 non-répondeurs à un traitement par PEG-IFN $\alpha$ -2a et ribavirine
- Résultats préliminaires de 101 malades à 24 semaines.

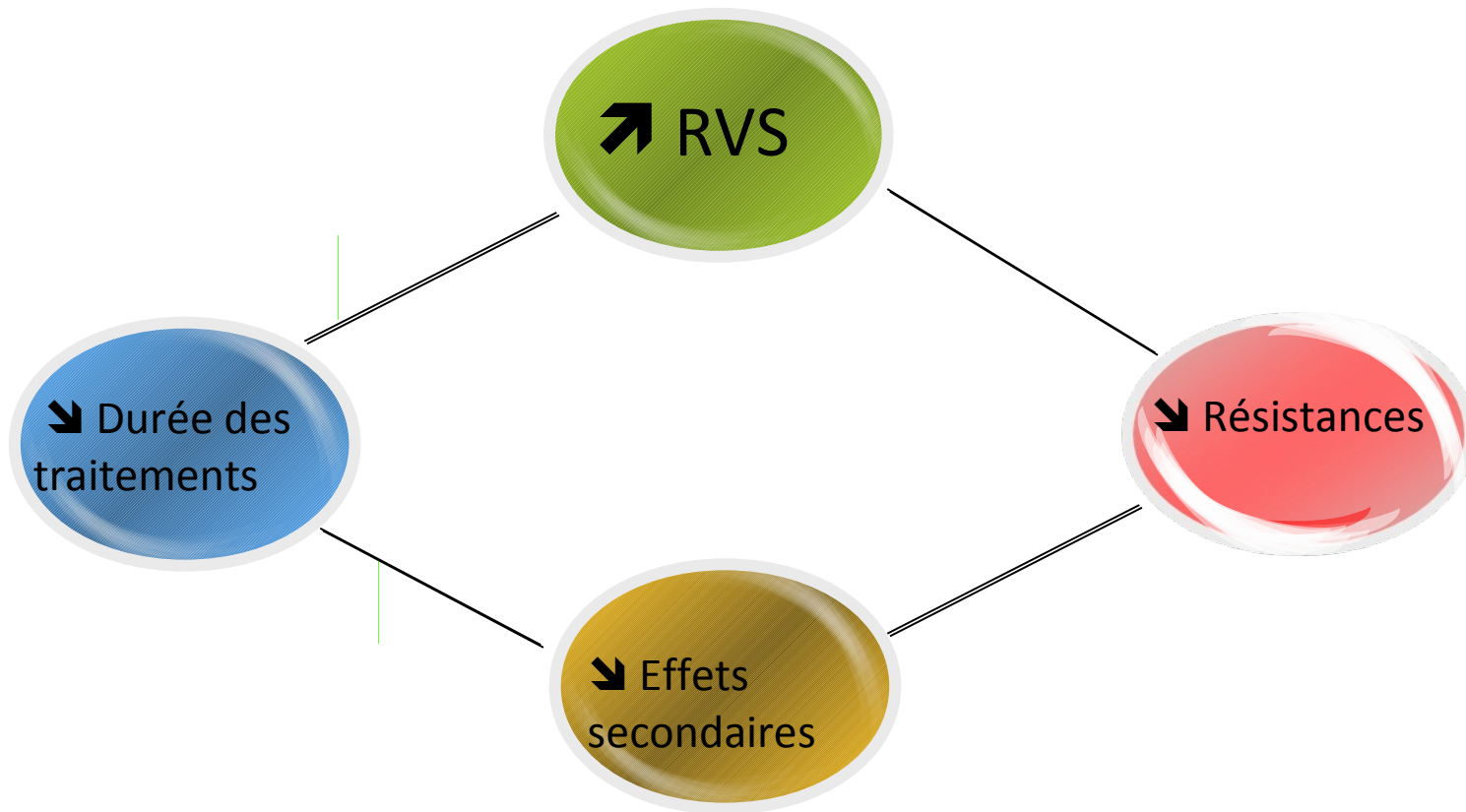


Analyse intermédiaire  
n = 101

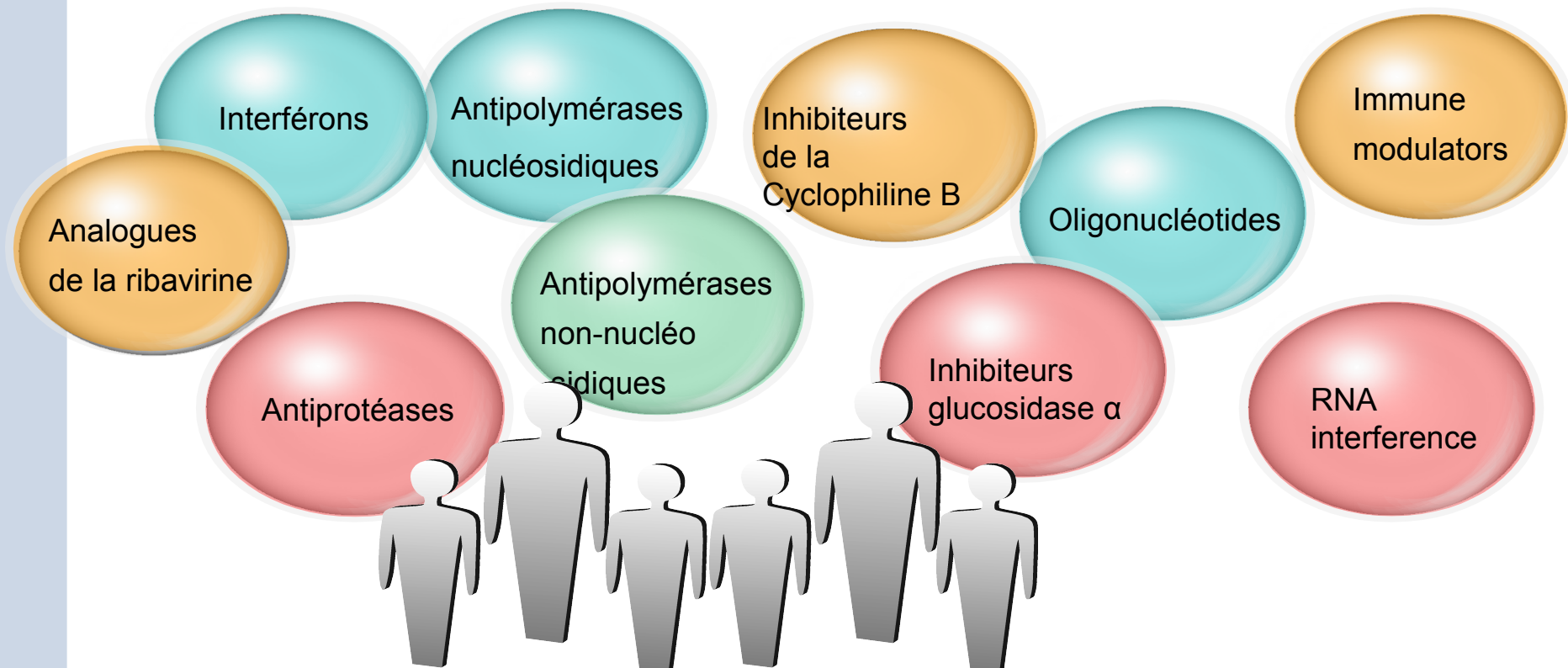
Réponse virologique durant le traitement



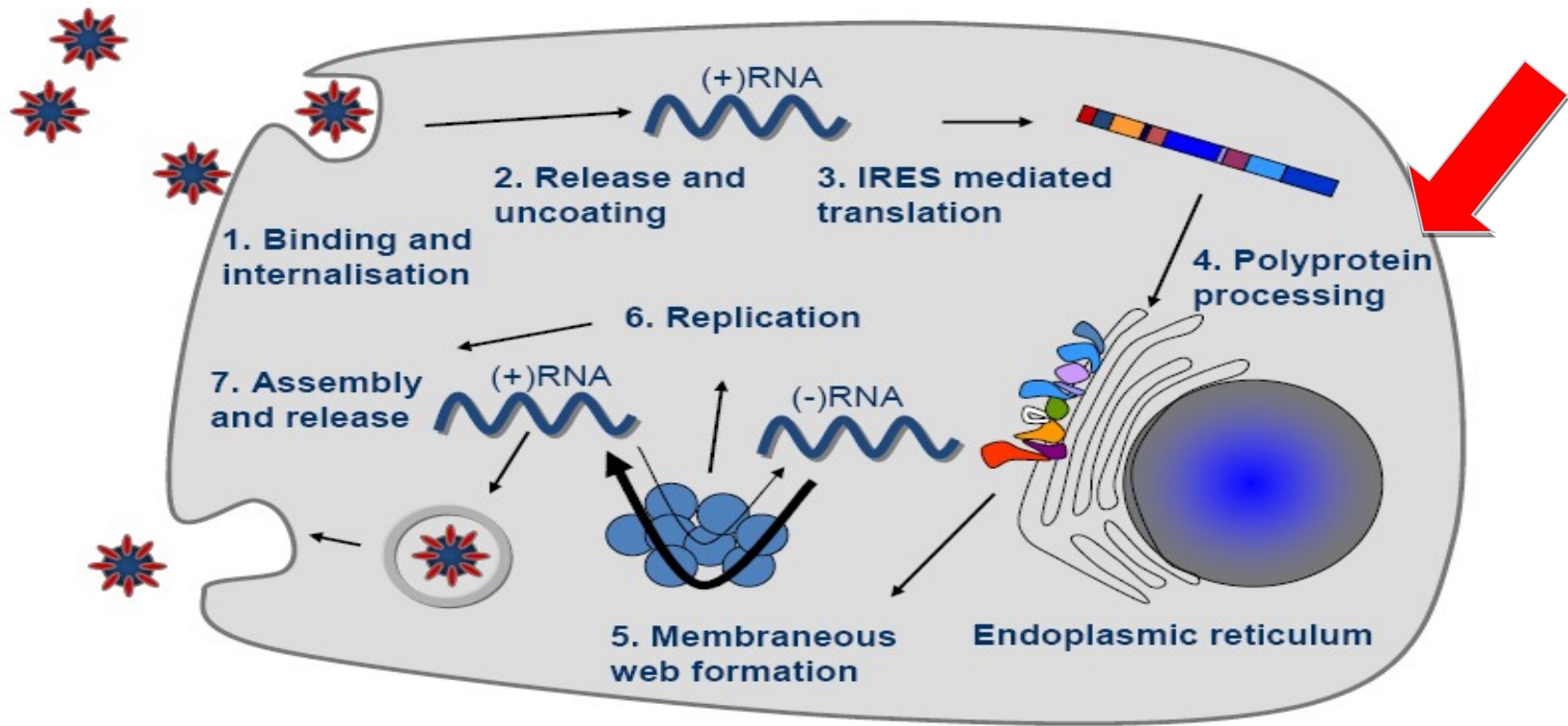
# Objectifs des nouveaux traitements



# Les nouvelles voies thérapeutiques

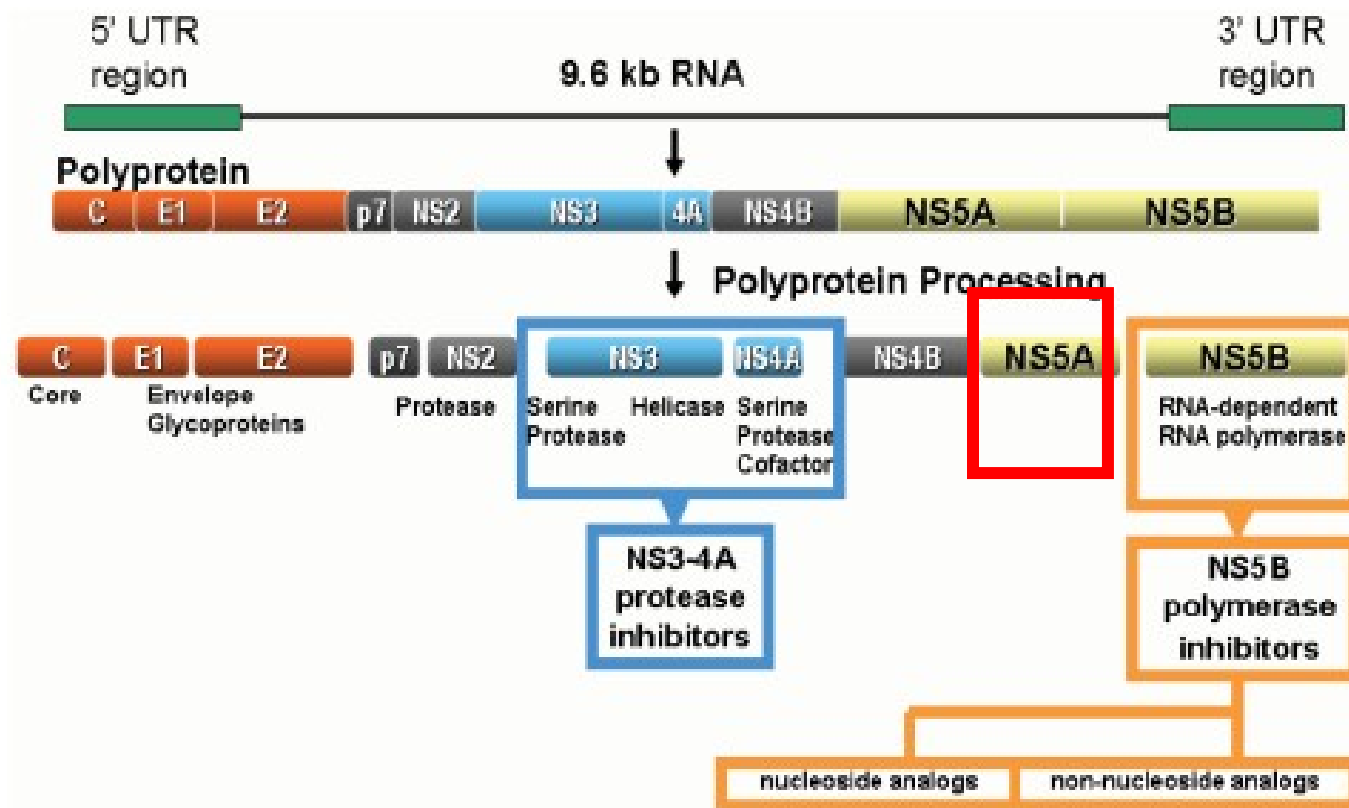


# Cycle de vie du VHC et cibles thérapeutiques potentielles

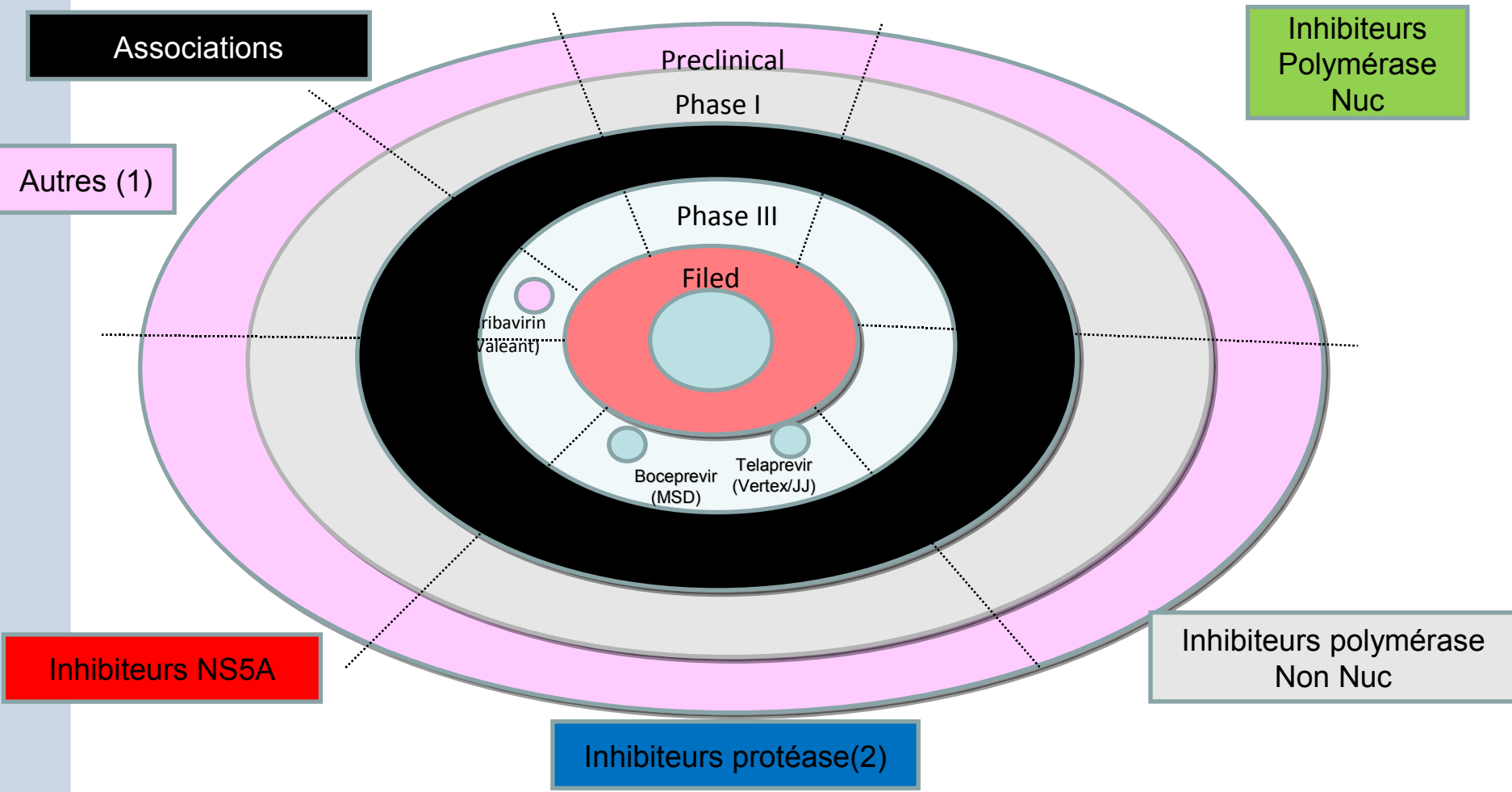


Adapted from Moradpour et al., Nat Rev Microbiol 2007;5:453-63

# Les inhibiteurs spécifiques du VHC STAT-C / DAAs (AVD)



# DE NOUVEAUX TRAITEMENTS SERONT DISPONIBLES EN 2011



# Résultats des phase II chez les patients génotype 1 naïfs

## Réponse Virologique soutenue

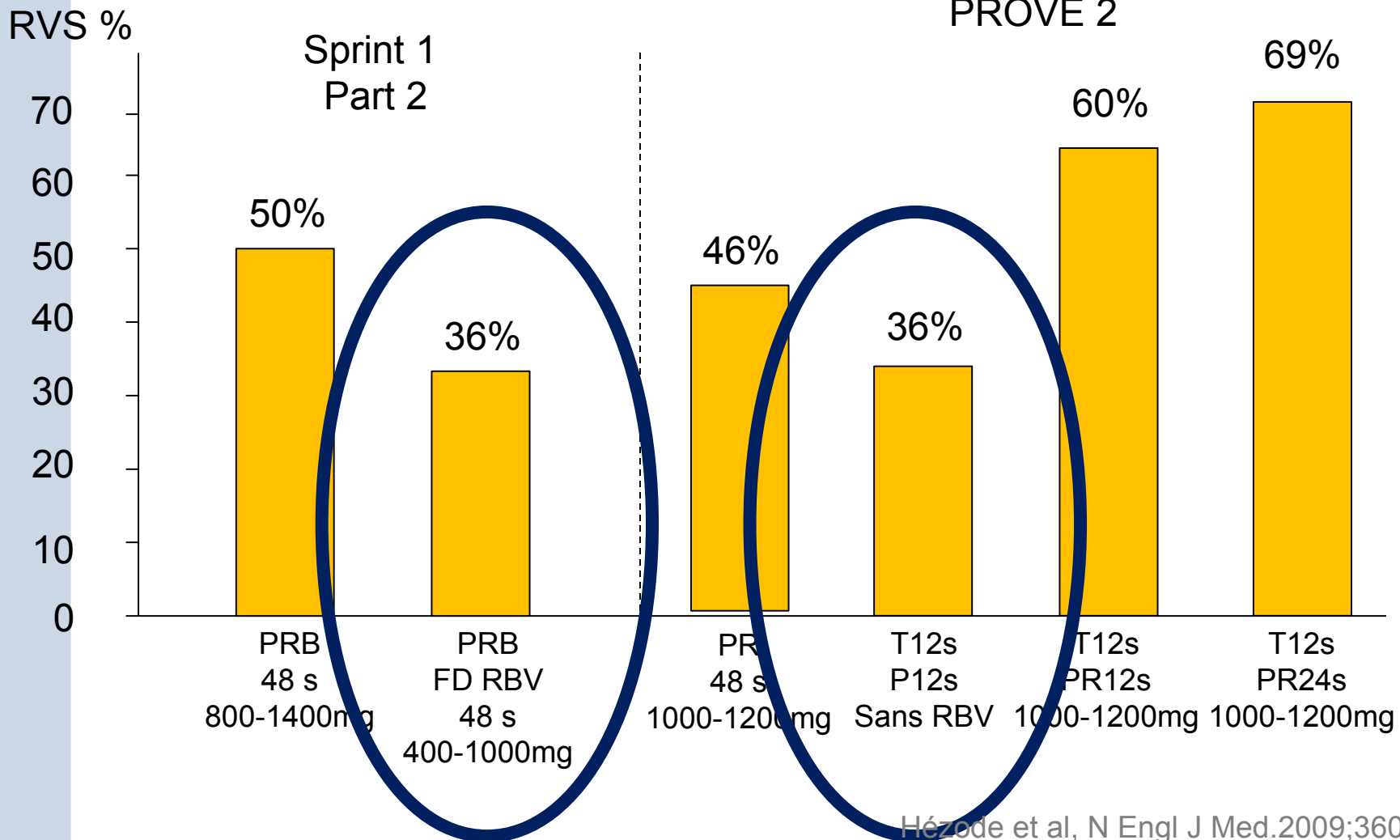
Bocéprévir 800mg			Telaprévir 750mg					
Sprint 1 US/Canada/Europe			Prove 1 US			Prove 2 Europe		
P/R*	P/R/B	P/R/B	P/R**	P/R/T+	P/R/T++	P/R**	P/R/T+	P/R/T
Control 48 S	28 S lead-in	48 S lead-in	Control 48 S	(12+12) 24 S	(12+48) 48 S	Control 48 S	(12+12) 24 S	(12) 12S
38%	56%	75%	41%	61%	67%	46%	69%	60%
<del>Augmentation de la réponse par rapport à PR</del>								
	18%	37%		20%	26%		23%	14%

Hézode et al, N Engl J Med.2009;360:1839-50

Kwo PY et al . Lancet 2010: 376: 705-716

McHutchison JG, et al. N Engl J Med 2009;360:1827–38

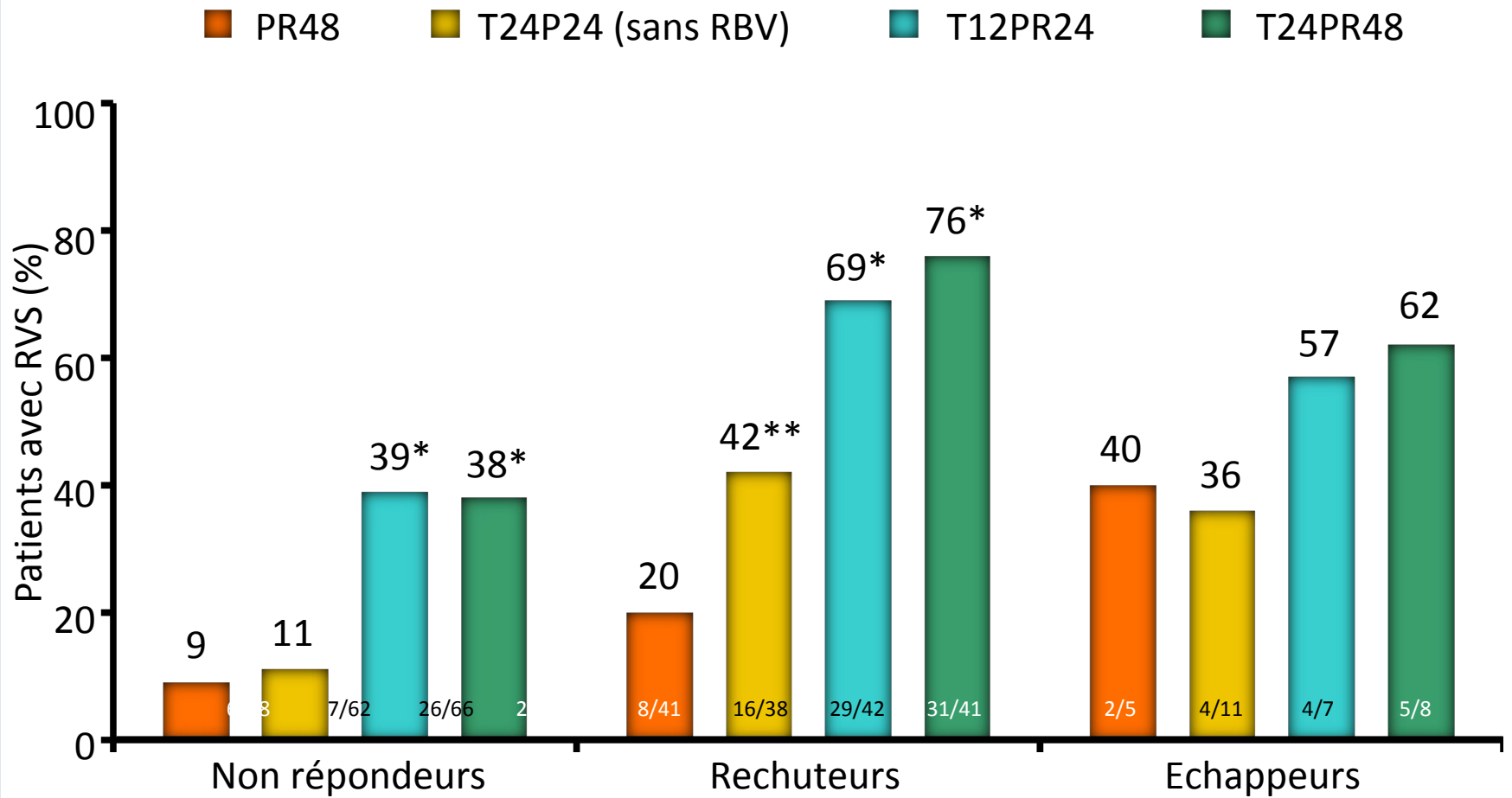
# La Ribavirine est indispensable à la RVS même avec les anti-protéases



Hézode et al, N Engl J Med.2009;360:1839-50  
Kwo PY et al . Lancet 2010: 376: 705-716.



# PROVE3: RVS chez les Non répondeurs



McHutchison JG, et al. N Engl J Med 2010;362:1292-303

# Effacité virologique Télaprévir ou Bocéprévir

## Patients génotype 1 Naïfs: Augmentation significative RVS versus Peg-IFN/RBV

Phase II

Télaprévir

RVS 61–69% avec 24 semaines Trt<sup>1,2</sup>  
RVS 81–85% avec Trt guidé par RVR<sup>3</sup>

## Patients génotype 1 Non répondeurs: Augmentation significative RVS versus Peg- IFN/RBV

Phase II

Télaprévir

RVS 51–59%<sup>5,6</sup>

Augmentation de la RVS quelque soit la  
non réponse

**RBV est nécessaire**

Phase II

Bocéprévir

RVS 54–56% avec 28 semaines Trt<sup>4</sup>  
RVS 67–75% avec 48-semaines Trt<sup>4</sup>

Phase III

Bocéprévir

RVS 59-66% <sup>7</sup>avec 48 semaines Trt  
Chez répondeurs partiels ou rechuteurs

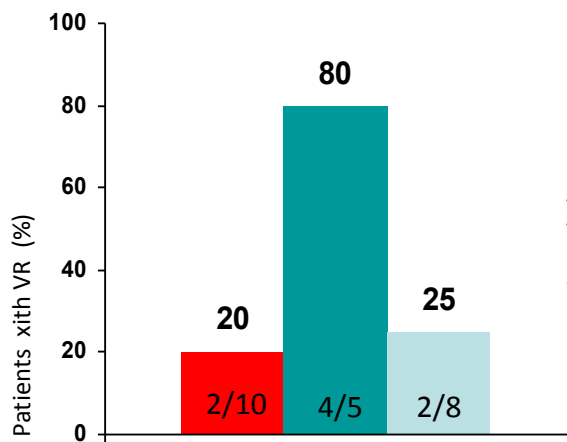
1. McHutchison JG, et al. N Engl J Med 2009;360:1827–38;
2. Hézode C, et al. N Engl J Med 2009;360:1839–50;
3. Adapted from Marcellin P, et al. Hepatol 2009;50(4 suppl):395A;
4. Kwo P, et al. Lancet 2010; 376: 705-716;
5. Berg T, et al. J Hepatol 2010;52(Suppl. 1):S2;
6. McHutchison JG, et al. N Engl J Med 2010;362:1292–303;
7. Merck SP press release August 2010

# Telaprevir : Efficacité limitée pour les patients de génotype non 1

## Génotype 2

n = 24

HCV RNA < 25 UI/ml

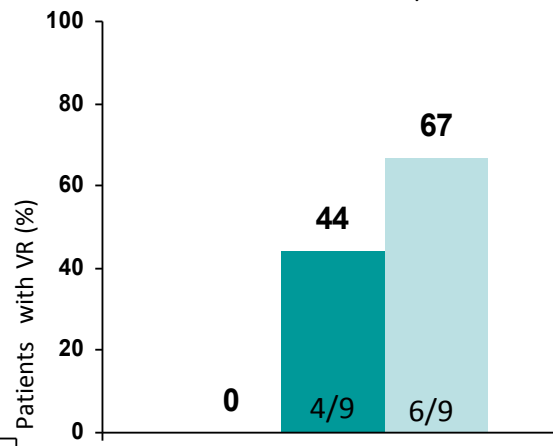


Mean decrease  
of viral load at J15

## Génotype 3

N = 23

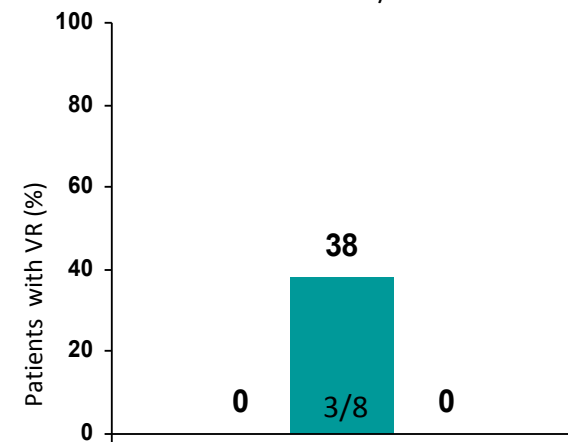
HCV RNA < 25 UI/ml



## Génotype 4

n = 26

HCV RNA < 25 UI/ml



TVR

TVR + PEG-IFN + RBV

PEG-IFN + RBV

- Efficace chez les génotype 2
- Non efficace chez les génotype 3
- Efficacité limitée chez les génotype 4

# Effets secondaires

## Télaprévir

Rash (37%)  
Sévère 7%

Anémie

Arrêt pour effets secondaires  
13 – 20%

## Bocéprévir

Anémie x 2 (≈50%)

Dysgeusie

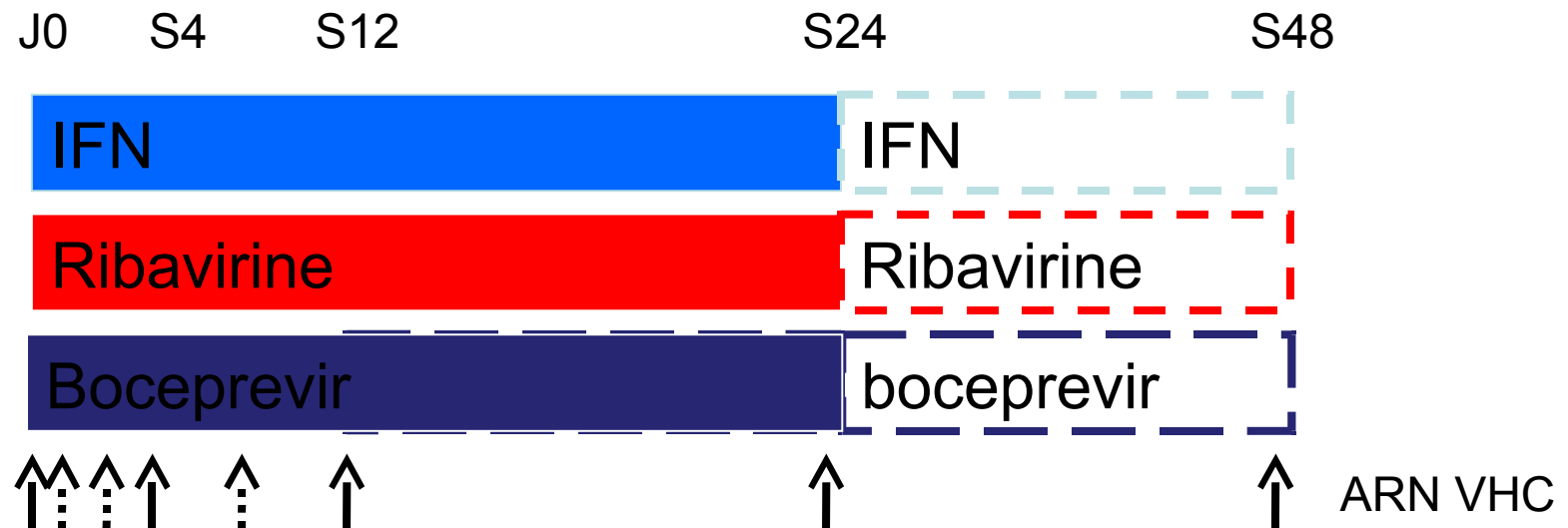
Vomissement

Arrêt pour effets secondaires  
9 -19%

McHutchison J et al, N Engl J Med 2009; 360 : 1827-1838  
Hezode C et al . N Engl J Med 2009; 360: 1839-1850  
Kwo P et al. Lancet 2010; 376: 705-716.

# Nouveaux traitements demain génotype 1 : trithérapie ( 2011-2015 )

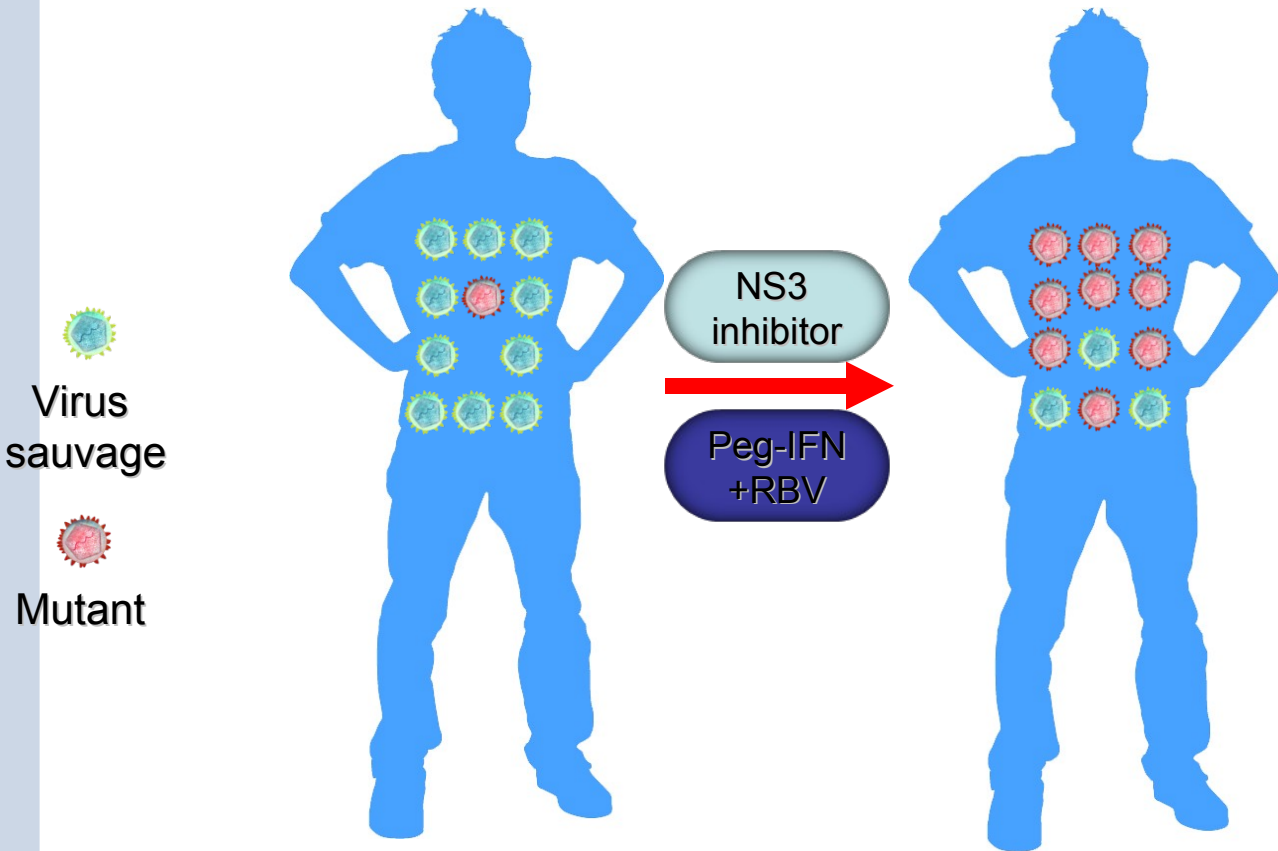
- Durée plus courte de traitement
- Amélioration de la RVS : 70 à 80% naïfs , 40% NR



ARN VHC indétectable à S4 = 24 semaines  
ARN VHC détectable à S6 : attention

ATU 2011: Patients Génotype 1 NR F3/F4 non décompensée

# Résistance survient en cas d'échec au traitement



**Echec du traitement : 30%**

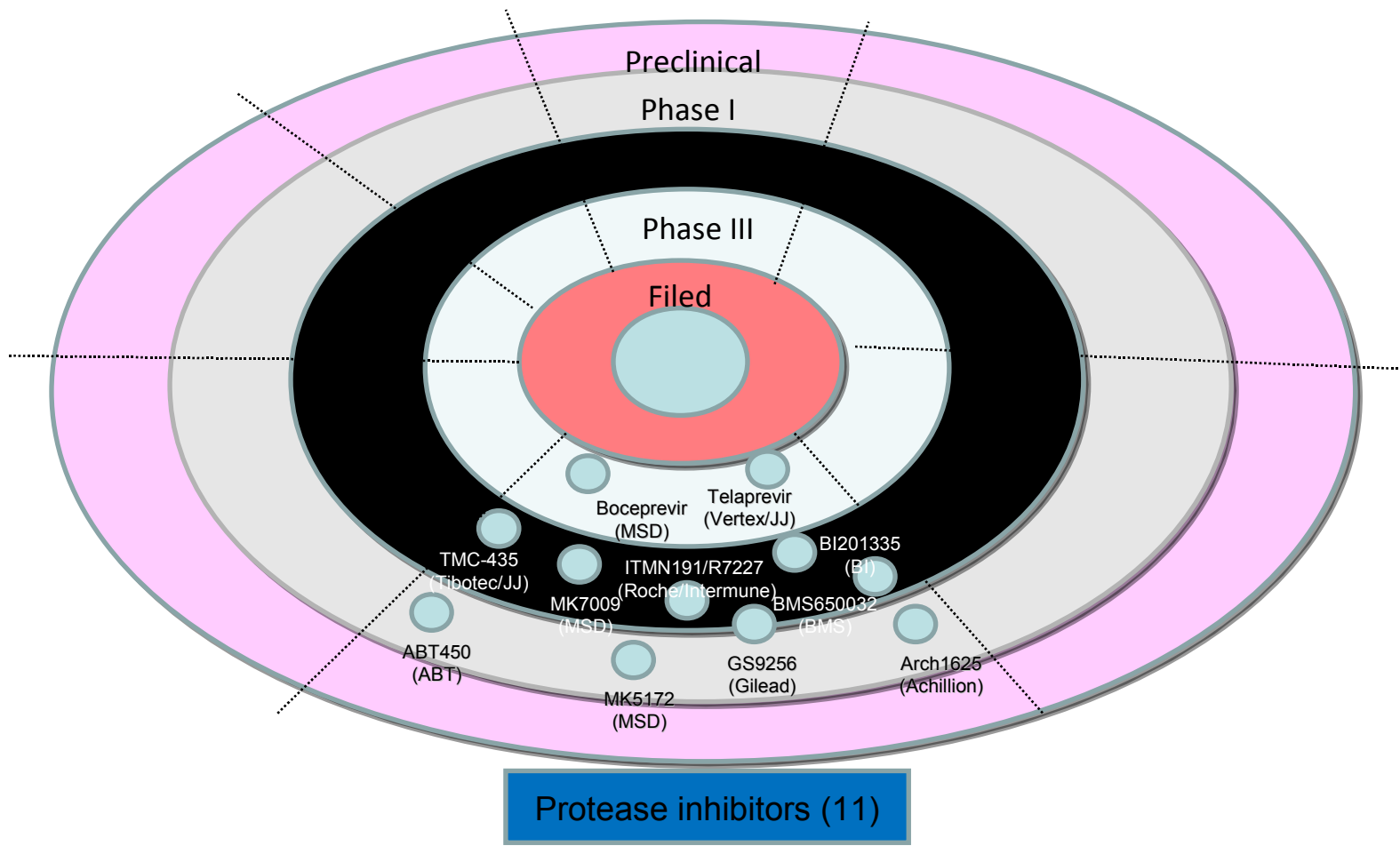
~15% Arrêt du Trt

~15% echec virologique

- ~5% échappement
- ~10% rechute

McHutchison JG, et al. N Engl J Med 2009;360:1827-38  
Hézode C, et al. N Engl J Med 2009;360:1839-50; Marcellin P, et al. Hepatol 2009;50(Suppl. 4):395A  
Adapted from Kwo P, et al. J Hepatol 2009;50(suppl 1):S4

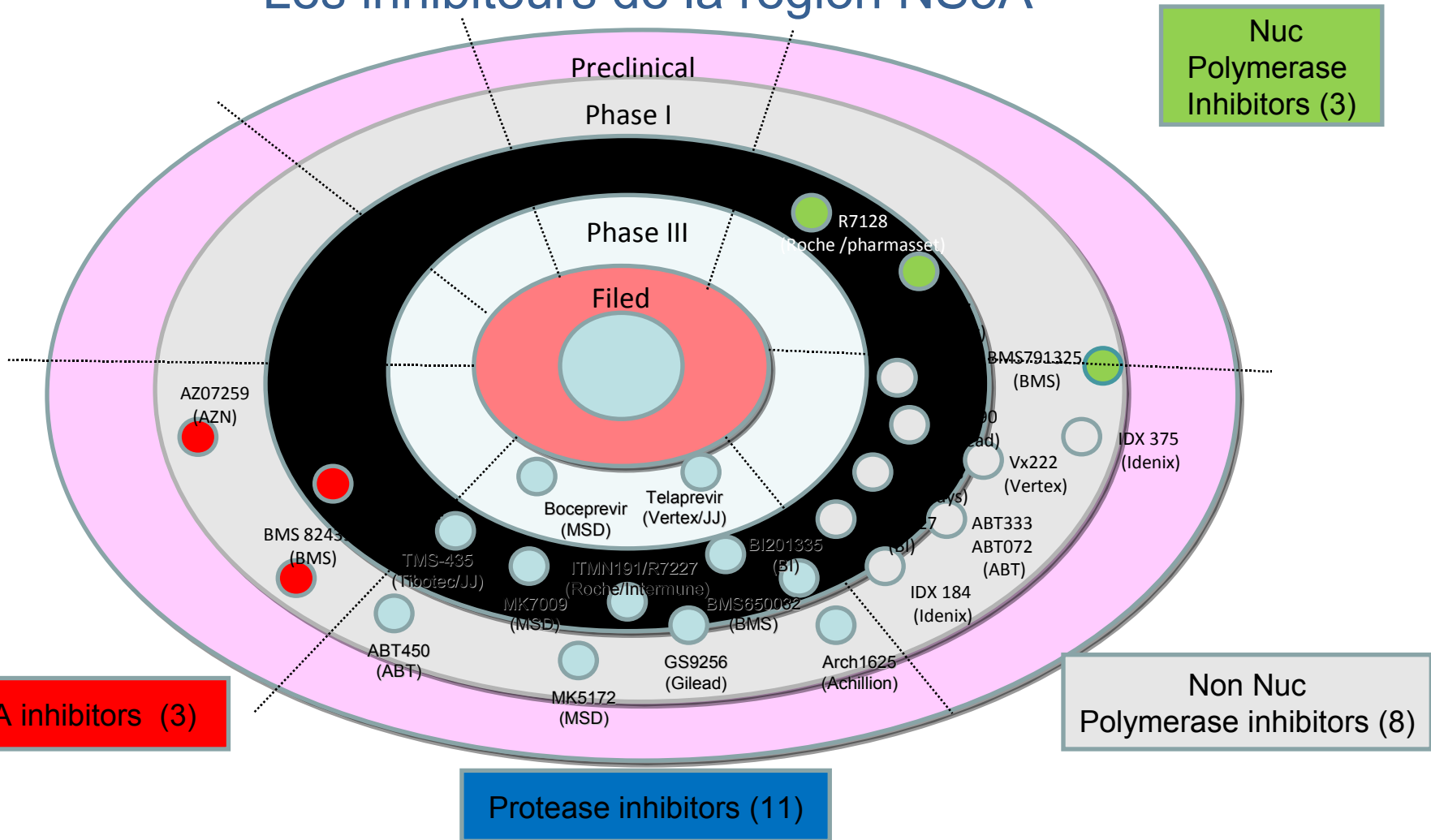
# 2<sup>ème</sup> génération des anti protéases



Protease inhibitors (11)



# Les inhibiteurs de la région NS5A



NS5A inhibitors (3)

Protease inhibitors (11)

Nuc  
Polymerase  
Inhibitors (3)

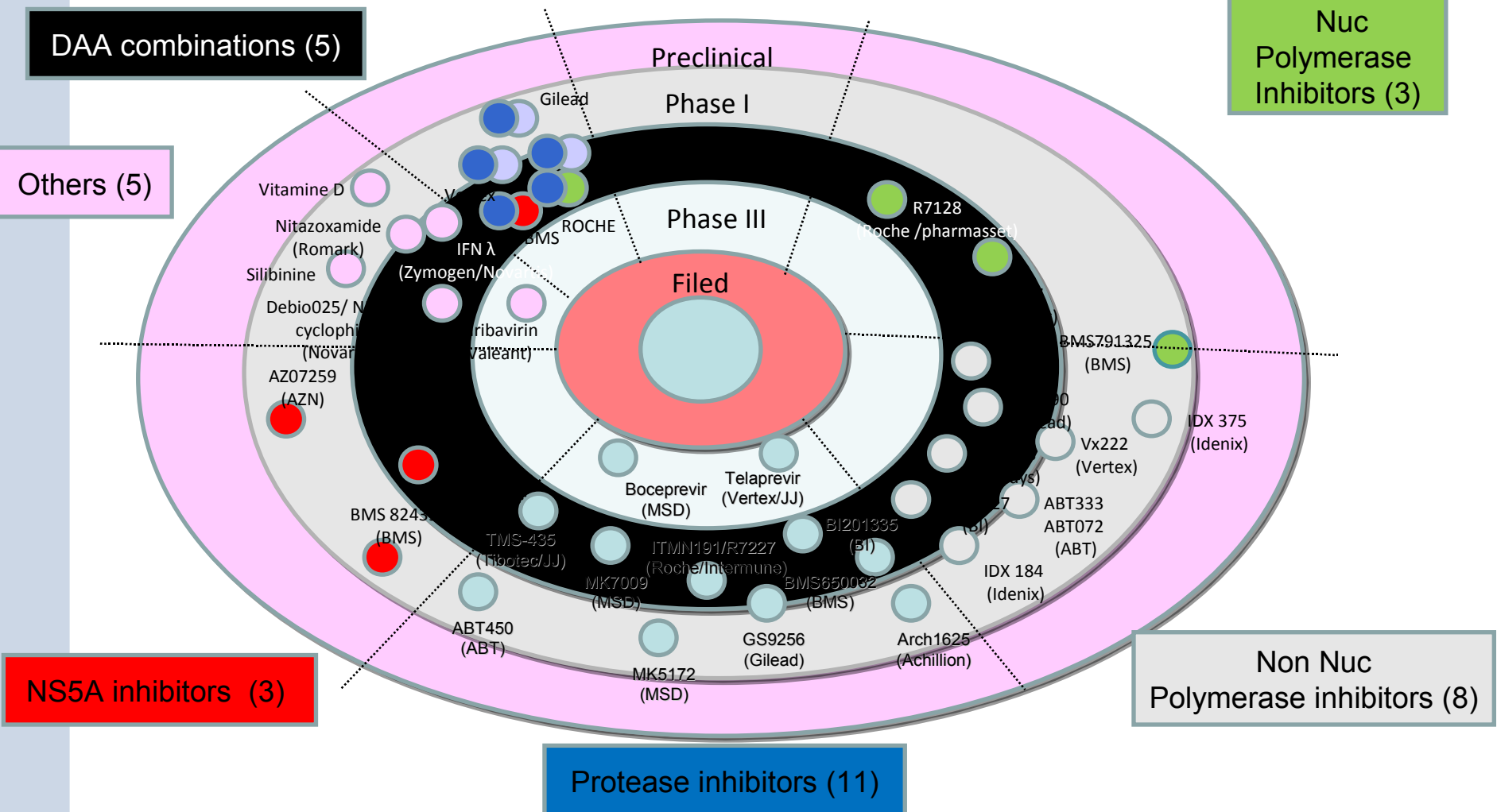
Non Nuc  
Polymerase inhibitors (8)

# Absence de résistance croisée entre les différentes classes d'AVD et Peg-IFN/RBV

HCV Target	Variant	DAA class							IFN	RBV
		NS3 Linear	NS3 Macrocytic	NS5A inhibitor	NS5B nucleoside	NS5B Palm	NS5B Thumb	NS5B Finger		
NS3 Protease	V36M	R	S	S	S	S	S	S	S	S
	T54A	R	S	S	S	S	S	S	S	S
	R155K	R	R	S	S	S	S	S	S	S
	A156T	R	R	S	S	S	S	S	S	S
	D168V	S	R	S	S	S	S	S	S	S
NS5A	L28V	S	S	R	S	S	S	S	S	S
	Y93H	S	S	R	S	S	S	S	S	S
NS5B	S282T	S	S	S	R	S	S	S	S	S
	C316Y	S	S	S	S	R	S	S	S	S
	M414T	S	S	S	S	R	S	S	S	S
	R422K	S	S	S	S	S	R	S	S	S
	M423T	S	S	S	S	S	R	S	S	S
	P495S	S	S	S	S	S	S	R	S	S

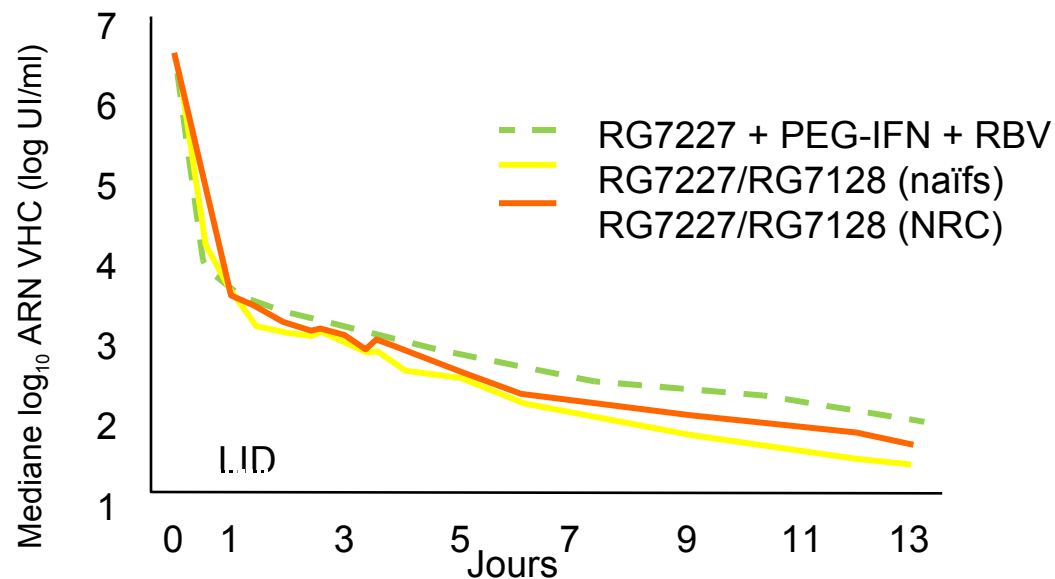
R = resistant = >4-fold increase in EC<sub>50</sub>; S = susceptible = <4-fold change in EC<sub>50</sub>; EC<sub>50</sub> = 50% effective concentration (replicon assay)  
 DAA = direct-acting antiviral agent

# Les associations d'AVD débutent



# Association antiprotéase et inhibiteur de l'ARN polymérase dans le VHC

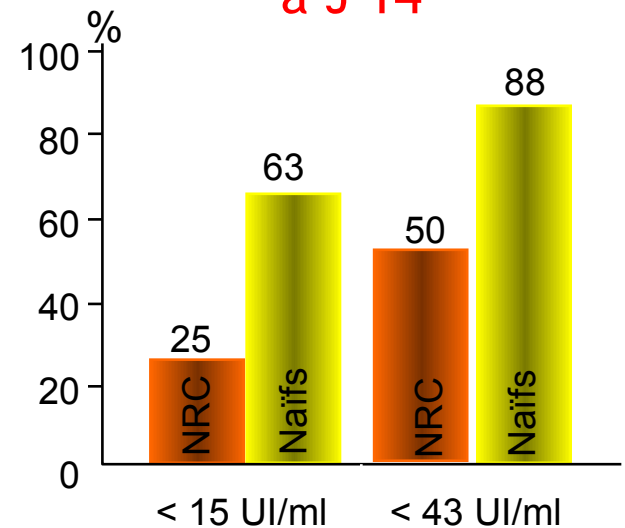
## Diminution médiane de la charge virale



RG7128 1000 mg x 2/j + RG7227 900 mg x 2/j

LID : limite inférieure de détection < 15 UI/ml

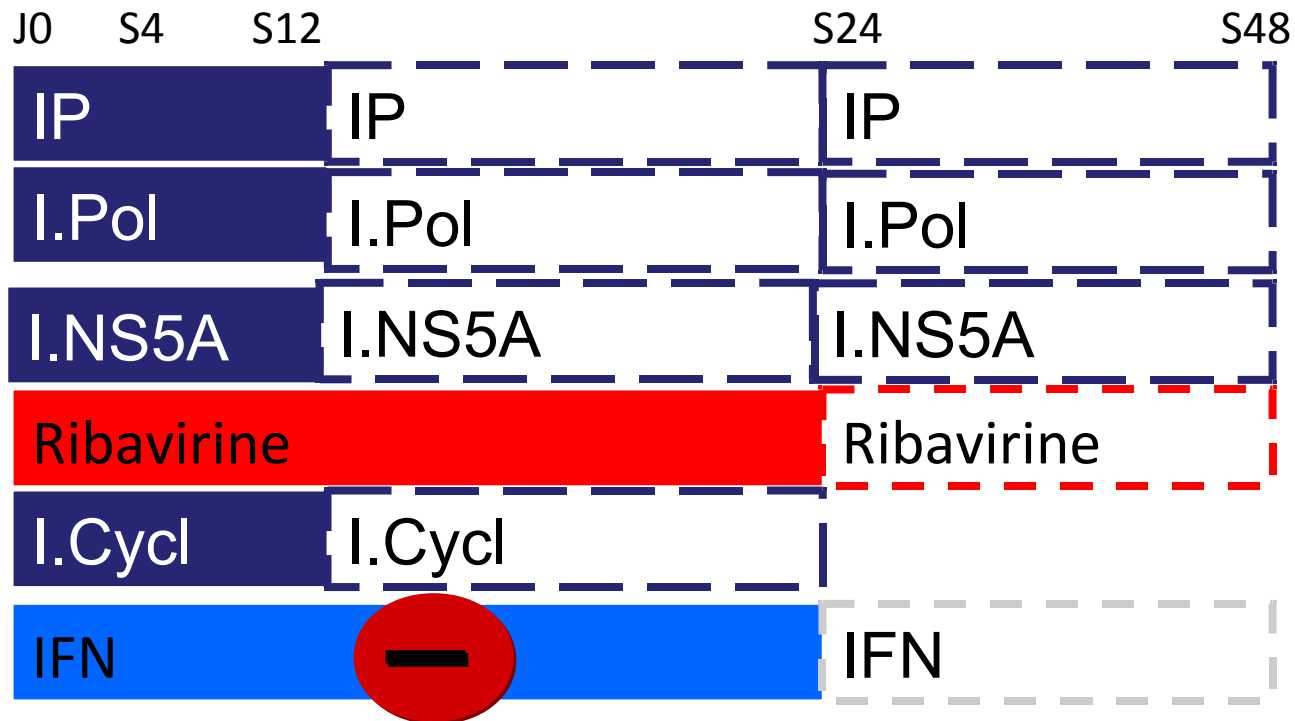
## Réponse virologique à J 14



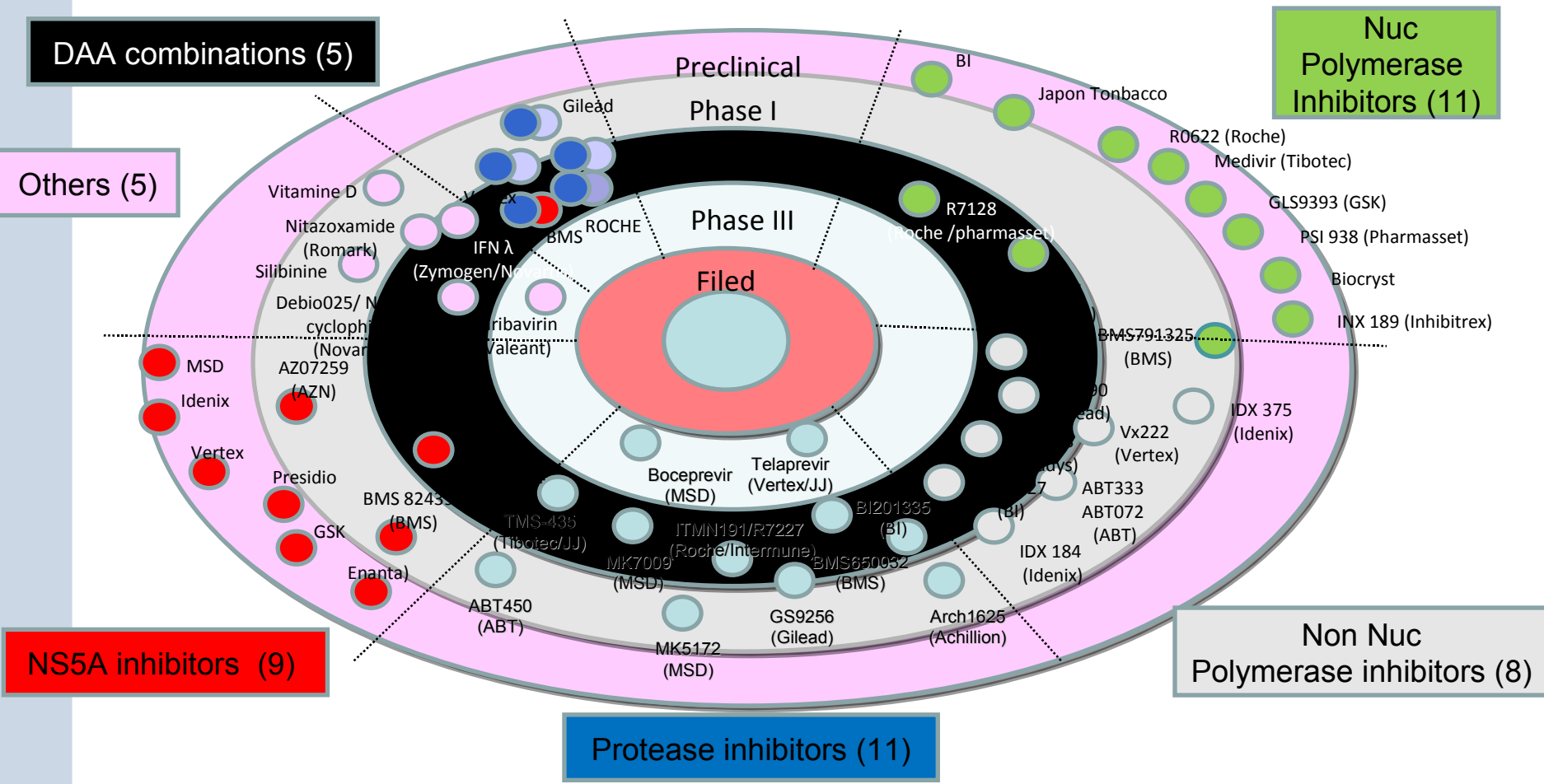
Non répondeurs complets NRC = réduction ARN VHC < 1 log<sub>10</sub> UI/ml à S4 ou < 2 log<sub>10</sub> UI/ml à S12

# Nouveaux traitements après demain : bi tri quadrithérapie ou multithérapie ?

- Durée encore plus courte de traitement ?
- Amélioration de la RVS : > 80%



# Le Future est prometteur ....



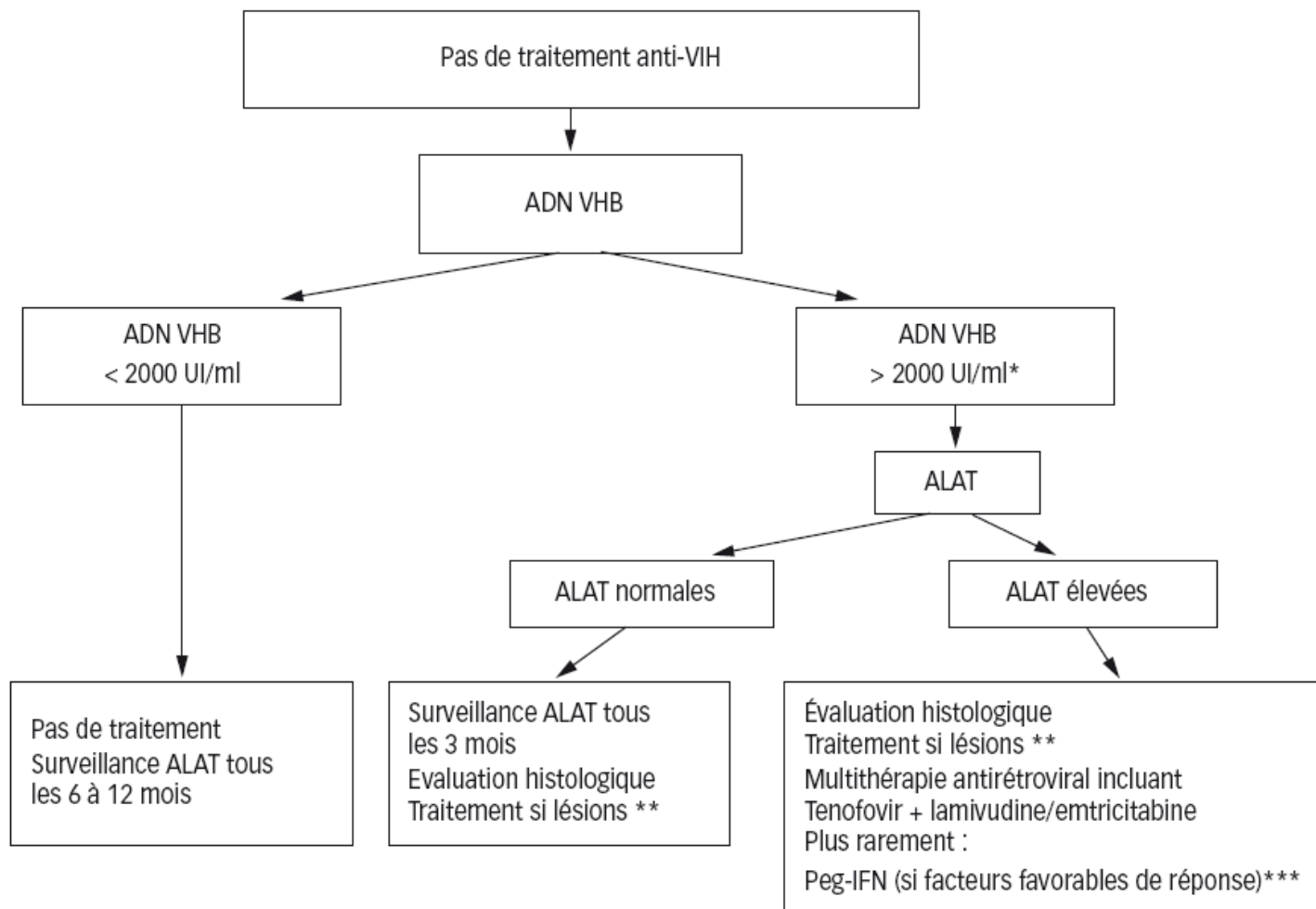
# Co-infections par les virus des hépatites :

## Recommandations

### Chez le patient co-infecté par le VHC

- Considérer l'indication thérapeutique anti-VHC chez les patients infectés par le VIH (AIII)
- Traiter une hépatite C aiguë par l'association IFN peg et RBV pendant 24 ou 48 semaines (selon la rapidité de disparition de CV) si l'ARN du VHC n'est pas éliminé spontanément dans les trois mois suivant le début de l'infection (AIIa)
- Traiter une hépatite C chronique par l'association IFN peg et RBV pendant au moins 48 semaines (AIIa)
  - Traitement sur une période plus longue à envisager en fonction de la réponse virologique précoce
- Contre-indiquer ddl et d4T, déconseiller l'utilisation d'AZT et être prudent avec ABC en cas de traitement ARV concomitant au traitement anti-VHC (AIIa)
- Maintenir par tous les moyens le traitement par IFN peg et RBV (dose et durée) en s'appuyant sur les dosages sériques de RBV et en ayant recours aux facteurs de croissance en cas de neutropénie (A III), et/ou d'anémie (< 11g/dl) (AIIa)
- Evaluer la réponse virale du VHC à 4 et 12 semaines de traitement et d'arrêter le traitement en l'absence d'une baisse significative (> 2 log) de la virémie à 12 semaines chez les patients ayant une fibrose minimale ou modérée (A IIa), et inversement de prolonger la durée du traitement au-delà de 48 semaines si la virémie à S12 est encore détectable et si elle est indétectable à S24
- Reconsidérer les possibilités de retraitement par IFN peg et RBV chez les patients en échec d'un 1er traitement anti-VHC (BIII)

# Stratégie thérapeutique chez les patients sans indication de traitement anti VIH



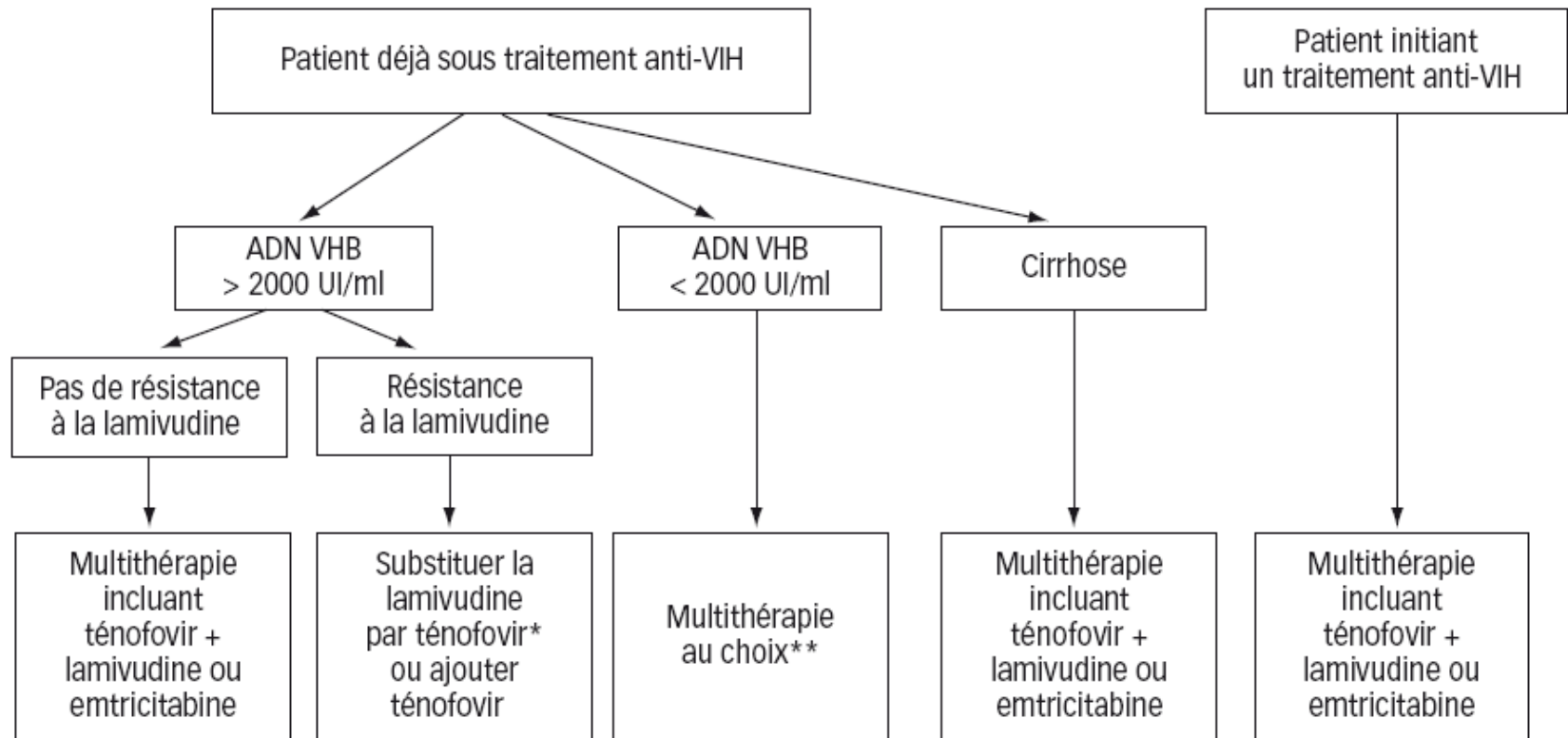
\* Il a été démontré que le taux d'ADN VHB était corrélé au risque de progression vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire

\*\* Metavir \* A2 et/ou F2

\*\*\* la durée de traitement est de 48 semaines pour le Peg-IFN et les analogues nucléos/tidiques peuvent être interrompus 6 mois après la séroconversion HBs et /ou HBe

# Stratégie thérapeutique chez les patients ayant une double indication VIH-VHB

Figure 5. Stratégie thérapeutique chez les patients ayant une double indication VIH-VHB



\* Si cela est faisable et approprié au maintien du contrôle de la réplication VIH

\*\* Certains experts conseillent d'inclure systématiquement tenofovir + emtricitabine ou lamivudine si un traitement antirétroviral est indiqué même en cas de non-indication du traitement VHB

# Adaptation de la posologie et du rythme d'administration des analogues en fonction de la clairance de la créatinine

		Clairance de la créatinine (ml /min)					
		>50	30 -49	10 – 29	<10	Hémodialyse	
Adéfovir		10 mg/j	10 mg/2j	10 mg/3j	-	10 mg/7j*	
Ténofovir		245mg/j	245 mg/2j	245 mg/3-4j	-	245 mg/7j*	
Lamivudine		100mg/j	50 mg/j**	15-29 25mg/j**	5-14 15mg/j **	<5 10mg/j**	10 mg/7j*
Telbivudine		600mg/j	600 mg/2j	600 mg/3j		600 mg/7j*	
Entécavir	Naïf	0,5 mg/j	0,25 mg/j**	0,15 mg/j**	0,05 mg/j*/**		
	Lam-R	1 mg/j	0,5 mg/j**	0,3 mg/j**	0,1 mg/j*/**		

# Sensibilité ou résistance du VHB aux analogues en fonction des mutations présentes

Résistance / Mutations associées	Sensibilité de la souche aux molécules disponibles					Traitement suggéré
	Lamivudine	Telvivudine	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>Telvivudine</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 telvivudine (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.

# Réponse vaccinale chez les patients VIH

	Ac anti HBs > 10 mUI/ml	Ac anti HBs > 100 mUI/ml
20 µg IM : M0, M1, M6	65%	40%
40 µg IM: M0, M1, M2, M6	82%	72%
4 µg ID: M0, M1, M2, M6	77%	59%

# Co-infections par les virus des hépatites :

## Recommandations

### Chez le patient co-infecté par le VHB

- Rechercher des anticorps anti-delta chez tout porteur de l'Ag HBs (AIII) et répéter cette recherche en cas de facteur de risque connu
- Considérer plus précocement l'initiation du traitement anti-VIH avec une trithérapie comportant 2 ARV actifs sur le VHB (AIII), qu'il y ait ou non une indication pour l'hépatite B chronique
- Ne pas utiliser 3TC, FTC ou l'entécavir en monothérapie anti-VHB (AIIa)
- Poursuivre et ne jamais interrompre sans relais un traitement ARV actif contre le VHB (AIIa)
- Surveiller, sous traitement anti-VHB, la charge virale VHB au moins tous les 3 mois (AIIa).
  - Une augmentation de plus d'un log UI/mL doit conduire à rechercher une mutation de résistance et à adapter le traitement anti-VHB (AIIa)
- Chez les patients en détention
- Proposer systématiquement un dépistage VIH-VHB-VHC à l'entrée et si besoin au cours de la détention
- Faciliter l'accès à des conseils de prévention et de proposer la vaccination contre l'hépatite B aux séronégatifs
- Promouvoir les consultations spécialisées (hépatologie et/ou infectiologie) pour des bilans hépatiques complets et de faciliter l'accès au traitement, quelle que soit la durée de la peine

# Co-infections par les virus des hépatites

## Points Forts

### VHC

- L'infection par le VHC touche plus d'un quart des personnes infectées par le VIH, et l'infection VIH aggrave le pronostic de l'hépatite C qui évolue plus rapidement vers la cirrhose
- Il faut évaluer l'activité et la fibrose hépatique chez tous les patients co-infectés
- L'évaluation de l'atteinte hépatique par les méthodes diagnostiques non invasives de la fibrose simplifie la prise en charge des patients en diminuant le nombre de PBH
- L'éducation du patient et de son entourage, l'évaluation de son cadre de vie socioprofessionnel et familial, la prévention et la prise en charge des EI permettent d'améliorer l'adhésion au traitement

### VHB

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

# Co-infections par les virus des hépatites :

## Recommandations

### Chez tous les patients

- Renforcer des messages de prévention pour prévenir les contaminations par le VHC notamment chez les usagers de drogues et les homos ou bisexuels (AIIa)
- Rechercher systématiquement une infection VHC et VHB lors de la découverte d'une infection VIH et maintenir une surveillance sérologique régulière, au moins annuelle, chez les sujets séronégatifs dont l'exposition au risque persiste (AIIa)
- Vacciner contre l'hépatite B :
  - 1) les patients non immunisés, y compris revacciner les personnes non répondeuses à un premier protocole vaccinal (AIIa)
  - 2) les personnes de la famille ou de l'entourage d'un patient porteur du VHB, après dépistage
  - 3) S'assurer de l'existence d'une séroprotection un mois après la dernière injection
- Vacciner contre l'hépatite A, les patients co-infectés par le VHC ou le VHB (AIIa)
- Evaluer l'activité et la fibrose en réalisant un ou plusieurs tests biochimiques et si possible une élastométrie
  - En cas de concordance : Biopsie hépatique inutile
  - En cas de discordance entre les tests ou avec l'élastométrie, ou en cas de co-morbidités associées : Biopsie hépatique à envisager (BIIa)
- Ne pas retarder l'instauration d'un traitement ARV qui doit intégrer les particularités d'un éventuel traitement de l'hépatite
- Décider de l'indication et des modalités du traitement de l'hépatite dans le cadre d'une concertation pluridisciplinaire (AIII)
- Adresser à un hépatologue les patients cirrhotiques pour la prise en charge des complications (AIII), et au centre de transplantation hépatique avant la première décompensation (AIIb)

# Hépatite E

- Hépatite aiguë : IgM anti VHE et ARN VHE
- Hépatite chronique : transplanté rénaux Patients VIH ( Dalton HR et al. N engl J Med 2009; 361: 1025)
- Traitement : Ribavirine 12mg /kg/J 12 semaines ( Mallet V et al. Ann Int Med 2010; 153: 85)