

PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH ACTUALISATION 2014 du RAPPORT 2013

Sous la direction du Pr Philippe Morlat
et sous l'égide du CNS et de l'ANRS

Sommaire

Avant-propos	7
Groupe des experts « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH »	9
Participants aux commissions de travail	10
<i>Commission « Traitement antirétroviral ».....</i>	<i>10</i>
<i>Commission « Co-infections par les virus des hépatites ».....</i>	<i>10</i>
<i>Commission « Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux ».....</i>	<i>11</i>
Traitement antirétroviral de l'infection à VIH-1 chez l'adulte.....	13
<i>Plan</i>	<i>13</i>
<i>Objectifs du traitement antirétroviral</i>	<i>13</i>
<i>Initiation d'un premier traitement antirétroviral</i>	<i>13</i>
Personnes asymptomatiques.....	13
Personnes diagnostiquées en primo-infection.....	15
Personnes ayant une charge virale faible (< 1000 copies/ml).....	15
Personnes très immunodéprimées (CD4 <200/mm ³) sans infection opportuniste identifiée ...	15
Personnes présentant une infection opportuniste	16
Personnes atteintes de cancers.....	16
<i>Choix du premier traitement antirétroviral.....</i>	<i>16</i>
Objectifs opérationnels du premier traitement	17
Considérations pour le choix du premier traitement antirétroviral	18
Schémas recommandés comme premier traitement antirétroviral	18
Choix des deux inhibiteurs nucléosidiques / nucléotidiques de la trithérapie.....	20
Le choix du 3 ^{ème} agent.....	22
Schémas autres que 2 INTI + 3 ^{ème} agent.....	27
<i>Situations particulières pour le choix du premier traitement antirétroviral</i>	<i>28</i>
Femmes	28
Primo-infection	28
Immunodépression profonde (CD4<200/mm ³) sans infection opportuniste identifiée	28
Lors du diagnostic et traitement d'une infection opportuniste majeure.....	28
Personnes hémophiles.....	29
Personnes recevant une chimiothérapie anticancéreuse	29
Personnes transplantées	29
Personnes à risque cardiovasculaire élevé	29
Personnes à risque rénal	30
Personnes à risque hépatique (voir chapitre co-infections par le VHB et le VHC).....	30
Usagers de drogues injectables ou de produits de substitution	30

<i>Suivi thérapeutique pharmacologique (STP)</i>	30
Indications	31
Réalisation des prélèvements	31
Dosage et contrôle de qualité	31
Limites et conditions d'interprétation.....	32
<i>Optimisation du traitement antirétroviral en cas de succès virologique</i>	32
Cas particulier : restauration immunitaire suboptimale	32
Changement d'INTI	33
Changement du 3 ^{ème} agent	33
Schémas sans INTI	34
Schémas sans INTI ni IP	35
Schémas IP/r + 1 INTI	36
Interruptions du traitement ARV	36
<i>Prise en charge des situations d'échec virologique</i>	36
Définitions.....	36
Évaluation d'un échec virologique	37
Conduite à tenir en cas d'une répllication virale faible (charge virale < 200 copies/ml)	38
Conduite à tenir en cas d'un échec virologique avéré (charge virale > 200 copies/ml)	38
<i>Perspectives</i>	40
Nouveaux marqueurs de suivi biologique	40
Perspectives thérapeutiques	41
<i>Médicaments génériques et considérations médico-économiques</i>	41
 Co-infections par les virus des hépatites	61
<i>Plan</i>	61
<i>Introduction</i>	62
<i>Co-infection VIH-VHC</i>	62
Épidémiologie.....	62
Histoire naturelle	63
Diagnostic et bilan de l'hépatite chronique C	65
Traitement antirétroviral et hépatite chronique C	71
Traitement de l'hépatite chronique C	76
Situations particulières	81
Perspectives thérapeutiques et gestion de l'attente	83
L'hépatite C aiguë	83
<i>Co-infection VIH-VHB</i>	85
Épidémiologie.....	85
Histoire naturelle	86
Diagnostic et bilan de l'hépatite chronique B	87
Traitement de l'hépatite B chronique	88
Co-infection VIH-VHB-VHDelta.....	92

<i>Éducation thérapeutique et accompagnement du patient</i>	<i>93</i>
Éducation thérapeutique et observance du traitement anti-VHC.....	93
L'accompagnement associatif.....	93
<i>Cirrhose</i>	<i>93</i>
Importance épidémiologique et clinique.....	93
Diagnostic.....	94
Suivi - dépistage des complications.....	94
Transplantation hépatique.....	94
<i>Autres hépatites virales (A et E)</i>	<i>96</i>
Virus de l'hépatite A	96
Virus de l'hépatite E	96
<i>Vaccinations.....</i>	<i>97</i>

Avant-propos

Environ un an après la publication du rapport 2013 établissant les recommandations de prise en charge des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) en France, paraît déjà une actualisation en ligne de certaines de ces recommandations. Pour quelles raisons ? La commercialisation en 2014 de deux nouveaux antirétroviraux (appartenant à la classe des inhibiteurs d'intégrase) et de trois agents anti-VHC directs rendait indispensable une actualisation des chapitres consacrés au traitement antirétroviral d'une part et aux co-infections VIH-virus des hépatites d'autre part. La démarche avait d'ailleurs été anticipée dans la lettre de mission adressée en février 2013 aux membres du groupe d'experts puisque celle-ci prévoyait que le groupe puisse au besoin actualiser certaines recommandations au-delà de la remise du rapport 2013. Le mandat des experts a donc été renouvelé à cet effet au début de l'année 2014.

Les nouveautés de 2014 sont surlignées au sein des textes dont la matrice initiale est celle du rapport publié en 2013.

En ce qui concerne le traitement antirétroviral, les modifications portent principalement sur les recommandations pour la première ligne de traitement chez l'adulte et sur la mise à jour des données sur les essais de changement de traitement chez les PVVIH en succès virologique, des recommandations plus précises dans ce cadre étant prévues pour 2015, intégrant en particulier des données médico-économiques. Une actualisation des recommandations relatives au traitement antirétroviral chez l'enfant est également envisagée en 2015.

En ce qui concerne le chapitre « co-infections par les virus des hépatites virales », l'actualisation a été réalisée de façon conjointe avec le groupe ayant élaboré le rapport « Hépatites » (dirigé par le Professeur Daniel Dhumeaux), une commission de travail spécifique commune aux deux rapports ayant été constituée dans ce cadre. Les principales modifications portent sur le tableau des études disponibles chez les PVVIH avec les nouveaux anti-VHC directs, les indications et modalités du traitement anti-VHC chez les PVVIH, le tableau des interactions entre traitements antirétroviral et anti-VHC et l'éducation thérapeutique et l'accompagnement associatif. Les performances thérapeutiques des associations actuelles et à venir sont telles que la perspective d'une éradication de l'épidémie de l'infection par le VHC peut être raisonnablement envisagée à terme. Le débat médico-économique que nous avons initié l'an dernier à propos des traitements antirétroviraux aurait pu être repris et même amplifié cette année dans le cadre de ces traitements anti VHC compte tenu du coût très élevé de ces médicaments. En l'absence de connaissance des prix publics de ces molécules en septembre 2014 et d'une réflexion pluridisciplinaire aboutie sur cette composante économique, le groupe d'experts n'a pas pris en compte ces considérations dans l'actualisation 2014 des recommandations concernant la co-infection VIH-VHC.

Je remercie vivement les Professeurs Bruno Hoen et Lionel Piroth, coordinateurs respectivement des chapitres « Traitement antirétroviral de l'infection VIH 1 de l'adulte » et « Co-infections VIH-virus des hépatites », ainsi que les membres de leurs commissions de travail et les membres du groupe d'experts lui-même, pour avoir permis cette actualisation des recommandations en version électronique, ce qui constitue d'ailleurs une nouveauté pour les recommandations françaises de prise en charge des PVVIH. Notre travail contribuera, je l'espère, à ce que l'ensemble des PVVIH suivis en France puisse bénéficier d'une prise en charge intégrant les progrès les plus récents des connaissances scientifiques.

Merci également à l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales, et à son directeur le Professeur Jean-François Delfraissy, ainsi qu'au Conseil national du sida et son Président, le Professeur Patrick Yeni, pour leur confiance et constant soutien.

Professeur Philippe Morlat

Groupe des experts

« Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH »

Sous la direction du Professeur Philippe MORLAT, CHU Bordeaux

Arnaud BLANC	Médecine générale, Morangis (91)
Fabrice BONNET	CHU Bordeaux
François BOURDILLON	CHU Pitié-Salpêtrière, Paris
Françoise BRUN-VEZINET	CHU Bichat-Claude Bernard, Paris
Dominique COSTAGLIOLA	INSERM U943, Université Paris 6
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
Bruno HOEN	CHU Pointe à Pitre
Marianne l'HENAFF	TRT-5, ARCAT, Paris
Olivier LORTHOLARY	CHU Necker-Enfants malades, Paris
Laurent MANDELBROT	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

Participants aux commissions de travail

Commission « Traitement antirétroviral »

Sous la direction du Professeur Bruno HOEN, CHU Pointe à Pitre

F. BONNET, *CHU Bordeaux*
C. DELAUGERRE, *CHU Saint-Louis, Paris*
P. DELOBEL, *CHU Toulouse*
C. GOUJARD, *CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre*
M. L'HÉNAFF, *TRT-5, ARCAT, Paris*
H. FISCHER, *TRT-5, Act Up, Paris*
D. REY, *CHU Strasbourg*
C. ROUZIOUX, *CHU Necker-Enfants malades, Paris*
A-M. TABURET, *CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre*

Personnes auditionnées (rapport 2013)

C. JACOMET, *CHU Clermont-Ferrand*
Y. YAZDANPANA, *CHU Bichat-Claude Bernard, Paris*

Commission « Co-infections par les virus des hépatites »

Sous la direction du Professeur Lionel PIROTH, CHU Dijon

F. BAILLY, *Hospices civils, Lyon*
M. BOURLIÈRE, *Hôpital Saint-Joseph, Marseille*
P. CACOUB, *CHU Pitié Salpêtrière, Paris*
C. DAMIEN, *SOS Hépatites, Montpellier*
H. FONTAINE, *CHU Cochin-Broca-Hôtel Dieu, Paris*
P. HALFON, *Hôpital Européen, Marseille*
M. KORZEC, *TRT-5, Collectif Hépatites Virales, Sida Info Service, Paris*
K. LACOMBE, *CHU Saint Antoine Paris*
M. L'HÉNAFF, *TRT-5, Collectif Hépatites Virales, ARCAT, Paris*
G-P. PAGEAUX, *CHU Montpellier*
G. PEYTAVIN, *CHU Bichat-Claude Bernard, Paris*
G. PIALOUX, *CHU Tenon Paris*
I. POIZOT-MARTIN, *CHU Marseille*

D. SALMON, *CHU Cochin-Broca-Hôtel Dieu, Paris*

P. SOGNI, *CHU Cochin-Broca-Hôtel Dieu, Paris*

C. SOLAS, *CHU Marseille*

Commission « Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux »

Pour sa participation à la rédaction de certains éléments du texte « Traitement antirétroviral de l'infection à VIH-1 chez l'adulte »

Sous la direction du Professeur Françoise BRUN-VÉZINET, CHU Bichat-Claude Bernard, Paris

V. CALVEZ, *CHU Pitié-Salpêtrière, Paris*

M-L. CHAIX, *CHU Necker-Enfants malades, Paris*

D. COSTAGLIOLA, *INSERM U 943 et Université Paris 6*

C. DELAUGERRE, *CHU Saint Louis, Paris*

D. DESCAMPS, *CHU Bichat-Claude Bernard, Paris*

J. IZOPET, *CHU Toulouse*

M. L'HÉNAFF, *TRT-5, ARCAT, Paris*

A-G. MARCELIN, *CHU Pitié-Salpêtrière, Paris*

S. MATHERON, *CHU Bichat-Claude Bernard, Paris*

G. PEYTAVIN, *CHU Bichat-Claude Bernard, Paris*

C. ROUZIOUX, *CHU Necker-Enfants malades, Paris*

Remerciements

Pour avoir favorisé la préparation à la mise en ligne de l'actualisation 2014 du rapport 2013

J. BRESSY, *Conseil national du sida*

Chapitre 4

Traitement antirétroviral de l'infection à VIH-1 chez l'adulte

Plan

- Objectifs du traitement antirétroviral
- Initiation d'un premier traitement antirétroviral
- Choix du premier traitement antirétroviral
- Situations particulières pour le choix du premier traitement antirétroviral
- Suivi thérapeutique pharmacologique
- Optimisation du traitement antirétroviral en cas de succès virologique
- Prise en charge des situations d'échec virologique
- Perspectives : nouveaux marqueurs de suivi biologique et perspectives thérapeutiques
- Médicaments génériques et considérations médico-économiques
- Points forts et recommandations
- Références

Objectifs du traitement antirétroviral

A titre individuel, l'objectif principal du traitement antirétroviral (ARV) est d'empêcher la progression vers le sida et le décès en maintenant ou en restaurant un nombre de CD4 $> 500/\text{mm}^3$. Dans la Collaboration Européenne de cohortes COHERE, la mortalité des hommes ayant un nombre de CD4 $> 500/\text{mm}^3$ depuis plus de trois ans est comparable à celle des hommes de la population générale [1].

Pour atteindre ce but et diminuer les effets pathogènes du VIH, le traitement ARV doit rendre la charge virale plasmatique (CV) indétectable (< 50 copies/ml), ce qui maximalise la restauration immunitaire, minimise le risque de sélection de virus résistants et réduit la morbidité associée au VIH.

Si l'efficacité immuno-virologique est l'objectif principal du traitement ARV, d'autres objectifs doivent être recherchés simultanément :

- la meilleure tolérance possible, clinique et biologique, à court, moyen et long termes ;
- l'amélioration ou la préservation de la qualité de vie ;
- la diminution du risque de transmission du VIH.

Initiation d'un premier traitement antirétroviral

Personnes asymptomatiques

La décision d'initier un traitement ARV chez une personne asymptomatique doit tenir compte à la fois des bénéfices escomptés du contrôle de la réplication virale, tant en termes de réduction de morbi-mortalité liée à l'infection par le VIH qu'en termes de réduction de risque de transmission du VIH, et des contraintes et complications associées au traitement.

Bénéfices sur la morbi-mortalité

Plusieurs études de cohortes [2-5] ont montré un bénéfice en termes de mortalité et/ou de progression vers le stade sida de l'initiation d'un traitement ARV à un nombre de CD4 compris entre 350 et $500/\text{mm}^3$ par rapport à un nombre de CD4 < 350 $\text{CD4}/\text{mm}^3$. Chez les personnes ayant un

nombre de CD4 $>500/\text{mm}^3$, un bénéfice sur la mortalité ou la progression clinique est mis en évidence dans certaines cohortes [2] mais pas dans d'autres [3;5]. La question du bénéfice en termes de mortalité ou de progression clinique à initier un traitement ARV chez les personnes ayant un nombre de CD4 $> 500/\text{mm}^3$ ne devrait pas être formellement tranchée avant 2016 lorsque les résultats de l'essai international START seront disponibles. Cet essai randomisé compare chez des personnes asymptomatiques ayant plus de 500 CD4/ mm^3 l'instauration du premier traitement ARV immédiatement ou après baisse des CD4 à moins de 350/ mm^3 . Pour le moment, on ne dispose que des résultats de diverses études observationnelles qui ont montré un bénéfice individuel en termes de réduction de morbidité à instaurer un traitement ARV, indépendamment du nombre de CD4, dans les situations suivantes : CV $> 5 \log$ copies/ml, âge > 50 ans, co-infection VIH/VHB ou VIH/VHC, comorbidités évolutives (pathologie tumorale, néphropathie, atteinte neurologique, cardio-vasculaire...).

Il a par ailleurs été montré que l'initiation précoce d'un traitement est associée à une meilleure préservation du système immunitaire : maintien ou restauration d'un nombre de CD4 $>500/\text{mm}^3$, d'un rapport CD4/CD8 >1 , préservation des lymphocytes CD4 mémoires centrales, de la diversité du répertoire T et notamment de la réponse T spécifique anti-VIH, réduction de la fibrose des tissus lymphoïdes [6-8]... Elle est aussi associée à une réduction de l'inflammation systémique chronique, dont les conséquences délétères au cours de l'infection VIH non contrôlée ont été établies sur le plan cardio-vasculaire, métabolique, osseux et neurologique, et dont certains marqueurs (en particulier le CD14 soluble) ont été associés de façon indépendante à la mortalité [9].

Réduction du risque de transmission du VIH

Le traitement ARV constitue un moyen performant de réduction du risque de transmission du VIH. Plusieurs études observationnelles ont démontré une réduction du risque de transmission sexuelle du VIH chez les personnes sous traitement ARV. Dans une étude longitudinale au sein d'une cohorte de couples sérodifférents en Afrique, on a pu calculer que l'efficacité protectrice du traitement ARV du partenaire infecté vis-à-vis du partenaire non infecté est de 92% (intervalle de confiance [IC] à 95% : 43% – 99,8%) [10].

Dans l'essai HPTN 052, conduit chez 1 763 couples sérodifférents pour le VIH (autant d'hommes que de femmes vivant avec le VIH, plus de la moitié de couples africains, nombre de CD4 compris entre 350 et 500 / mm^3 chez le conjoint séropositif), les conjoints vivant avec le VIH étaient randomisés pour débiter un traitement ARV dès la randomisation ou après diminution du nombre de CD4 sous le seuil d'initiation du traitement ARV ou apparition de symptômes liés au VIH. L'essai a été interrompu après un temps médian de suivi dans l'essai de 1,7 an en raison de la démonstration d'une réduction du risque de transmission du VIH au conjoint de 96% (IC 95% : 73% – 99%) [11].

L'objectif de réduire le risque de transmission sexuelle du VIH constitue donc désormais un argument supplémentaire pour l'initiation d'un traitement ARV, tant à l'échelon individuel que collectif. Cette information doit être portée systématiquement à la connaissance des patients.

Inconvénients potentiels d'une initiation précoce du traitement ARV

L'initiation précoce du traitement ARV doit être discutée en tenant compte de ses inconvénients potentiels : effets indésirables à court terme des médicaments, possible toxicité liée à une exposition prolongée à certains ARV, retentissement sur la qualité de vie des patients, coût du traitement. Il faut également prendre en compte les risques d'un défaut d'observance d'un traitement ARV précoce dont les bénéfices seraient mal perçus, avec l'exposition des patients à un contrôle imparfait de leur réplication virale et donc à un risque d'émergence de virus résistants, qui compromettrait certaines options thérapeutiques futures.

En conclusion

- Il est recommandé d'instaurer un traitement ARV chez toute personne vivant avec le VIH, quel que soit le nombre de CD4, y compris s'il est $> 500 /\text{mm}^3$.
- Le niveau de preuve du bénéfice individuel du traitement ARV en termes de mortalité ou de progression vers le sida diffère selon les strates de CD4 : bien établi lorsque le nombre de CD4 est $< 500/\text{mm}^3$, plus faible lorsque le nombre de CD4 est $> 500/\text{mm}^3$ (cf. tableau 1).
- L'initiation précoce du traitement ARV quel que soit le nombre de CD4 est associée à d'autres bénéfices : cliniques (réduction des comorbidités associées à l'infection par le VIH), immunologiques (**BII**), réduction du risque de transmission du VIH (AI). Le patient doit être informé de ces bénéfices.

- Lorsque le niveau de CD4 est $> 500/\text{mm}^3$ et stable, le traitement peut être différé en cas de non-adhésion immédiate du patient au projet thérapeutique. Le médecin, en lien avec une équipe d'éducation thérapeutique et/ou un groupe de soutien, s'efforcera alors de préparer le patient à la mise en route ultérieure du traitement.

Tableau 1 : Initiation d'un traitement antirétroviral chez l'adulte asymptomatique

Il est recommandé d'instaurer un traitement ARV chez toute personne vivant avec le VIH, quel que soit son nombre de CD4 (AII). Le niveau de preuve de cette recommandation dépend de la situation du patient à l'initiation du traitement : - CD4 $< 350 /\text{mm}^3$: AI - CD4 entre 350 et $500/\text{mm}^3$: AII - CD4 $> 500 /\text{mm}^3$: BIII - Primo-infection : BII
Un traitement ARV efficace permet de prévenir la transmission du VIH d'une personne vivant avec le VIH à son partenaire sexuel. Cette information doit être portée à la connaissance des patients et un traitement ARV peut être entrepris dans le but de prévenir la transmission sexuelle du VIH (AI pour transmission au sein d'un couple hétérosexuel, BIII pour autres situations).

Personnes diagnostiquées en primo-infection

Des données récentes incitent à recommander l'initiation immédiate du traitement au cours de la primo-infection (définie par une sérologie VIH négative ou faiblement positive avec un Western-blot négatif ou incomplet (≤ 1 anticorps) et un ARN-VIH positif et/ou un Ag p24 positif) (**BII**). Cette recommandation concerne les primo-infections symptomatiques, mais aussi les formes asymptomatiques révélées à l'occasion d'un dépistage, quel que soit le niveau des CD4 et de la CV (cf. chapitre primo-infection). En dehors de protocoles de recherche, un traitement initié au cours de la primo-infection ne doit pas être arrêté. La prise en charge de la primo-infection fait l'objet d'un chapitre spécifique dans ce rapport.

Personnes ayant une charge virale faible (< 1000 copies/ml)

Il faut commencer par s'assurer que la personne a réellement une CV faible, ne résultant ni d'un défaut de quantification, observé avec le VIH-2 et certains variants de VIH-1 (hypothèse à tester en utilisant une autre technique de quantification), ni d'une prise cachée d'ARV (hypothèse à tester par le dosage plasmatique de médicaments parmi les plus couramment utilisés : lamivudine, emtricitabine, ritonavir et efavirenz).

Moins de 1% des personnes ont un contrôle spontané et prolongé de la réplication virale (« HIV controllers »). Le plus souvent, ce contrôle virologique s'accompagne du maintien prolongé d'un nombre élevé de CD4 (« long-term non progressors »). Il est donc nécessaire de s'assurer que le nombre de CD4 reste stable et $> 500/\text{mm}^3$, avant d'envisager un éventuel report de l'initiation du traitement ARV. Il est recommandé de proposer à ces personnes de participer à la cohorte ANRS CO18 CODEX.

Personnes très immunodéprimées ($\text{CD4} < 200/\text{mm}^3$) sans infection opportuniste identifiée

Il convient de débiter un traitement ARV rapidement. Chez les personnes ayant un nombre de CD4 $< 200/\text{mm}^3$, le pronostic clinique est d'autant meilleur que le traitement est initié à un niveau moins bas de CD4 (**AI**) [12;13]. Il est recommandé de dépister une infection opportuniste (IO) latente, pour limiter le risque de syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS) après l'initiation du traitement ARV (**AI**). Une prophylaxie des IO doit être entreprise (cf. chapitre Infections chez l'adulte: prophylaxies et traitements curatifs).

Personnes présentant une infection opportuniste

Chez les patients présentant une complication liée au VIH (troubles cognitifs, encéphalopathie VIH) ou une infection ne relevant d'aucun traitement spécifique (LEMP, cryptosporidiose, microsporidiose...), le traitement ARV doit être initié sans délai pour restaurer l'immunité spécifique contre l'agent causal (**AI/BII**) (cf. chapitre Infections chez l'adulte: prophylaxies et traitements curatifs).

Lorsque l'IO relève d'un traitement spécifique, la situation diffère en fonction de la nature de l'IO. Dans les infections à *Pneumocystis jiroveci*, *Toxoplasma gondii*, cytomegalovirus, autres virus du groupe Herpes, le traitement ARV doit être débuté dans les deux semaines après le début du traitement de l'IO, après vérification de la tolérance du traitement anti-infectieux spécifique (**AI**). L'initiation retardée des ARV expose à un risque élevé de survenue d'autres IO, surtout si les CD4 sont $< 50/\text{mm}^3$. Ainsi, dans l'essai randomisé ACTG5164, l'initiation rapide du traitement ARV (médiane, 12 jours ; espace interquartile [EIQ] 9-13) était associé à une diminution de 49% du risque de décès ou de progression vers le sida par rapport à un traitement différé après la fin de l'IO (médiane, 45 jours ; EIQ 41-55). Dans cette étude, alors que la réponse thérapeutique était très rapidement observée, l'incidence des IRIS était faible (7%), probablement parce que les personnes atteintes de tuberculose étaient exclues de l'étude.

Dans la tuberculose sans localisation méningée, le délai d'initiation du traitement ARV dépend du degré d'immunodépression. Le bénéfice d'un traitement précoce, initié deux semaines après le début du traitement antituberculeux, est d'autant plus important que le nombre de CD4 est $< 50 \text{ CD4}/\text{mm}^3$, même si le risque d'IRIS est plus important chez les patients très immunodéprimés (**AI**). Lorsque le déficit immunitaire est moins important ($\text{CD4} > 50/\text{mm}^3$), le bénéfice d'un traitement précoce du traitement est moins clair et celui-ci peut être différé de deux à quatre semaines (**AI**).

Dans la tuberculose méningée et la cryptococcose neuroméningée, le délai recommandé entre le traitement de l'IO et le traitement ARV est d'au moins quatre semaines, sous réserve d'une bonne évolution clinique et de la négativation des cultures dans la cryptococcose (**AI**). L'objectif est ici de diminuer la surmortalité immédiate en réduisant le risque d'IRIS (**AI**).

Personnes atteintes de cancers

Chez les personnes atteintes de cancers (classant ou non sida), le traitement ARV doit être entrepris sans délai. Il convient d'appliquer les recommandations du chapitre cancer, notamment d'optimisation du traitement ARV pour réduire le risque d'interactions médicamenteuses (cf. annexe « Interactions »).

Choix du premier traitement antirétroviral

Le choix du premier traitement ARV doit être effectué par un médecin expérimenté dans la prise en charge des personnes vivant avec le VIH. Le bilan paraclinique à réaliser avant l'instauration du premier traitement ARV est résumé dans le tableau 2. Le patient doit être préparé à l'initiation du traitement : éducation thérapeutique, recommandations hygiéno-diététiques (cf. chapitre suivi).

Tableau 2 : Bilan paraclinique initial pré-thérapeutique d'un adulte infecté par le VIH

Sérologie VIH : Deux tests ELISA sur deux prélèvements différents avec un test de confirmation par méthode de Western-blot VIH1 (VIH2 si contexte épidémiologique évocateur)
Numération des populations lymphocytaires T CD4/CD8
Dosage de l'ARN VIH plasmatique (charge virale)
Test génotypique de résistance du VIH (transcriptase inverse, protéase, voire anti-intégrase si INI envisagé) et détermination du sous-type VIH-1 (le test de tropisme n'est pas recommandé à ce stade)
Recherche de du groupage HLA B5701
Hémogramme avec plaquettes
Transaminases, γGT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée
Créatininémie et estimation du DFG par la méthode de MDRD ou CKDEPI si technique enzymatique de mesure de la créatinine
Glycémie à jeun
Phosphorémie
Bilan lipidique à jeun: cholestérol total, triglycérides, LDL et HDL
Recherche d'une protéinurie (bandelette urinaire) ou dosage du rapport protéinurie/créatininurie
Marqueurs de l'hépatite virale B : Ag HBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc
Sérologie de l'hépatite virale C
Sérologie de l'hépatite virale A (IgG)
Sérologie de la syphilis (TPHA, VDRL)
Sérologie de la toxoplasmose
Sérologie CMV
Test IGRA (Quantiféron ou T-spot TB) pour le dépistage de la tuberculose latente
Si $CD4 < 200 / mm^3$ ou personne provenant d'une zone d'endémie tuberculeuse : radiographie thoracique
Si $CD4 < 100 / mm^3$: dosage de l'antigène cryptocoque, de la PCR CMV et réalisation d'un fond d'œil (si sérologie CMV positive)
Chez les femmes n'ayant pas eu de bilan dans l'année, une consultation gynécologique avec réalisation d'un frottis cervico-vaginal est recommandée.
Chez les HSH et les PVVIH ayant des antécédents de lésions à HPV, une consultation proctologique sera proposée pour le dépistage des lésions précancéreuses de l'an

Objectifs opérationnels du premier traitement

Le premier traitement ARV doit permettre de rendre la CV indétectable (< 50 copies ARN VIH /ml) en six mois. Au cours des premiers mois de traitement, il convient de réaliser une mesure de la CV :

- à M1, date à laquelle la charge virale plasmatique (CV) doit avoir baissé d'au moins 2 log copies/ml ;
- à M3, date à laquelle la CV doit être < 400 copies/ml ;
- à M6, date à laquelle la CV doit être < 50 copies/ml.

La non-atteinte de ces objectifs intermédiaires nécessite de rechercher systématiquement une mauvaise observance, des interactions médicamenteuses, ou un sous-dosage des ARV (notamment par dosage plasmatique de certaines classes de médicaments) et de corriger sans délai la cause identifiée.

Chez certains patients, cet objectif n'est pas atteint à cette échéance et la CV ne devient indétectable qu'après plus de six mois de traitement. Ceci s'observe notamment lorsque la CV initiale est > 5 log copies/ml ou les $CD4 < 200/mm^3$. Chez ces patients, si la CV est < 200 copies/ml à six mois et en décroissance régulière, il est possible d'attendre l'indétectabilité sous surveillance rapprochée pendant quatre à six mois sans intervention supplémentaire.

Considérations pour le choix du premier traitement antirétroviral

Plus de 20 ARV dans six classes médicamenteuses (cf. Annexe 1 de ce chapitre) sont actuellement disponibles :

- inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)
- inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
- inhibiteurs de la protéase (IP)
- inhibiteurs de l'intégrase (INI)
- inhibiteurs de la fusion (IF)
- antagonistes du CCR5 (anti-CCR5)

En 2014, une trithérapie de première ligne reste une association de 2 INTI avec un 3^{ème} agent. Il existe de nombreuses options validées en termes d'efficacité immunovirologique.

Le choix du premier traitement doit être individualisé avec le patient qui doit pouvoir participer à ce choix, l'objectif étant d'atteindre un niveau maximal d'observance. Le choix du premier traitement fait intervenir :

- la tolérance attendue du traitement,
- la facilité de prise en fonction des conditions et du rythme de vie du patient,
- les interactions médicamenteuses attendues avec d'éventuels autres traitements concomitants,
- les comorbidités du patient, en particulier cardio-vasculaire, rénale, hépatique, les conduites addictives et les troubles psychiatriques, l'existence d'une tuberculose (cf. infra),
- les résultats du test de résistance génotypique préthérapeutique,
- les conséquences d'un échec sur les options thérapeutiques ultérieures,
- les résultats de la recherche de l'allèle HLA-B*5701,
- le coût du traitement.

Il faut par ailleurs avoir conscience que :

- la réponse thérapeutique au premier traitement ARV conditionne l'évolution thérapeutique ultérieure [14] (AI)
- Aucun traitement ne peut être optimal pour tous les patients. Sa composition pourra être adaptée en fonction de la tolérance et de la réponse virologique (cf. infra).

Schémas recommandés comme premier traitement antirétroviral

Les éléments pris en compte par le groupe d'experts pour établir les schémas thérapeutiques recommandés sont les suivants :

- efficacité et tolérance de schémas thérapeutiques évalués dans le cadre d'essais randomisés bien conduits : le groupe d'experts n'a retenu que des associations d'antirétroviraux dont le rapport efficacité /tolérance a été jugé satisfaisant par des études de ce type publiées dans des journaux à comité de lecture, conférant aux recommandations relatives aux associations préconisées le niveau de preuve I.
- facilité d'administration, interactions médicamenteuses, expérience d'utilisation du traitement et coût : ces notions ont été, en sus des données d'efficacité/tolérance, prises en compte pour établir la force de la recommandation qui peut être élevée (A) ou intermédiaire (B). Une recommandation de force B justifie une attention particulière aux informations à venir sur les associations concernées.

Le tableau 3 résume les associations à utiliser préférentiellement pour l'initiation d'un premier traitement ARV, sans hiérarchie et sur la base des médicaments disponibles fin 2014. La lecture de la colonne « Commentaires » permet d'adapter le choix de ce premier traitement à la situation individuelle du patient.

Si, à l'issue de l'analyse d'une situation individuelle, plusieurs associations décrites dans le tableau 3 peuvent être retenues chez un patient donné, le coût du traitement doit être considéré dans la prise de décision et les associations les moins chères doivent être envisagées de façon privilégiée. Dans tous les cas, le choix du traitement antirétroviral de 1^{ère} ligne doit être explicité et discuté avec le patient auquel il est prescrit. Le tableau 4 est destiné à éclairer le prescripteur sur le coût annuel des traitements qu'il prescrit.

Les arguments du choix des schémas recommandés sont présentés ci-après, présentant avantages et inconvénients des différentes options.

Tableau 3 : Options recommandées pour l'initiation d'un premier traitement antirétroviral (en dehors de situations particulières abordées dans le texte)

2 INTI	INNTI		Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x 1	rilpivirine 25 mg x 1	AI	Association disponible en un comprimé/j Uniquement si CV < 5 log copies/ml Précaution si CD4 < 200/mm ³ Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Prise au cours d'un repas Association à un IPP contre-indiquée
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x 1	efavirenz 600 mg x 1	BI	Association disponible en un comprimé/j Efavirenz ne doit pas être prescrit à des femmes enceintes ou susceptibles de le devenir Précaution d'emploi et surveillance liées au risque neuropsychique Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale.
abacavir/lamivudine 600/300 mg x1	efavirenz 600 mg x 1	BI	Uniquement si CV < 5 log copies/ml Uniquement si HLA-B*5701 négatif Efavirenz ne doit pas être prescrit à des femmes enceintes ou susceptibles de le devenir Précaution d'emploi et surveillance liées au risque neuropsychique
2 INTI	IP/r		Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x1	darunavir/r 800/100 mg x 1	AI	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Interactions médicamenteuses avec le ritonavir
abacavir/lamivudine 600/300 mg x1j	atazanavir/r 300/100 mg x 1	BI	Uniquement si CV < 5 log copies/mL Uniquement si HLA-B*5701 négatif Interactions médicamenteuses avec le ritonavir Éviter l'association à un IPP Augmentation de la bilirubinémie non conjuguée
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x 1	atazanavir/r 300/100 mg x 1	BI	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale rapprochée Interactions médicamenteuses avec le ritonavir Éviter l'association à un IPP Augmentation de la bilirubinémie non conjuguée
2 INTI	INI		Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	BI	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir Expérience clinique limitée en 2014
abacavir/lamivudine 600/300 mg x1	dolutégravir 50 mg x 1	BI	Uniquement si HLA-B*5701 négatif Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir Expérience clinique limitée en 2014
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x 1	elvitégravir/c 150/150 mg x 1	BI	Association disponible en un comprimé/j Ne pas initier le traitement si clairance de la créatinine < 70 ml/min. Précaution si clairance de la créatinine < 90 ml/min. Surveillance rénale. Interactions médicamenteuses avec cobicistat Expérience clinique limitée en 2014
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x 1	raltégravir 400 mg x 2	BI	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Pas d'interaction médicamenteuse avec le raltégravir Nécessité de 2 prises quotidiennes

Tableau 4 : Coût annuel de traitement des différentes associations d'antirétroviraux recommandées dans le tableau 3, classées par ordre croissant de prix (prix public TTC notifiés sur <http://www.sante.gouv.fr/medicaments,1969.html> consulté en novembre 2014). Les génériques sont identifiés par Gé.

Associations recommandées Noms commerciaux (DCI)	Nb cp/prises par jour	Prix /an (€)
Kivexa [®] + Efavirenz Gé (abacavir/lamivudine + efavirenz)	2/1	6 622
Truvada [®] + Efavirenz Gé (ténofovirDF/emtricitabine + efavirenz)	2/1	7 908
Kivexa [®] + Sustiva [®] (abacavir/lamivudine + efavirenz)	2/1	7 992
Atripla [®] (ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz)	1/1	8 952
Eviplera [®] (ténofovirDF/emtricitabine + rilpivirine)	1/1	9 072
Kivexa [®] + Reyataz [®] /Norvir [®] (abacavir/lamivudine + atazanavir/r)	3/1	10 728
Stribild [®] (ténofovirDF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat)	1/1	11 760
Truvada [®] + Reyataz [®] /Norvir [®] (ténofovirDF/emtricitabine + atazanavir/r)	3/1	12 024
Truvada [®] + Prezista [®] /Norvir [®] (ténofovirDF/emtricitabine + darunavir/r)	3/1	12 024
Kivexa [®] + Isentress [®] (abacavir/lamivudine + raltégravir)	3/2	12 288
Kivexa [®] + Tivicay [®] (abacavir/lamivudine + dolutégravir)	2/1	12 288
Truvada [®] + Isentress [®] (ténofovirDF/emtricitabine + raltégravir)	3/2	13 584
Truvada [®] + Tivicay [®] (ténofovirDF/emtricitabine + dolutégravir)	2/1	13 584

Choix des deux inhibiteurs nucléosidiques / nucléotidiques de la trithérapie

Deux associations fixes d'INTI sont recommandées préférentiellement en raison de leur efficacité, leur tolérance et leur simplicité d'emploi (un comprimé par jour) : ténofovir disoproxil fumarate/emtricitabine et abacavir/lamivudine.

Association ténofovirDF/emtricitabine

Elle est plus efficace tant sur le plan virologique qu'immunologique et mieux tolérée que l'association zidovudine/lamivudine en association avec efavirenz [15;16]. C'est l'association la plus souvent utilisée dans les essais de développement de nouveaux 3^e agents (raltégravir, rilpivirine, elvitégravir/cobicistat). La néphrotoxicité du ténofovirDF peut s'exprimer par une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG, calculé) et/ou une tubulopathie proximale avec protéinurie, glycosurie et hypophosphorémie. Le risque de néphrotoxicité est plus important chez les patients ayant une infection par le VIH à un stade avancé, une néphropathie préexistante (HIVAN en particulier) et un traitement comportant un IP/r ou le cobicistat qui augmentent les concentrations plasmatiques de ténofovirDF [17;18]. L'association avec atazanavir/r justifie une surveillance rénale renforcée en raison de la possible néphrotoxicité propre d'atazanavir/r. Il est recommandé de calculer la clairance de la créatinine chez tous les patients avant l'initiation du traitement par ténofovirDF et de surveiller régulièrement la fonction rénale (clairance de la créatinine et phosphorémie). Chez les patients présentant un risque d'insuffisance rénale, il faut discuter la prescription d'autres ARV et effectuer une surveillance rapprochée de la fonction rénale. Chez les patients ayant un DFG < 80 ml/min, l'utilisation du ténofovirDF nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque. Lorsque le DFG est ≤ 60 ml/min confirmé sur deux prélèvements consécutifs, le ténofovirDF doit être évité. S'il est utilisé, il est recommandé d'effectuer un dosage de ténofovir et de réduire la dose en cas de concentration élevée. La prescription du ténofovirDF devra être interrompue définitivement en cas de survenue d'insuffisance rénale aiguë, de syndrome de Fanconi ou de dégradation du DFG imputable au médicament (AII).

Les deux médicaments de l'association (emtricitabine et ténofovir) ayant une activité anti-VHB, il est recommandé d'avoir précisé le statut sérologique VHB du patient avant de la prescrire.

Association abacavir/lamivudine

Elle offre aussi l'avantage de la simplicité de prise et de la tolérance. Le risque de survenue de syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir (incidence de 5% environ) est le principal inconvénient de cette association mais ce risque peut être quasiment annulé par la recherche de l'allèle HLA-B*5701 et la contre-indication définitive de toute prescription d'abacavir chez les personnes porteuses de cet allèle [19]. Son efficacité et sa tolérance ont été confirmées dans plusieurs essais, en association avec efavirenz, lopinavir/r, atazanavir/r **et dolutégravir**.

Dans l'essai ACTG5202, pour lequel la recherche de l'allèle HLA-B*5701 n'était pas réalisée avant la mise sous traitement, abacavir/lamivudine s'est avéré moins efficace que ténofovirDF/emtricitabine chez les personnes ayant une CV > 5 log copies/ml, que ce soit en association avec atazanavir/r ou efavirenz [20]. Chez les personnes ayant une CV < 5 log copies/ml, il n'y avait pas de différence entre abacavir/lamivudine et ténofovirDF/emtricitabine en terme d'efficacité virologique, que ce soit en association avec atazanavir/r ou efavirenz. Le délai de survenue d'un effet indésirable était plus court avec abacavir/lamivudine vs ténofovirDF/emtricitabine, en association à efavirenz. Le délai avant modification du traitement était plus court avec abacavir/lamivudine que ténofovirDF/emtricitabine en association à atazanavir/r ou efavirenz (majoritairement en raison d'hypersensibilité retardées [HSR]). On observait une augmentation des CD4 plus importante avec abacavir/lamivudine que ténofovirDF/emtricitabine, en association à efavirenz.

Dans l'essai HEAT la non-infériorité d'abacavir/lamivudine par rapport à ténofovirDF/emtricitabine, en association avec lopinavir/r a été démontrée en termes d'efficacité virologique, quel que soit le niveau de la CV à l'inclusion [21].

Dans l'essai ASSERT, abacavir/lamivudine a été comparé à ténofovirDF/emtricitabine en association avec efavirenz. Il s'agissait d'un essai randomisé ouvert dont l'objectif principal était de comparer la tolérance rénale des deux traitements. L'efficacité virologique était moins bonne pour abacavir/lamivudine que pour ténofovirDF/emtricitabine [22].

Plusieurs études ont exploré le lien entre abacavir et infarctus du myocarde, avec des résultats discordants. Le mécanisme physiopathologique par lequel l'abacavir pourrait augmenter le risque d'infarctus du myocarde reste inconnu.

Au total, dans l'état actuel des données disponibles, il paraît raisonnable de limiter l'utilisation de abacavir/lamivudine en initiation de traitement aux patients ayant une CV < 100 000 copies/ml (**sauf lorsque le 3^{ème} agent est le dolutégravir, Cf. paragraphe avec anti-intégrases comme 3^{ème} agent**). En dehors de cette situation, l'association abacavir/lamivudine constitue une alternative à l'association ténofovirDF/emtricitabine, en particulier chez les patients à risque rénal.

Association zidovudine/lamivudine

Elle a été étudiée dans de très nombreux essais et c'est celle pour laquelle on dispose du plus grand recul. Elle a démontré son efficacité au sein de multiples trithérapies. Elle existe sous la forme d'une association fixe à la dose d'un comprimé deux fois par jour. Les effets indésirables les plus fréquents sont ceux de la zidovudine (intolérance digestive, céphalées, anémie, myopathie et toxicité mitochondriale). La toxicité mitochondriale s'exprime cliniquement par une plus grande fréquence de lipoatrophie comparativement à l'association ténofovirDF/emtricitabine [15]. Elle ne devrait plus être utilisée en première intention, sauf dans des cas particuliers (femme enceinte, encéphalite à VIH).

Autres associations de deux INTI

Elles présentent un profil moins favorable en termes d'efficacité et de tolérance et ne doivent plus être choisies en première intention. Il en est de même de la trithérapie fixe zidovudine/lamivudine/abacavir.

En conclusion

- Les associations ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine doivent être utilisées préférentiellement dans une première trithérapie.
- L'association ténofovirDF/emtricitabine doit être préférée si la CV est ≥ 5 log copies/ml (**sauf lorsque le 3^{ème} agent est le dolutégravir qui peut être associé avec abacavir/lamivudine même si la CV est ≥ 5 log copies/ml**).
- Lorsque la CV est < 5 log copies/ml, le choix entre abacavir/lamivudine et ténofovirDF/emtricitabine peut être fait au cas par cas en tenant compte d'éléments comme une co-infection par le VHB et la fonction rénale.

- L'association ténofovirDF/emtricitabine doit être utilisée avec précautions en cas de clairance de la créatinine < 80 ml/min ou de risque de survenue d'insuffisance rénale, notamment en cas d'association avec un autre médicament néphrotoxique (dont atazanavir/r) ; elle doit être évitée, sauf cas particulier, si la clairance de la créatinine est < 60 ml/min et elle est contre-indiquée si la clairance de la créatinine est < 30 ml/min.
- L'association abacavir/lamivudine ne doit être utilisée que chez des patients non porteurs de l'allèle HLA B*5701.

Le choix du 3^{ème} agent

Trithérapie avec IP comme 3^{ème} agent

L'utilisation d'un IP ne peut se concevoir que potentialisée par l'addition d'une faible dose de ritonavir (100 à 200 mg/j) (IP/r). Parce que le VIH a une barrière génétique plus élevée vis-à-vis des IP que des INNTI, les IP n'entraînent que rarement des résistances précoces à l'ensemble des médicaments de la classe quand les concentrations plasmatiques sont insuffisantes (notamment du fait d'une observance imparfaite).

Atazanavir/r

L'atazanavir/r a été comparé au lopinavir/r dans l'essai CASTLE chez 833 patients naïfs à la dose de 300/100 mg une fois par jour en association avec ténofovirDF/emtricitabine. En termes d'efficacité virologique, la non-infériorité d'atazanavir a été démontrée. La réponse immunologique à 48 semaines est identique dans les deux bras. La tolérance lipidique est un peu meilleure pour atazanavir/r [23;24]. La synergie des risques d'intolérance rénale de l'atazanavir/r et de ténofovirDF/emtricitabine justifie une surveillance biologique rapprochée lorsque ces médicaments sont associés. L'augmentation fréquente de la bilirubinémie libre peut se manifester par un ictère conjonctival inesthétique.

Darunavir/r

Le darunavir/r a été comparé au lopinavir/r dans l'essai randomisé ARTEMIS chez 689 patients naïfs à la dose de 800/100 mg une fois par jour. Sur le plan de l'efficacité virologique, la non-infériorité du darunavir a été démontrée. Une efficacité virologique supérieure a également été montrée dans cette étude dans le sous-groupe des patients ayant une CV initiale > 5 log copies/ml. L'efficacité immunologique est identique. La tolérance clinique, notamment digestive et la tolérance lipidique sont meilleures [25;26]. Peu de données sont disponibles quant à l'association abacavir + lamivudine + darunavir/r.

Lopinavir/r

Le groupe d'experts a décidé de ne plus retenir le lopinavir/r comme un choix possible de 3^{ème} agent d'une première trithérapie pour les raisons suivantes :

- l'atazanavir/r et surtout le darunavir/r sont des IP/r mieux tolérés à court, moyen et long terme et aussi efficaces que lopinavir/r,
- Une étude cas-témoins publiée récemment a montré qu'une première trithérapie comportant lopinavir/r entraînait plus souvent qu'une trithérapie sans lopinavir/r des événements cliniques et des interruptions de traitement pour intolérance [27],
- Un traitement par lopinavir/r nécessite la prise de 4 comprimés par jour, plutôt en 2 prises par jour.

En conclusion

Il est recommandé d'utiliser darunavir/r ou atazanavir/r si on choisit un IP/r comme 3^{ème} agent. L'association atazanavir/r + ténofovirDF/emtricitabine justifie une surveillance rénale accrue.

Trithérapie avec un INNTI comme 3^{ème} agent

L'efficacité de trithérapies avec INNTI a été démontrée dans de nombreux essais thérapeutiques. Trois INNTI peuvent être utilisés dans des schémas de première ligne : efavirenz, névirapine et rilpivirine. Ce type de schéma a deux inconvénients principaux :

- le taux de résistance primaire aux INNTI (7,1% en 2012 dans la cohorte Primo), qui impose la connaissance du résultat du test génotypique de résistance avant d'entreprendre un tel schéma thérapeutique ;
- la faible barrière génétique du VIH vis-à-vis des INNTI, qui expose au risque de sélection rapide de virus résistant non seulement aux médicaments utilisés mais à l'ensemble des INNTI de

première génération (efavirenz, névirapine) et aux INNTI (notamment lamivudine et emtricitabine) présents dans le schéma thérapeutique. L'étravirine reste habituellement actif sur les virus ayant des mutations de résistance aux INNTI de première génération. Cependant les mutations sélectionnées par l'exposition à la rilpivirine peuvent conférer une résistance croisée à l'étravirine (mutation au codon 138 de la transcriptase inverse, cf. chapitre résistance).

Les tests de résistance actuellement utilisés en pratique clinique ne permettent pas la détection de populations résistantes minoritaires en dessous d'un seuil correspondant à 20% de la population virale globale (voir le chapitre résistance). Plusieurs études ont montré une relation entre la présence de virus minoritaires portant des mutations associées à la résistance aux INNTI et un échec à un traitement comportant des médicaments de cette classe. Cependant des recommandations sur l'intérêt de la détection des populations résistantes minoritaires ne peuvent pas être formulées dans l'état actuel des connaissances. L'utilisation des INNTI nécessitera donc d'accorder une attention particulière à la diminution de la charge virale puis à son indétectabilité dans l'année qui suit l'instauration du traitement.

Efavirenz

L'essai ACTG A5142 a comparé une trithérapie avec efavirenz avec une trithérapie avec lopinavir/r : le taux de réponse virologique était meilleur dans le bras efavirenz mais dans le bras lopinavir/r, il y avait une meilleure réponse immunologique, moins de résistance en cas d'échec et moins de lipodystrophie [28].

L'essai ACTG 5202 a comparé en double aveugle efavirenz et atazanavir/r dans le cadre d'une trithérapie avec soit abacavir/lamivudine soit ténofovirDF/emtricitabine [20;29]. Chez les patients ayant une CV < 100 000 copies ARN VIH/ml, il n'y avait pas de différence d'efficacité virologique entre atazanavir/r et efavirenz, que ce soit en association avec ténofovirDF/emtricitabine ou avec abacavir/lamivudine. En association avec abacavir/lamivudine, l'atazanavir/r était mieux toléré que l'efavirenz. En association avec ténofovirDF/emtricitabine, l'augmentation des CD4 à S48 et S96 était meilleure avec atazanavir/r qu'avec efavirenz.

Malgré la démonstration dans l'essai SINGLE de la supériorité du dolutégravir sur l'efavirenz en association avec ténofovirDF/emtricitabine [30], les précautions d'emploi liées à la gestion des manifestations neuropsychiques en initiation du traitement et à la possible augmentation du risque de conduites suicidaires, retrouvé dans certaines études [31] mais pas dans d'autres [32], le groupe d'experts a décidé de maintenir l'efavirenz comme un choix possible en première ligne de traitement, en association avec ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine (**B1**), pour les raisons suivantes :

- Il est possible de remplacer l'efavirenz par un autre antirétroviral en cas de mauvaise tolérance, en particulier neuro-psychique.
- Il pourrait être possible d'améliorer la tolérance de l'efavirenz en diminuant la dose de 600 mg/j à 400 mg/j, si les résultats encourageants de l'essai ENCORE1³³ sont confortés par d'autres études.
- L'association ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz existe sous une forme combinée en 1 comprimé/jour.
- Le choix de l'efavirenz comme 3^{ème} agent est recommandé préférentiellement par l'OMS, notamment pour les pays à ressources limitées [34].
- Le recours à l'efavirenz comme 3^{ème} agent permet de proposer des trithérapies de première ligne à moindre coût, notamment en cas de recours à une formulation générique.

Névirapine

L'essai ARTEN a comparé en ouvert névirapine avec atazanavir/r dans le cadre d'une trithérapie avec ténofovirDF/emtricitabine, dans le respect des recommandations d'utilisation de névirapine chez le patient naïf (CD4 < 250/mm³ chez les femmes et < 400/mm³ chez les hommes, voir ci-dessous). En termes d'efficacité virologique, la non-infériorité de la névirapine a été démontrée, que l'administration soit en deux prises de 200 mg ou en une prise de 400 mg par jour. La tolérance de la névirapine était un peu meilleure en termes de profil lipidique [35;36].

La prescription de névirapine chez le patient naïf nécessite de respecter quelques règles pour diminuer le risque d'hypersensibilité : il convient de ne pas utiliser la névirapine si le nombre de CD4 est supérieur à 400/mm³ chez les hommes et 250/mm³ chez les femmes. Il faut commencer par une dose réduite de moitié pendant les deux premières semaines, c'est-à-dire 200 mg x 1/j, puis 200 mg x 2/j, et, en sus de la surveillance clinique initiale (éruption cutanée principalement), surveiller les transaminases toutes les deux semaines pendant les deux premiers mois de traitement, au 3^{ème} mois,

puis régulièrement. Toutes ces contraintes font de la névirapine un médicament désormais difficilement utilisable en première ligne de traitement. Il est maintenant possible d'utiliser, après les deux premières semaines à 200 mg par jour, la forme à libération prolongée (400 mg en un comprimé par jour) dont l'efficacité a été confirmée dans un essai randomisé en double aveugle de non-infériorité utilisant la forme standard de névirapine comme comparateur [37].

Même si aucune information nouvelle n'est venue s'ajouter à celles qui étaient disponibles sur la névirapine lors de la rédaction du rapport 2013, le groupe d'experts a considéré qu'il n'y avait plus lieu de recommander la névirapine comme 3^{ème} agent d'une trithérapie de première ligne en 2014, pour les raisons suivantes :

- Les conditions de prescription de névirapine (lymphocytes CD4 < 400/mm³ chez les hommes et < 250/mm³ chez les femmes) font que les situations où la névirapine pourrait être prescrite sont devenues rares.
- Les contraintes de prescription et de surveillance clinique et biologique pendant les 16 premières semaines de traitement sont plus difficiles à accepter compte tenu des autres options maintenant disponibles.

Rilpivirine

La rilpivirine a été évaluée à la dose de 25 mg une fois par jour dans deux essais randomisés en double aveugle contre efavirenz en association avec ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine [38-40]. Dans l'analyse globalisée de ces deux essais, la non-infériorité de la rilpivirine en termes d'efficacité virologique a été démontrée à 96 semaines (pourcentage de patients ayant une CV <50 copies à 96 semaines de 76% et 77% respectivement sous rilpivirine et efavirenz) [40]. Cependant, le taux de succès virologique était moins bon en cas de CV supérieure à 5 log copies /ml et de nombre de CD4 inférieur à 200 /mm³. En cas d'échec virologique, les virus isolés à l'échec présentaient plus souvent des mutations de résistance aux autres INNTI et à emtricitabine/lamivudine et ténofovir après échec sous rilpivirine qu'après échec sous efavirenz. En revanche, les arrêts pour effet indésirable et l'aggravation du profil lipidique étaient moins fréquents sous rilpivirine que sous efavirenz.

La rilpivirine est formulée seule et en association fixe en un comprimé par jour (ténofovirDF/emtricitabine/rilpivirine) et doit être prise au cours d'un repas. La prise concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons est contre-indiquée, celle des anti-H2 sera faite avec précaution en raison d'un risque de diminution de la concentration plasmatique de rilpivirine. Cette combinaison a été évaluée dans un essai randomisé ouvert (essai STAR) contre un comprimé par jour de l'association ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz. Sa non-infériorité a été démontrée chez l'ensemble des patients étudiés, et sa supériorité de ténofovirDF/emtricitabine/rilpivirine en cas de CV à l'inclusion inférieure à 5 log copies/ml. Le taux d'échec virologique était identique dans les deux bras mais le taux de mutations de résistance à l'échec était plus élevé dans le bras ténofovirDF/emtricitabine/rilpivirine que dans le bras ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz en cas de CV à l'inclusion > 5 log copies /ml. La tolérance clinique et biologique était meilleure sous ténofovirDF/emtricitabine/rilpivirine que sous ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz [41].

En conclusion

Si on choisit un INNTI comme 3^{ème} agent pour l'instauration d'un premier traitement ARV, il est recommandé d'utiliser la rilpivirine (si la CV avant l'initiation du traitement est inférieure à 5 log copies/ml pour cette dernière) ou l'efavirenz. Il est recommandé d'être vigilant quant à la tolérance neuropsychique de l'efavirenz.

Trithérapie avec INI comme 3^{ème} agent

En dehors du contexte d'études et dans l'attente de données épidémiologiques actualisées (enquêtes de l'AC 11 de l'ANRS) sur la prévalence des mutations de résistance primaires aux INI, le groupe d'experts ne recommande pas l'analyse systématique des gènes de l'intégrase lors du test génotypique préconisé au moment du diagnostic de l'infection VIH, compte tenu des données actuelles montrant la faible prévalence de la résistance aux INI (1,7% en 2012 pour raltégravir et elvitégravir) et du coût de cet examen, non encore inscrit à la liste des actes remboursés par la sécurité sociale.

Dans un contexte préthérapeutique, et si un traitement par INI est envisagé, la réalisation d'un test génotypique incluant la recherche de mutations de résistance dans le gène de l'intégrase doit néanmoins être considérée (BIII).

Raltégravir

Le raltégravir est le premier représentant de la classe des INI et s'administre en deux prises par jour. Le raltégravir à la dose de 400 mg 2 fois par jour a été comparé à l'efavirenz en association avec ténofovirDF/emtricitabine chez 566 patients naïfs dans le cadre de l'essai randomisé en double aveugle STARTMRK. La non-infériorité du raltégravir a été démontrée en termes d'efficacité virologique. La tolérance du traitement avec raltégravir était significativement meilleure que celle du traitement avec efavirenz [42]. La rapidité de décroissance de la charge virale était plus importante avec raltégravir qu'avec efavirenz [42;43]. La fréquence de sélection de variants résistants en cas d'échec virologique était faible et comparable dans les 2 bras.

Le raltégravir à la dose de 400 mg 2 fois par jour a également été comparé avec atazanavir/r (300/100 mg 1 fois par jour) et darunavir/r (800/100 1 fois par jour) en association avec ténofovirDF/emtricitabine chez 1809 patients naïfs dans un essai randomisé d'équivalence sans insu pendant 96 semaines (essai ACTG A5257). Le raltégravir s'est avéré supérieur aux 2 inhibiteurs de protéase sur le critère de jugement principal composite (délai de survenue d'un échec virologique ou d'un arrêt de traitement pour intolérance). En termes d'incidence cumulée d'échecs virologiques, le raltégravir était équivalent aux deux IP/r. Les proportions d'arrêt de traitement pour intolérance étaient de 1,3%, 5,3% et 15,7%, respectivement pour raltégravir, darunavir/r et atazanavir/r. Les 2 causes principales d'arrêt de traitement dans le groupe atazanavir/r étaient l'hyperbilirubinémie et des troubles digestifs. Les proportions de patients ayant une charge virale plasmatique < 50 c/ml à S96 étaient de 80%, 73% et 63%, respectivement pour raltégravir, darunavir/r, atazanavir/r (analyse ITT snapshot, arrêt de traitement = échec). La fréquence de sélection de variants résistants en cas d'échec virologique était plus élevée dans le bras raltégravir (3%) que dans les bras darunavir/r (0,7%) et atazanavir (1,5%). Sur les 18 échecs sous raltégravir avec résistance documentée, l'association d'une mutation de résistance aux inhibiteurs d'intégrase à la mutation M184V était observée dans 7 cas et l'association d'une mutation de résistance aux inhibiteurs d'intégrase aux 2 mutations M184V et K65R dans 3 cas (Landovitz RJ, CROI 2014, Abs. 85). Peu de données sont disponibles quant à l'association abacavir + lamivudine + raltégravir.

Au total, le risque de sélection de résistance en cas d'échec virologique sous un traitement comportant du raltégravir est du même ordre que celui observé en cas d'échec sous un traitement comportant un INNTI mais plus élevé que sous un traitement comportant un IP/r.

La tolérance du raltégravir est globalement bonne mais des effets indésirables graves ont été rapportés de façon rare : éruption cutanée, syndrome d'hypersensibilité, myosite et rhabdomyolyse, manifestations neurologiques centrales et neuropsychiatriques [44]. C'est l'INI pour lequel on dispose maintenant de la plus longue expérience clinique. Il n'expose à aucun risque d'interaction médicamenteuse significative.

Recommandation :

L'efficacité et la tolérance de l'association ténofovirDF + emtricitabine + raltégravir ont été démontrées dans deux essais randomisés bien conduits. Toutefois, cette association expose à un risque de sélection de mutation de résistance (tant aux inhibiteurs d'intégrase qu'aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse) en cas d'échec virologique et nécessite 2 prises quotidiennes. Le groupe d'experts propose que cette association fasse partie des options thérapeutiques recommandées en première ligne (**B1**).

Elvitégravir/cobicistat

L'elvitégravir est un INI commercialisé depuis le début de l'année 2014 sous forme d'un comprimé unique quotidien contenant ténofovirDF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat. L'elvitégravir dont la voie métabolique principale passe par le cytochrome P450 doit être utilisé en association avec le cobicistat, inhibiteur puissant de ce cytochrome, ce qui nécessite des précautions en termes de gestion d'interactions médicamenteuses.

L'association fixe ténofovirDF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat a été évaluée dans 2 essais randomisés, comparée à l'association fixe ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz [45] dans l'un des essais, et à l'association ténofovirDF/emtricitabine + atazanavir/r dans l'autre [46]. Les 2 essais ont démontré la non-infériorité de ténofovirDF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat en termes d'efficacité virologique, jusqu'à S96 et au-delà [47-50]. La fréquence de sélection de virus résistants aux INI au diagnostic de l'échec virologique était faible dans les bras elvitégravir des deux essais, comparable à celle observée sous efavirenz mais plus élevée que sous atazanavir/r. La tolérance clinique de

l'association était bonne, les effets indésirables les plus fréquents étant diarrhée, nausées et céphalées.

Le cobicistat inhibe la sécrétion tubulaire active de créatinine, ce qui entraîne une élévation de la créatininémie et une diminution de la clairance de la créatinine estimée, sans toutefois de réduction du DFG [51]. Cette élévation de la créatininémie est observée dans les quatre premières semaines et se stabilise ensuite. Elle doit être distinguée des tubulopathies induites par ténofovirDF, ce qui nécessite une surveillance régulière de la fonction rénale, de la protéinurie, de la glycosurie et de la phosphorémie. L'élévation de la créatininémie induite par le cobicistat étant généralement $< 35 \mu\text{mol/l}$, toute élévation supérieure doit rendre attentif à l'existence d'une insuffisance rénale d'autre cause ou d'une tubulopathie proximale. Il est donc indispensable d'effectuer une mesure de la créatininémie, dans le même laboratoire, immédiatement avant et 4 semaines après l'introduction d'un traitement par ténofovirDF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat.

Les profils d'efficacité et de tolérance de ténofovirDF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat sont comparables à ceux de ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz et ténofovirDF/emtricitabine + atazanavir/r.

Recommandation :

L'efficacité et la tolérance de l'association ténofovirDF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat ont été démontrées dans deux essais randomisés bien conduits. Elle est disponible sous forme compacte en un comprimé par jour. Le faible recul, la nécessité d'une surveillance rénale, le risque de sélection de résistance (tant aux inhibiteurs d'intégrase qu'aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse) et les interactions médicamenteuses liées au cobicistat en constituent les limites actuelles. Le groupe d'experts propose que cette association fasse partie des options thérapeutiques recommandées en première ligne (**BI**).

Dolutégravir

Le dolutégravir est un INI administré en une prise quotidienne de 50 mg sans potentialisateur pharmacologique. Son efficacité et sa tolérance ont été évaluées dans trois essais randomisés de phase 3 : SPRING-2, SINGLE et FLAMINGO.

SPRING-2 comparait en double aveugle et double placebo dolutégravir (50 mg une fois par jour) et raltégravir (400 mg 2 fois par jour) en association avec ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine chez 822 patients naïfs [52]. La non-infériorité virologique du dolutégravir a été démontrée à S48 et confirmée à S96 [53]. La fréquence des effets indésirables n'était pas différente dans les 2 bras, avec 2% d'effets indésirables ayant conduit à l'arrêt de traitement.

SINGLE comparait en double aveugle et double placebo dolutégravir (50 mg une fois par jour) + abacavir/lamivudine avec l'association fixe de référence ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz chez 833 patients naïfs [30]. La supériorité virologique de l'association dolutégravir/abacavir/lamivudine a été démontrée à S48. En termes de tolérance, il y a eu moins d'arrêts de traitement pour effet indésirable dans le bras dolutégravir /abacavir/lamivudine que dans le bras ténofovirDF/emtricitabine/efavirenz (2% vs 10%).

FLAMINGO comparait sans insu dolutégravir (50 mg une fois par jour) et darunavir/r (800/100 mg une fois par jour) en association avec ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine chez 484 patients naïfs [54]. La supériorité virologique du dolutégravir a été démontrée à S48. Dans le bras dolutégravir, il y a eu 2% d'arrêt de traitement pour effet indésirable, avec une fréquence significativement plus faible de diarrhée et d'élévation du LDL cholestérol comparé au bras darunavir/r.

Dans aucun de ces trois essais il n'a été observé de sélection de mutations de résistance aux INI ou aux INTI dans les situations d'échec virologique (défini comme une CV $> 50 \text{ c/ml}$). On note toutefois qu'au cours de ces essais la recherche de mutations a été réalisée sur des échecs définis par 1 ou 2 charges virales $> 50 \text{ copies/ml}$ et non $> 500 \text{ copies/ml}$ comme pour les essais évaluant le raltégravir et l'elvitégravir.

Le dolutégravir entraîne une augmentation attendue, de l'ordre de 10%, de la créatininémie, et par voie de conséquence une diminution de la clairance estimée de la créatinine, liée à l'inhibition du transporteur organique de cations, OCT2. Cette inhibition bloque la sécrétion tubulaire de la créatinine, d'où l'augmentation de la créatinine sérique, mais sans modification du DFG mesurée par exemple par la clairance du iohexol [55]. Dans les essais SINGLE, SPRING-2 et FLAMINGO, il n'y a eu aucun cas de tubulopathie ni d'arrêt du dolutégravir pour toxicité rénale.

La tolérance du dolutégravir est globalement bonne, avec moins de 2% d'arrêt de traitement pour effet indésirable dans les 3 essais pivots décrits ci-dessus.

Recommandation :

L'efficacité et la tolérance du dolutégravir en association avec ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine ont été démontrées dans 3 essais randomisés bien conduits. L'association du dolutégravir avec ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine a l'avantage d'être administrée en une prise par jour, de ne pas nécessiter de potentialisateur pharmacologique et d'exposer à peu d'interactions médicamenteuses. Le faible recul et l'impact du dolutégravir sur la créatininémie en constituent les limites actuelles. Le groupe d'experts propose que l'association du dolutégravir avec ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine fasse partie des options thérapeutiques recommandées en première ligne (BI).

Schémas autres que 2 INTI + 3^{ème} agent

Raltégravir + Darunavir/r sans INTI en traitement de 1^{ère} ligne

Le raltégravir a été évalué en association avec darunavir/ritonavir, sans inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse dans 2 essais thérapeutiques. Dans un essai de phase IIb, ouvert, non comparatif, 112 patients naïfs d'antirétroviraux ont reçu darunavir/r 800/100 mg une fois par jour et raltégravir 400 mg 2 fois par jour. Les taux d'échec virologique à S24 et S48 étaient respectivement de 16% et 26%. Le risque d'échec virologique et le risque de sélection de résistances aux inhibiteurs d'intégrase étaient plus élevés lorsque la charge virale plasmatique à l'inclusion était supérieure à 5 log copies /ml. La tolérance de cette association était bonne chez la plupart des patients [56]. Dans l'essai NEAT 01/ANRS 143 (essai randomisé de non-infériorité sans insu pendant 96 semaines), le raltégravir à la dose de 400 mg 2 fois par jour a été comparé avec ténofovirDF/emtricitabine à la dose de 1 comprimé par jour en association avec darunavir/r à la dose de 800/100 mg une fois par jour chez 805 malades naïfs d'antirétroviraux. La non infériorité de la bithérapie raltégravir + darunavir/r par rapport au traitement de référence a été démontrée sur le critère de jugement principal (délai de survenue d'un échec virologique ou clinique), (17,4% vs 13,7% ; différence 3,7%, IC 95% -1,1 – 8,6). Toutefois, en analyse par sous-groupes, la non infériorité n'est pas retrouvée lorsque la charge virale plasmatique à l'inclusion était > 5 log copies/ml et lorsque le nombre de lymphocytes CD4 à l'inclusion était < 200 /mm³. La fréquence des effets indésirables était comparable dans les 2 bras. En cas d'échec virologique, aucune mutation de résistance n'a été identifiée sous trithérapie alors que 6 mutations (5 N155H et 1 K165 R) ont été identifiées dans le bras raltégravir + darunavir/r [57].

Recommandation :

L'association raltégravir + darunavir/r n'est pas recommandée pour le traitement de 1^{ère} ligne chez les patients ayant un nombre de lymphocytes CD4 <200 /mm³ et/ou une charge virale plasmatique supérieure à 5 log copies/ml. Elle oblige à une administration du traitement en 2 prises quotidiennes. Dans l'attente de résultats d'analyses complémentaires de l'essai NEAT 01/ANRS 143, l'association raltégravir + darunavir/r n'est pas recommandée en première ligne de traitement antirétroviral. Elle pourrait toutefois être envisagée dans certaines situations particulières (par exemple chez un patient ayant une insuffisance rénale contre-indiquant le ténofovir et porteur de l'allèle HLA B*5701 contre-indiquant l'abacavir).

Maraviroc + IP/r sans INTI en traitement de 1^{ère} ligne

Le maraviroc a été évalué en association avec darunavir/ritonavir dans un essai randomisé en double aveugle comparativement à l'association ténofovirDF/emtricitabine + darunavir/r chez 797 patients naïfs d'antirétroviraux infectés par une souche de VIH-1 R5+ (essai MODERN, Stellbrink HJ, AIDS 2014 Melbourne, Abs. TUAB01). La bithérapie par maraviroc et darunavir/r s'est avérée moins efficace que la trithérapie de référence (pourcentage de de CV < 50 copies/ml à S48 77,3% vs 84,0%) et l'essai a été interrompu pour cette raison. Cette bithérapie ne peut donc être recommandée en initiation d'un premier traitement antirétroviral.

Lamivudine + IP/r en traitement de 1^{ère} ligne

L'association lamivudine + lopinavir/r s'est avérée non inférieure à l'association lopinavir/r + 2 INTI dans un essai randomisé sans insu chez 426 patients naïfs d'antirétroviraux [58]. D'autres études sont nécessaires pour que des recommandations puissent être faites sur ce type de bithérapie chez des patients naïfs d'antirétroviraux.

Situations particulières pour le choix du premier traitement antirétroviral

Femmes

Il faut s'informer sur le désir de grossesse avant d'initier un traitement ARV chez une femme :

- S'il existe un désir de grossesse exprimé et en l'absence d'utilisation de contraception, la préférence ira vers un schéma sans INNTI, en raison du risque neurologique associé à l'exposition embryonnaire à l'efavirenz [59], du risque d'hypersensibilité et d'hépatotoxicité de la névirapine, et de l'absence d'expérience avec rilpivirine en début de grossesse.
- En l'absence de désir de grossesse chez une femme utilisant une méthode contraceptive ou ménopausée, il faut vérifier les interactions potentielles entre les contraceptifs œstroprogestatifs oraux (cd. annexe du rapport), dont l'efficacité peut être diminuée par les IP/r et les INNTI, ou l'exposition majorée avec les IP sans ritonavir (atazanavir) avec une toxicité majorée (risque thromboembolique).

Primo-infection

Le choix du traitement au moment de la primo-infection comporte quelques particularités tenant compte du court délai d'initiation de celui-ci et de l'épidémiologie des résistances. Dans ce contexte où le traitement doit être débuté rapidement, on ne dispose généralement pas des résultats de la recherche de l'allèle HLA-B*5701 ni du test génotypique de résistance. Le choix d'une trithérapie privilégiera donc l'association de ténofovirDF/emtricitabine, en l'absence de maladie rénale, et d'un IP/r, ce d'autant que la CV est élevée. La discussion du 3^{ème} agent doit prendre en considération la tolérance immédiate de la molécule prescrite, sa puissance virologique, sa barrière génétique et les risques d'observance non optimale en l'absence d'éducation thérapeutique préalable. Les IP/r ont été les plus étudiés au moment de la primo-infection, même s'il n'existe pas d'essai d'efficacité avec les molécules plus récentes (darunavir/r ou atazanavir/r). Il n'existe pas d'essai avec un INI utilisé comme 3^{ème} agent. Le schéma thérapeutique ultérieur sera adapté en fonction du profil de résistance, avec un relais si possible par un schéma simplifié. Le bénéfice de schémas intensifiés a été évalué en particulier dans l'essai ANRS OPTIPRIM, qui ne montre pas de différence immuno-virologique à S48 entre le bras de référence (trithérapie avec ténofovirDF/emtricitabine et darunavir/r) et un bras intensifié avec maraviroc et raltégravir ; une trithérapie avec IP/r reste donc le schéma recommandé en 2014 (Cheret A, 21th CROI, Boston 2014, abstract 549LB). Un chapitre spécifique de ce rapport d'experts est consacré à la primo-infection.

Immunodépression profonde ($CD4 < 200/mm^3$) sans infection opportuniste identifiée

Le choix repose sur les mêmes options que celles proposées chez les personnes asymptomatiques, en tenant compte du fait que le niveau bas de CD4 est généralement associé à une CV élevée. La question se pose d'intensifier le traitement avec un 4^{ème} agent pour diminuer plus rapidement la réplication virale, avec l'objectif d'une restauration immunitaire plus rapide. Les essais ayant testé des quadrithérapies associant deux INTI, un IP et un INNTI n'ont pas montré de bénéfice par rapport à une trithérapie, mais ont conclu à des effets indésirables plus fréquents. Plus récemment, chez des patients asymptomatiques ayant moins de 100 $CD4/mm^3$ ou symptomatiques ayant moins de 200 $CD4/mm^3$, l'essai randomisé ANRS APOLLO a montré que l'adjonction d'enfuvirtide à une trithérapie conventionnelle n'améliorait pas la restauration des CD4 malgré une meilleure réponse virologique à six mois [60]. Des essais d'intensification de trithérapie comportant un IP/r sont en cours en 2014 dans des situations particulières, dont l'essai ANRS OPTIMAL destiné aux patients au stade sida ou asymptomatiques mais très immunodéprimés.

Lors du diagnostic et traitement d'une infection opportuniste majeure

Le choix repose sur les mêmes options en tenant compte des niveaux de CD4 et de CV, des effets indésirables immédiats et des interactions possibles entre le traitement de l'infection opportuniste et le traitement antiviral (cf. chapitre Infections opportunistes)

En cas de tuberculose traitée par rifampicine, les options pour le 3^{ème} agent sont, l'efavirenz à dose standard (600 mg/j) ou le raltégravir à dose standard (400 mg x 2/j) [61]. La prescription d'un IP/r impose de remplacer la rifampicine par la rifabutine à dose réduite (150 mg tous les deux jours). La prescription d'autres ARV (rilpivirine, étravirine, elvitégravir, ou dolutégravir) n'est pas recommandée en raison d'une forte diminution des concentrations d'ARV, comportant un risque d'inefficacité virologique, que ce soit en association avec rifampicine ou rifabutine.

Dans les infections opportunistes autres que la tuberculose, le choix du 3^{ème} agent procède de la même démarche que chez les patients très immunodéprimés. Le risque d'interactions entre certains traitements anti-infectieux et ARV constitue une indication de dosage des concentrations des antiviraux à visée d'adaptation posologique.

Personnes hémophiles

Une augmentation modérée du risque hémorragique a été décrite avec certains IP (indinavir, ritonavir, lopinavir, tipranavir), chez des hémophiles vivant avec le VIH. Le mécanisme reste inexpliqué. Il a cependant pu être montré, chez le volontaire sain, que le tipranavir peut inhiber l'agrégation plaquettaire (effet réversible 24 heures après la dernière dose), sans effet sur le temps de saignement, les facteurs de la coagulation, ou la fibrinolyse [62]. Cet effet explique le risque d'hémorragies intra-crâniennes lié au tipranavir indépendamment de toute anomalie de l'hémostase. Cet effet n'a pas été observé avec les IP/r actuellement utilisés (darunavir/r ou atazanavir/r) qui peuvent être utilisés sans précautions particulières chez les hémophiles.

Personnes recevant une chimiothérapie anticancéreuse

Le traitement ARV est indiqué chez tout patient atteint de néoplasie, sans délai, en prenant en compte les possibles interactions médicamenteuses entre les ARV et la chimiothérapie anticancéreuse (cf. chapitre cancer).

Personnes transplantées

La situation où l'on initie un traitement ARV chez un patient transplanté est rare ; c'est habituellement la situation inverse qui est rencontrée, à savoir la transplantation chez un patient recevant déjà un traitement ARV (cf. chapitre co-infection et chapitre suivi).

Les points importants à considérer sont :

- le risque pour l'organe transplanté en cas de déficit fonctionnel (par exemple, ténofovirDF et insuffisance rénale chez le transplanté rénal) ;
- l'existence de nombreuses interactions entre les médicaments immunosuppresseurs et les ARV (cf. annexe du rapport), qui entraînent une augmentation de la toxicité de certains immunosuppresseurs.

Ces interactions seront prises en compte en cas d'introduction d'ARV chez un transplanté. Dans cette situation, le suivi de l'infection par le VIH doit être rapproché, en lien avec l'équipe de transplantation, avec adaptation posologique des immunosuppresseurs au vu de leurs concentrations sanguines (cf. annexe du rapport). L'essai ANRS LIVERAL a montré la bonne tolérance de raltégravir chez des patients en attente de transplantation hépatique, ainsi que la persistance de la réponse virologique et la stabilité des caractéristiques pharmacocinétiques du raltégravir. L'essai ANRS TREVE étudie actuellement le raltégravir chez l'insuffisant rénal candidat à la transplantation.

Personnes à risque cardiovasculaire élevé

Diverses études observationnelles ont mis en évidence un lien entre l'exposition à certains ARV et une augmentation du risque d'infarctus du myocarde. Ce lien est démontré pour le lopinavir/r, est discuté pour l'abacavir, inexistant pour le ténofovir, la névirapine ou l'efavirenz [63]. Les données manquent encore pour l'atazanavir/r et le darunavir/r.

Toutefois le sur-risque, lorsqu'il existe est un risque cumulatif lié à une exposition prolongée et cumulative et il est difficile d'en tirer des conclusions sur le choix d'un premier traitement, même chez des patients à haut risque cardiovasculaire. Chez ces patients il reste primordial de corriger les facteurs de risque traditionnels.

Personnes à risque rénal

Les recommandations de l'adaptation de dose pour les ARV éliminés par voie rénale sont regroupées dans l'Annexe 2 de ce chapitre. Lorsqu'il existe une alternative, il est recommandé de ne pas débiter un traitement avec ténofovir DF chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 80 ml/min.

Personnes à risque hépatique (voir chapitre co-infections par le VHB et le VHC)

Le risque d'hépatotoxicité est plus marqué avec les INNTI de première génération et les IP. L'utilisation d'un IP/r ne semble pas augmenter le risque d'hépatotoxicité par rapport à l'IP seul. Le risque semble faible avec les INTI (hors stavudine et didanosine qui ne doivent plus être utilisés), le raltégravir, et l'enfuvirtide, et ne semble pas majoré avec le maraviroc. Le critère premier de choix des ARV doit rester l'efficacité attendue, et non le risque hépatotoxique éventuel, même si celui-ci doit être pris en compte dans la réflexion. Les adaptations de dose chez les personnes cirrhotiques sont rarement définies dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des ARV, et les contre-indications peuvent être liées à un risque accru d'hépatotoxicité mais aussi à une insuffisance de données, en particulier pour les médicaments les plus récents. Le recours à un suivi thérapeutique pharmacologique et enzymatique hépatique doit être systématique, particulièrement chez les patients cirrhotiques.

Chez les personnes co-infectées par le VHB (Ag HBs positif ou Ac anti-HBc isolé), sauf contre-indication, le traitement ARV doit comporter du ténofovirDF (généralement avec de la lamivudine ou de l'emtricitabine) en raison de son activité anti-VHB.

Chez les personnes co-infectées par le VHC, le traitement ARV devra prendre en compte les interactions pharmacologiques attendues avec les médicaments anti-VHC si une indication de traitement de l'hépatite C est envisagée à court terme. Un traitement par zidovudine majore le risque d'anémie en association avec interféron-ribavirine. Il est possible d'utiliser dans ce cas la lamivudine, l'emtricitabine, le ténofovirDF et l'abacavir.

Usagers de drogues injectables ou de produits de substitution

Le risque d'interactions pharmacologiques entre ARV et drogues ou produits de substitution (méthadone, buprénorphine) doit être pris en compte dans le choix des ARV (cf. annexe du rapport). Les inducteurs enzymatiques (efavirenz, névirapine) exposent au risque de sous-dosage des morphiniques et nécessitent, s'ils sont utilisés, de majorer les doses de morphiniques. A l'inverse, les inhibiteurs enzymatiques (ritonavir, cobicistat, inhibiteurs de protéase) exposent à un risque de surdosage de certains produits (notamment l'ecstasy et l'acide gamma-hydroxybutyrique [GHB] métabolisés par le cytochrome CYP2D6 et certaines benzodiazépines métabolisées par le cytochrome CYP3A4) [64].

Suivi thérapeutique pharmacologique (STP)

L'objectif du suivi est de vérifier l'efficacité immuno-virologique et la tolérance du traitement ARV. Les visites sont rapprochées les six premiers mois, puis espacées en fonction du statut à l'initiation du traitement et de comorbidités susceptibles d'interférer avec la tolérance et/ou la réponse au traitement. Les recommandations relatives au calendrier des examens paracliniques sont présentées dans le chapitre Suivi.

Un certain nombre d'arguments plaident en faveur d'une utilisation du STP (*therapeutic drug monitoring*) pour individualiser et optimiser la dose de certains ARV. Le rationnel en a été développé dans des revues générales il y a quelques années, sans données nouvelles dans des essais randomisés validant cette approche [65].

Les dosages sont, à l'heure actuelle, indiqués pour les ARV pour lesquels il existe une marge thérapeutique étroite (cf. annexe 3 de ce chapitre). Mieux comprendre les relations concentration/efficacité et concentration/toxicité doit rester un objectif de recherche, en particulier pour les nouveaux ARV.

Indications

Suivi d'un nouveau traitement

La réalisation d'un dosage précoce (entre J15 et M1) est recommandée (BIII) dans certaines situations pour adapter la posologie pour optimiser la réponse virologique et diminuer ou prévenir la toxicité pour les ARV pour lesquels il existe une marge thérapeutique validée :

- en cas d'interaction médicamenteuse attendue ; notamment dans les cas de polymédication avec un ou plusieurs produits, médicamenteux ou non, avec ou sans ordonnance ;
- en cas d'insuffisance hépatique et chez les personnes co-infectées par le VHC ou le VHB, même en l'absence d'élévation des transaminases ;
- chez les personnes ayant un index de masse corporelle anormal ;
- chez l'enfant en particulier pour les molécules n'ayant pas l'AMM en pédiatrie et lorsque le virus présente des mutations de résistance (voir chapitre correspondant) ;
- chez la femme enceinte dans certaines situations, lorsque l'initiation du traitement a lieu pendant la grossesse (dosage des IP à S30-S32) et lors d'échec virologique. L'augmentation systématique de la posologie n'est pas recommandée (voir également chapitre grossesse) ;
- en cas de malabsorption ;
- en cas d'insuffisance rénale (ténofovir/DF).

Échecs virologiques

La réalisation de dosages est recommandée en cas d'échec virologique précoce lorsque la réduction de la CV est insuffisante (interactions, variabilité, observance...) ou lors d'un rebond virologique après obtention d'une CV indétectable (AIII). Si la concentration est basse, un défaut d'observance, une malabsorption ou une interaction médicamenteuse devront être recherchés.

Toxicité (effets indésirables)

La réalisation d'un dosage est préconisée devant une toxicité dose-dépendante (par exemple, troubles neuropsychiques et efavirenz, cytolysse hépatique et IP, tubulopathie et ténofovirDF) (B II). On ne sait pas si des concentrations élevées sont susceptibles d'augmenter la fréquence des complications métaboliques à long terme ; le risque de diminution d'activité ARV après diminution de la dose doit être évalué.

Réalisation des prélèvements

La mesure de la concentration résiduelle (par extension appelée Cmin) est la plus simple à réaliser et la plus facile à interpréter. Le prélèvement sanguin sera effectué le matin avant la prise (lors de mono-prise et si celle-ci a lieu le soir, le prélèvement sera réalisé 12h après la prise et la concentration résiduelle extrapolée avec la demi-vie moyenne de l'ARV), en respectant les horaires par rapport à l'intervalle habituel entre deux prises. Un prélèvement au moment du pic de concentration (voisin de la Cmax) pourra être effectué en plus de la Cmin, lors de difficultés de diagnostic entre malabsorption et problème d'adhésion. Un dosage non programmé pour contrôler l'adhésion peut être réalisé, avec l'accord du patient, au moment de la consultation, quel que soit l'horaire de la dernière prise. La posologie des médicaments ARV, l'heure et la date de la dernière prise et l'heure et la date du prélèvement doivent obligatoirement accompagner le prélèvement pour assurer la meilleure interprétation, qui prendra en compte la demi-vie de la molécule et de l'heure de la dernière prise.

En début de traitement, les prélèvements doivent être réalisés à l'état d'équilibre, entre J15 et M1 pour les IP et l'efavirenz et à M1 pour la névirapine. Lorsque la posologie d'un ARV a été augmentée ou diminuée, selon les résultats de dosages plasmatiques, une mesure des concentrations à la posologie adaptée doit être effectuée pour en contrôler la validité 15 jours à un mois plus tard.

Dosage et contrôle de qualité

Le délai de rendu des résultats doit être compatible avec une adaptation des posologies à la consultation suivante (un délai maximal de rendu de 15 jours est recommandé).

Les dosages des INNTI et des IP sont réalisés dans le plasma (ou à défaut dans le sérum) par des techniques chromatographiques (chromatographie liquide haute performance [CLHP] ou chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse [LC-MS/MS]) et sont codifiés à la

nomenclature des actes de biologie pris en charge par les caisses d'assurance maladie (code NABM 4117 B120).

La mise au point et la validation d'une technique de dosage restent du domaine de laboratoires spécialisés qui doivent participer une évaluation externe de la qualité.

Limites et conditions d'interprétation

Chez des personnes en succès thérapeutique la variabilité intra-individuelle des concentrations des IP peut être importante [66], y compris dans des situations clinico-biologiques stables. La fluctuation des concentrations en cas d'oubli ou de décalage de prises est d'autant plus importante que la demi-vie du médicament est courte par rapport à l'intervalle de temps entre deux prises. L'absence de relation concentration-effet dans la zone des concentrations rencontrées en thérapeutique rend difficile l'optimisation de la posologie pour certains ARV. Ces résultats ne remettent pas en cause l'intérêt de la mesure des concentrations dans les situations précédemment citées, mais relativisent leur intérêt chez les personnes dont la CV est indétectable.

A partir d'un travail réalisé par la Société française de pharmacologie et de thérapeutique, l'annexe 3 de ce chapitre résume les zones de concentrations observées à la posologie recommandée, les concentrations résiduelles associées à une meilleure réponse virologique et/ou à la survenue d'effets indésirables et indique le niveau de preuve des valeurs cibles mentionnées comme efficaces et peu toxiques pour des patients infectés par une souche de virus sauvage.

L'interprétation des dosages plasmatiques, en particulier dans les situations difficiles, sera idéalement réalisée au cours d'une réunion pluridisciplinaire associant cliniciens, virologues et pharmacologues. Toute modification de traitement ou de posologie sera expliquée et discutée avec le patient pour qu'il y adhère pleinement sans crainte.

Optimisation du traitement antirétroviral en cas de succès virologique

Lorsqu'une personne prenant un traitement ARV est en succès virologique (CV inférieure au seuil de quantification), que ce soit après une première ligne d'ARV, ou un traitement de relais, une optimisation thérapeutique peut lui être proposée. Le but est d'améliorer la qualité de vie, favoriser l'observance sur le long terme et ainsi prévenir la survenue d'un échec virologique.

L'optimisation recouvre les notions de réduction du nombre de prises et/ou du nombre total de comprimés quotidiens, la correction d'effets indésirables en rapport avec l'un des ARV du traitement en cours, la prévention d'une toxicité à long terme des ARV, ou encore la gestion du risque éventuel d'interactions médicamenteuses.

Elle concerne aussi les personnes prenant des médicaments ARV ne correspondant plus aux standards actuels d'efficacité, tolérance et simplicité (cf. ci-dessous), même si cette situation devient rare.

De manière générale, l'optimisation est nettement plus simple chez une personne n'ayant jamais eu d'échec virologique parce qu'il y en a généralement plusieurs options disponibles. Elles sont plus limitées lorsque le traitement est efficace après un ou plusieurs échecs virologiques. Une simplification peut parfois être envisagée (à discuter en réunion pluri-disciplinaire) afin d'éviter une lassitude et donc prévenir un nouvel échec. Dans cette situation, il faut s'assurer que le traitement allégé comporte au moins deux ARV pleinement actifs. Il convient de ne pas interrompre un traitement actif sur le VHB (lamivudine, ténofovir, emtricitabine) chez les personnes co-infectées VIH/VHB.

Cas particulier : restauration immunitaire suboptimale

Une situation particulière est celle des personnes en succès virologique ayant une restauration insuffisante de leur nombre de CD4 ($< 200/\text{mm}^3$ après deux ans de traitement, ou $< 350/\text{mm}^3$ après plus de quatre ans de traitement) [67;68]. Cette restauration immunitaire insuffisante est associée à une augmentation de la mortalité et de la morbidité, y compris chez les personnes qui avaient plus de 250 CD4/mm³ avant l'instauration du traitement ARV [69-71]. Dans cette situation, il est recommandé de maintenir une surveillance biologique trimestrielle. Des essais d'optimisation thérapeutique tels que ceux étudiant l'ajout de maraviroc au traitement ARV n'ont pas fait la preuve de leur efficacité [72].

Changement d'INTI

La majorité des associations d'ARV actuelles comportent deux INTI et un 3^{ème} agent. Les INTI de première génération exposent à une plus grande toxicité, notamment mitochondriale (lipodystrophie, stéatose hépatique...). C'est pourquoi il convient de les remplacer par les INTI plus récents, par ailleurs disponibles en associations fixes en un seul comprimé (ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine). La stavudine ne doit plus être utilisée. Il est fortement recommandé de remplacer la didanosine et la zidovudine.

Dans l'essai SWIFT, 311 patients sous abacavir/lamivudine + IP/r ont été randomisés en 2 bras, poursuite du traitement en cours vs. remplacement d'abacavir/lamivudine par ténofovirDF/emtricitabine. L'étude a démontré la non infériorité du remplacement d'abacavir/lamivudine par ténofovirDF/emtricitabine, une fréquence moindre d'échecs virologiques, une amélioration des paramètres lipidiques sous ténofovirDF/emtricitabine et pas de différence en ce qui concerne la fonction rénale [73].

Le remplacement de ténofovirDF/emtricitabine par abacavir/lamivudine a été moins étudié mais permet de gérer des effets indésirables rénaux sous ténofovir.

Changement du 3^{ème} agent

Lorsque le 3^{ème} agent est un IP/r ou un INNTI, il peut être modifié en cas d'intolérance, ou en prévention de la toxicité à long terme.

Changement d'IP/r

Le darunavir/r et l'atazanavir/r ont, par rapport aux IP/r plus anciens, une plus grande simplicité de prise (1/jour, moindre nombre de comprimés, moindre dose de ritonavir) et une meilleure tolérance digestive. En l'absence d'échec antérieur à un traitement comportant un IP/r, il est facile de substituer un ancien IP/r par le darunavir/r ou l'atazanavir/r.

L'utilisation d'atazanavir sans ritonavir peut aussi être envisagée, à la dose de 400 mg/j. L'objectif est d'améliorer la tolérance du traitement par le retrait du ritonavir (hyperbilirubinémie, troubles digestifs, hyperlipémie). Le maintien de l'efficacité virologique a été démontré jusqu'à 144 semaines [74], associé à une amélioration des paramètres lipidiques [74;75]. Dans la pratique, il faut s'assurer de la pleine efficacité de l'association de l'atazanavir et des INTI (génotypages de résistance antérieurs, antécédent d'échec sous IP/r) ; un STP est recommandé en cas d'association avec le ténofovir/DF qui peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique d'atazanavir.

Remplacement de l'IP/r par un INNTI

Plusieurs essais randomisés ont montré l'efficacité d'une telle stratégie thérapeutique, avec l'efavirenz ou la névirapine, **et plus récemment avec la rilpivirine ou l'étravirine**. Le remplacement de l'IP/r par la rilpivirine a été évalué dans un essai randomisé ouvert de non-infériorité chez 476 patients en succès virologique depuis plus de six mois sous une 1^{ère} ou 2^{ème} ligne de trithérapie associant deux INTI et un IP/r. Les patients du bras intervention recevaient l'association fixe rilpivirine/ténofovirDF/emtricitabine en un comprimé par jour, les patients du bras témoin poursuivaient leur traitement en cours au moment de l'inclusion. La non-infériorité a été démontrée à 24 semaines, avec maintien du succès virologique chez 93,7% et 89,9% des patients des bras intervention et témoin, respectivement. Très peu d'échecs virologiques et très peu de nouvelles mutations de résistance ont été observées après switch par rilpivirine/ténofovirDF/emtricitabine, traitement sous lequel une amélioration des paramètres lipidiques a été observée [76].

L'essai randomisé ETRASWITCH a comparé sur 48 semaines chez 43 patients en succès virologique sous un traitement par 2 INTI + 1 IP/r, le maintien de l'IP/r à son remplacement par l'étravirine. Aucun échec virologique n'a été observé ; une amélioration significative des paramètres lipidiques a été observée sous étravirine [77].

Ces stratégies ont l'avantage de simplifier le traitement, notamment en terme de nombre de comprimés, d'améliorer la tolérance (digestive, lipidique et cardio-vasculaire sur le long terme pour la névirapine). Il est indispensable de vérifier que les INTI qui seront associés à l'INNTI restent pleinement actifs (analyse du passé thérapeutique, recherche de répllication virale sous INNTI et analyse ou réanalyse des génotypes de résistance disponibles). L'instauration de la névirapine en switch chez des patients en succès virologique ne nécessite pas les mêmes précautions relatives au nombre de CD4 qu'à l'introduction d'un premier traitement [78].

Changement d'INNTI

Deux études non comparatives sur un petit nombre de patients ont montré que le remplacement de l'efavirenz (notamment en cas d'effets indésirables neurologiques) associés à 2 INTI, par la rilpivirine [79] ou l'étravirine [80], permet de maintenir le succès virologique et d'améliorer la tolérance clinique.

Remplacement de l'IP/r par raltégravir

La substitution de l'IP/r par le raltégravir permet d'améliorer la tolérance (lipidique), mais nécessite 2 prises par jour et impose, comme pour les INNTI, de s'assurer de l'absence de mutations de résistance aux INTI pris par le patient, en raison du risque d'échec virologique observé lorsque les antirétroviraux associés ne sont pas pleinement actifs [81;82]. L'essai SPIRAL a montré que le remplacement de l'IP/r par le raltégravir, en situation de succès virologique, est non inférieur à S48 à la poursuite de l'IP/r, et s'accompagne de plus d'une amélioration significative des paramètres lipidiques [83;84].

Deux autres études ouvertes, menées chez des patients en succès virologique, confirment l'efficacité du remplacement du 3^{ème} agent (IP/r ou INNTI) par le raltégravir à 24 et 48 semaines, même si les effectifs sont faibles (40 et 56 patients) [85;86].

Remplacement de l'IP/r par elvitégravir

L'essai randomisé ouvert STRATEGY-PI a comparé sur 48 semaines chez 433 patients en succès virologique sous un traitement associant ténofovirDF/emtricitabine + 1 IP/r (40% atazanavir, 40% darunavir, 17% lopinavir) le remplacement de l'IP/r par l'elvitégravir/c dans l'association fixe avec ténofovirDF/emtricitabine en 1 comprimé par jour au maintien du traitement en cours avec IP/r. La stratégie de switch s'est avérée non inférieure au maintien de l'IP/r sur le plan virologique. Aucune résistance aux INI n'a été observée chez les 2 patients en échec virologique sous elvitégravir à S48. La tolérance clinique et biologique a été comparable dans les 2 bras [87].

Remplacement d'un INNTI par elvitégravir

L'essai randomisé ouvert STRATEGY-NNRTI a comparé sur 48 semaines chez 434 patients en succès virologique sous un traitement associant ténofovirDF/emtricitabine + 1 INNTI (efavirenz 78%, névirapine 17%) le remplacement de l'INNTI par l'elvitégravir/c dans l'association fixe avec ténofovirDF/emtricitabine en 1 comprimé par jour au maintien du traitement en cours avec INNTI. La stratégie de switch s'est avérée non inférieure au maintien de l'INNTI sur le plan virologique. Aucune résistance aux INI n'a été observée chez les 2 patients en échec virologique sous elvitégravir à S48. La tolérance clinique et biologique a été comparable dans les 2 bras et une amélioration des symptômes neuropsychiatriques a été rapporté par les patients randomisés dans le bras elvitégravir/c [88].

Changement de l'IP/r par le maraviroc

Les données sur cette stratégie sont très limitées [89]. Il n'est donc pas possible de faire des recommandations actuellement.

Schémas sans INTI

Monothérapies d'IP/r

Les stratégies de maintenance par monothérapie d'IP/r ont fait l'objet de nombreuses études randomisées ou de cohorte. Elles ont principalement étudié le lopinavir/r et e darunavir/r. Une méta-analyse de 10 essais randomisés (lopinavir/r : 7, darunavir/r : 2 et saquinavir/r : 1) totalisant 1 189 patients a objectivé une moindre efficacité virologique de la monothérapie d'IP/r par rapport au maintien de la trithérapie en cours [90]. Cependant la différence d'efficacité était faible, peut-être dépendante du choix de l'IP/r ; la monothérapie n'a pas entraîné d'augmentation du risque de résistance et la ré-introduction des INTI a entraîné une suppression virologique dans 93% des cas.

Ces différentes études ont permis d'identifier les facteurs associés au maintien du succès virologique sous monothérapie d'IP/r : utilisation de lopinavir/r ou darunavir/r, absence d'échec virologique antérieur sous IP, durée prolongée du succès virologique sous trithérapie, ADN-VIH bas (< 2,3 log₁₀/10⁶ PBMC) et bonne observance du traitement.

L'atazanavir/r en monothérapie de maintenance a été évalué dans deux essais thérapeutiques [91;92] et une étude observationnelle [93]. Un taux élevé d'échecs virologiques a été observé dans les 3 études, ayant conduit à l'arrêt prématuré des 2 essais. Cette stratégie n'est donc pas recommandée.

Plus récemment, l'essai randomisé ouvert PIVOT a comparé sur 5 ans chez 587 patients en succès virologique depuis au moins 6 mois, sous une trithérapie avec INNTI ou IP/r, la poursuite de la trithérapie à une monothérapie par IP/r (choisi par le prescripteur : DRV/r : 80%, LPV/r : 14%, autre IP/r : 7%). Le critère de jugement principal était la perte d'options thérapeutiques définie par l'apparition d'une nouvelle résistance de niveau intermédiaire ou élevé à au moins un antirétroviral auquel le virus était sensible au moment de l'inclusion dans l'essai. Un retour temporaire ou définitif à la trithérapie ne constituait pas un échec de la stratégie qui s'est ainsi avérée non inférieure à la poursuite du traitement initial. Néanmoins, un échec virologique a été observé chez 35% des patients du bras monothérapie IP/r contre seulement 3,2% chez les patients poursuivant la trithérapie (Paton N, CROI 2014, Abs. 550LB).

De même l'essai DREAM n'a pas permis de démontrer à 96 semaines la non infériorité de la monothérapie de lopinavir/r comparativement à une trithérapie par efavirenz / emtricitabine / ténofovir DF (64% vs 71% d'indéteçtabilité) dans un essai randomisé réalisé chez 195 patients et présentant initialement une charge virale indéteçtable depuis au moins 12 mois sous trithérapie conventionnelle. (Meynard JL, AIDS 2014 Melbourne, Abs. WEPE088).

Le recours à une stratégie de simplification par une monothérapie d'IP/r ne peut donc s'envisager qu'au cas par cas et ne pourrait, le cas échéant, reposer que sur l'utilisation de darunavir/r.

Association IP/r + raltégravir

L'association du raltégravir à l'atazanavir, avec ou sans ritonavir, a été évaluée dans quelques études pilotes. L'atazanavir étant un inhibiteur de l'UGT 1A1, voie métabolique du raltégravir, il en résulte une interaction positive entre ces deux ARV. Une étude pilote menée chez 25 patients, a évalué raltégravir 400 mg x 2 + atazanavir 300 mg x 2 pendant quatre semaines puis raltégravir 800 mg + atazanavir/r 300/100 mg 1 fois/j, chez des patients pré-traités en succès. Le traitement est virologiquement efficace chez tous les patients, mais les concentrations plasmatiques des deux ARV sont très variables, moins bonnes pour le raltégravir en une prise/j et pour atazanavir sans ritonavir [94]. Une étude rétrospective effectuée chez 39 patients pré-traités, dont 85% en succès virologique, mis sous raltégravir et atazanavir (avec (7 patients) ou sans ritonavir (32 patients)) en raison d'effets indésirables du traitement en cours, montre le maintien de l'efficacité virologique dans 69% des cas avec une médiane de suivi de 110 semaines. L'analyse pharmacologique suggère que la posologie d'atazanavir de 400 mg/j, sans ritonavir, est la plus appropriée dans ce type d'association [95].

Ces données sont insuffisantes pour émettre des recommandations sur cette association.

L'association raltégravir + IP/r (darunavir/r ou lopinavir/r), en relais d'un traitement virologiquement efficace, s'est avérée non inférieure au maintien du traitement en cours à S48 dans 2 essais pilotes (KITE et SPARE) impliquant 1 soixantaine de patients chacun [96;97]. Un autre essai randomisé (HARNES) est en cours, avec l'atazanavir/r.

Il n'est pas possible de faire des recommandations sur cette association tant que les résultats de cet essai ne sont pas disponibles.

Association IP/r + maraviroc

L'évaluation pharmacocinétique de l'association maraviroc (150 ou 300 mg 1 fois/j) + darunavir/r 800/100 mg 1 fois/j, montre un profil pharmacocinétique intéressant, notamment à la posologie de 300 mg/j, similaire au maraviroc 300 mg deux fois/j associé à ténofovir/emtricitabine⁹⁸. Deux essais randomisés sont en cours de réalisation actuellement (MARCH et GUSTA). Il n'est pas possible de faire des recommandations sur cette association tant que les résultats de ces essais ne sont pas disponibles.

Schémas sans INTI ni IP

Association raltégravir + maraviroc

L'essai ANRS ROCnRAL a évalué l'efficacité de l'association raltégravir 2 x 400 mg/j + maraviroc 2 x 300 mg/j chez 44 patients ayant une charge virale < 50 copies/ml (virus de tropisme R5) sous trithérapie comportant 2 INTI, et présentant une lipodystrophie. L'étude a été interrompue après la survenue de 5 échecs virologiques, avec sélection de mutations de résistance sur l'intégrase dans 3 cas, un changement de tropisme (passage R5 à X4) dans un cas et 2 effets indésirables graves [99]. Cette association ne peut donc pas être recommandée.

Associations INI + INNTI

Le switch en succès pour les associations raltégravir + névirapine et raltégravir + étravirine n'a été évalué que chez un petit nombre de patients dans des études non comparatives.

L'association raltégravir 2 x 400 mg/j et névirapine 400 mg/j en 1 ou 2 prises, a été évaluée dans une étude pilote chez 39 patients en succès virologique depuis une durée médiane de 50 mois, sous un traitement comportant de la névirapine et n'ayant jamais été exposé à un inhibiteur d'intégrase. Les 22 patients suivis jusqu'à S24 conservaient une charge virale < 50 copies/ml [100].

L'association raltégravir et étravirine a été évaluée chez seulement 25 patients sous IP/r ou INNTI en succès virologique, mais présentant des effets indésirables, des co-morbidités ou des risques d'interactions médicamenteuses. Cette association s'est avérée mieux tolérée que le traitement antérieur, et son efficacité virologique à 48 semaines était de 84% en ITT et 91% en analyse per-protocole [101].

D'autres essais randomisés sont en cours pour évaluer cette stratégie. Tant que les résultats de ces essais ne sont pas disponibles, il n'est pas possible de recommander ce type d'association.

Schémas IP/r + 1 INTI

Ce type d'association est l'objet de plusieurs essais thérapeutiques en cours ou prévus. On ne dispose actuellement que de quelques données préliminaires. Ainsi les résultats de deux essais ont été présentés récemment (IAC, Melbourne, juillet 2014). Dans l'étude OLE le switch vers lopinavir/r et lamivudine s'est avéré non inférieur au maintien d'une trithérapie associant le lopinavir/r et 2 INTI dans une étude ouverte randomisée chez 250 PVVIH en succès virologique initial et suivis 48 semaines (86.6% vs 87.8%) (Gatell JM, AIDS 2014 Melbourne, Abs.LBPE17). Dans une autre étude ouverte randomisée (SALT), l'association atazanavir/r et lamivudine a maintenu à 48 semaines l'indéteçtabilité de la charge virale plasmatique chez 143 patients à une proportion non différente de celle observée chez les 143 sujets du groupe ayant maintenu une trithérapie classique incluant atazanavir et 2 INRT (83.6 vs 78.4%). Il n'y avait pas de différence significative en termes d'effets indésirables entre les deux groupes de traitement (Cohen C, AIDS 2014 Melbourne, Abs. WEPE064).

L'état actuel des connaissances ne permet néanmoins pas de définir clairement la population de PVVIH la plus adaptée à bénéficier de ce type de schéma thérapeutique.

Interruptions du traitement ARV

L'interruption d'un traitement ARV efficace est déconseillée, car elle est presque toujours suivie d'un rebond de réplication virale à l'origine d'une baisse significative des CD4 (d'autant plus rapide et profonde que le nadir des CD4 était bas) et d'une majoration du risque de survenue de manifestations cliniques, de maladies opportunistes et de décès [102;103]. De plus, cette situation expose au risque de transmission sexuelle du VIH.

La question d'un arrêt bref des ARV (quelques jours) peut cependant se poser, lors d'un événement intercurrent aigu ou d'une impossibilité de prendre les médicaments par voie orale (intervention chirurgicale par exemple). Dans ces situations, l'ensemble des ARV doit être interrompu de manière simultanée et ils seront ensuite repris en même temps, dès que possible. Avec les INTI de 2ème génération (ténofovir, emtricitabine, lamivudine abacavir) qui ont des demi-vies intracellulaires comparables à celles des INNTI, on considère qu'il n'est plus nécessaire de faire un arrêt en deux temps, des INNTI d'abord, des INTI ensuite.

Prise en charge des situations d'échec virologique

L'objectif du traitement ARV doit être en toute situation (première ligne, lignes ultérieures, y compris après échecs multiples) l'obtention et le maintien d'une CV < 50 copies/ml.

Définitions

La non-réponse au traitement se définit comme une réduction de la CV de moins de 2 log un mois après l'introduction du 1^{er} traitement, ou de moins de 1 log un mois après l'introduction d'un traitement d'efficacité suboptimale prescrit en situation d'échec virologique avec multirésistance.

L'échec initial se définit comme la persistance d'une CV détectable (confirmée > 200 copies/ml et confirmée > 50 copies/ml respectivement 6 et 12 mois après l'instauration du traitement). Le délai

pour l'obtention d'une CV indétectable (< 50 copies/ml) est d'autant plus long que le niveau de la CV à l'instauration du traitement est élevée.

Le *rebond virologique* se définit comme une remontée de la CV > 50 copies/ml après une période de succès virologique, confirmé sur deux prélèvements consécutifs.

Le *blip* de la CV se définit comme une virémie transitoire de faible amplitude (50 à 1000 copies/ml) sur un prélèvement unique, non confirmée sur le prélèvement de contrôle au cours du mois suivant (sur lequel la CV doit être redevenue < 50 copies/ml). Ce blip, parfois expliqué par la sensibilité de la technique de détection, correspond habituellement à un accident répliatif ponctuel, souvent secondaire à un épisode de moindre observance ou à un épisode infectieux intercurrent. Les blips n'ont pas de conséquence en termes de risque d'échec virologique ultérieur ou d'évolution des CD4. Ils ne doivent pas conduire à une intervention thérapeutique en dehors d'un renforcement de l'observance si nécessaire, ou de la recherche d'un problème d'ordre pharmacologique (absorption, interaction médicamenteuse).

Suivant les seuils des techniques de CV, certains patients présentent des CV *faibles mais quantifiables* (> 20 copies/ml) et répétables. Les conséquences et la conduite à tenir sont décrites dans le paragraphe « Réplication virale faible (détectable < 200 c/ml) »

Évaluation d'un échec virologique

Devant toute situation d'échec virologique, il convient de :

- Confirmer l'échec virologique : toute CV détectable doit être contrôlée rapidement ; une 2^{ème} mesure détectable confirme l'échec et le distingue d'un blip.
- Mesurer les CD4, en vérifier le nadir, évaluer l'état clinique du patient.
- Évaluer l'observance et rechercher notamment des facteurs associés à une moins bonne observance : effets indésirables du traitement ; difficultés psychologiques ; troubles neuro-cognitifs ; addictions ; précarité sociale...
- Réaliser une évaluation pharmacologique : adéquation des doses et respect des horaires de prise, notamment vis à vis des repas ; recherche d'interactions médicamenteuses ; dosages des concentrations plasmatiques résiduelles d'ARV.
- Reconstituer l'histoire thérapeutique complète et analyser les échecs précédents : tolérance des traitements antérieurs ; échecs virologiques des régimes thérapeutiques antérieurement reçus. En cas d'antécédent d'échec virologique sous un traitement comportant un INNTI, un INI, ou lamivudine/emtricitabine, il faut considérer qu'il existe une résistance à ces ARV même si elle n'a pas été documentée par un test génotypique.
- Effectuer un bilan des résistances en colligeant les résultats des tests génotypiques de résistance antérieurs et réaliser un test génotypique de résistance sur ARN VIH plasmatique, comportant toujours l'analyse des gènes de la transcriptase inverse et de la protéase et selon les cas l'analyse des gènes de l'intégrase ou de l'enveloppe dans la région gp41 en cas d'exposition antérieure respectivement aux INI ou aux IF. Un test de tropisme peut également être réalisé pour rechercher la présence de virus ayant un tropisme pour CXCR4 qui contre-indiquerait l'utilisation des iCCR5. Les tests génotypiques de résistance sont idéalement réalisés sous le traitement ayant entraîné l'échec virologique et interprétés selon les dernières recommandations du groupe AC11 de l'ANRS (www.hivfrenchresistance.org). Il n'est pas recommandé de réaliser un test phénotypique de résistance. En cas de CV < 1000 copies/ml, des difficultés d'amplification de l'ARN VIH sont prévisibles et la concentration préalable d'un volume plus important de plasma peut être réalisée pour augmenter la sensibilité du test. En cas d'échec d'amplification de l'ARN VIH plasmatique, on peut envisager, après concertation avec le virologue, la réalisation d'un test génotypique de résistance sur l'ADN VIH dans les cellules du sang périphérique. Un seul profil de mutations de résistance effectué à partir de l'ADN-VIH est toutefois moins informatif que celui obtenu en cumulant l'ensemble des génotypes de résistances effectués à partir du virus plasmatique lors des échecs précédents ; on doit donc tenir compte des mutations identifiées mais on ne peut exclure l'existence de mutations non détectées. C'est pourquoi, il est indispensable de tenir compte des résultats de tous les tests génotypiques de résistance réalisés antérieurement (génotype cumulé). Les résultats des tests génotypiques de résistance antérieurs doivent être réinterprétés à l'aide de l'algorithme le plus récent de l'AC11 de l'ANRS.

Les conséquences et la conduite à tenir devant un échec virologique diffèrent selon le niveau de répliation virale.

Conduite à tenir en cas d'une réplication virale faible (charge virale < 200 copies/ml)

Les conséquences d'une réplication virale résiduelle confirmée entre 50 et 200 copies/ml ne sont pas aussi clairement établies qu'en cas de réplication > 200 copies/ml. Il en est de même pour les réplications faibles au-dessus des seuils de détection les plus bas des techniques actuellement utilisées en routine (actuellement 20 copies/ml, Roche V2.0). Une surveillance particulière est requise et une intervention éventuelle adaptée à la nature du traitement ARV en cours. Si le patient reçoit un traitement comportant des ARV à faible barrière génétique (lamivudine ou emtricitabine, INNTI, INI), le risque de sélection de mutations de résistance supplémentaires augmente avec le niveau de réplication virale et sa durée [104;105]. Le risque de sélection de mutation de résistance supplémentaire est plus faible si le patient reçoit un traitement par IP/r. Ce risque peut néanmoins exister vis-à-vis des autres ARV associés à l'IP/r s'ils ne sont pas pleinement actifs [106].

En priorité, les causes identifiées lors du bilan d'évaluation de l'échec virologique (cf. supra) doivent être corrigées : notamment renforcement de l'observance ; adaptation de dose, guidée par les résultats des dosages pharmacologiques ; correction d'une interaction pharmacologique. En cas de difficultés d'observance non liées à des effets indésirables, un changement de traitement n'est généralement pas la réponse la plus appropriée. Si l'inobservance est liée à des effets indésirables ou une inadéquation du schéma posologique avec le rythme de vie du patient, ce changement peut être considéré. La simplification du traitement (nombre de prises, nombre de comprimés) peut permettre d'améliorer l'observance. En dehors de ces situations d'inobservance, la persistance de la réplication virale, d'autant plus que celle-ci augmente et se rapproche du seuil de 200 copies/ml et que le patient reçoit un traitement par INNTI ou INI, justifie une modification rapide de traitement pour prévenir la sélection de nouvelles mutations (BIII). Dans cette situation, un génotypage de résistance n'est le plus souvent pas réalisable à ce niveau de réplication virale résiduelle <200 copies/ml du fait d'échecs d'amplification (55% d'échec d'amplification quand la CV est comprise entre 51 et 500 copies/ml) [107]. Le choix se portera de préférence vers un traitement comportant un IP/r. Après un changement de traitement ARV pour échec virologique, un contrôle précoce (au bout d'un mois) de la CV et de la tolérance du nouveau traitement est nécessaire.

Conduite à tenir en cas d'un échec virologique avéré (charge virale > 200 copies/ml)

La persistance d'une réplication virale > 200 copies/ml sous pression de sélection thérapeutique expose au risque de sélection et d'accumulation de mutations de résistance et à une détérioration immunologique pouvant conduire à une progression clinique et à une augmentation du risque de transmission du VIH.

Une intervention rapide est nécessaire quel que soit le niveau de CD4. En priorité, les causes identifiées lors du bilan d'évaluation de l'échec virologique, telles qu'un problème d'observance ou une cause pharmacologique doivent être corrigées (cf. supra). La mise en évidence de nouvelles mutations de résistance sur le test génotypique de résistance impose une intervention rapide pour éviter leur accumulation, en particulier en cas de traitement par INNTI ou INI, en raison du risque de diminution de l'efficacité des médicaments de seconde génération de ces classes. Le choix du nouveau traitement est idéalement discuté au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire associant cliniciens, virologue, et pharmacologue. Sauf cas particuliers, il n'est pas souhaitable de réaliser des interruptions thérapeutiques.

Avec les ARV actuellement disponibles, l'objectif de contrôler la réplication virale (CV < 50 copies/ml) peut être atteint dans la majorité des cas, y compris chez les personnes avec un long historique ARV et la présence de mutations de résistance à plus d'une classe. Il convient de privilégier, chaque fois que possible, les associations évaluées dans des essais thérapeutiques.

La situation optimale est celle où l'on peut construire un schéma thérapeutique comportant trois médicaments actifs, sur la base de l'historique thérapeutique et du génotype cumulé.

Peut être considéré comme actif un ARV :

- appartenant à une classe non encore utilisée ;
- appartenant à une classe déjà utilisée mais pour lequel le(s) génotype(s) de résistance actuel et cumulés permettent de penser que cet ARV est actif.

Le nouveau traitement associera de préférence un IP/r actif (essentiellement darunavir/r en deux prises quotidiennes de 600 mg; plus rarement le tipranavir/r; l'association de deux IP n'est pas recommandée), associé à deux autres ARV actifs à choisir parmi :

- l'étravirine (qui reste fréquemment active même en cas de résistance à efavirenz et/ou névirapine, alors qu'il existe une résistance croisée avec rilpivirine) ;
- le raltégravir (en particulier en association au darunavir/r et à l'étravirine [108]) ;
- le dolutégravir qui reste généralement actif, à la posologie de 50 mg x2/j, en cas de mutations de résistance au raltégravir ou à l'élvitégravir [109]. L'association du dolutégravir avec l'étravirine ne doit pas être utilisée, sauf en association à un IP/r pour compenser l'effet inducteur enzymatique de l'étravirine sur le métabolisme du dolutégravir ;
- il n'y a pas de données disponibles à ce jour concernant l'utilisation de l'élvitégravir/c chez les patients en situation d'échec virologique ;
- maraviroc, à condition qu'un test de tropisme, réalisé au moment de l'échec ou antérieurement, ne retrouve pas de virus utilisant le corécepteur CXCR4 ;
- enfuvirtide (mais dont l'utilisation prolongée est limitée par sa forme injectable) ;
- un ou plusieurs INTI. En cas de multirésistance aux INTIs (≥ 3 TAM + 184V), il peut persister une activité résiduelle de l'abacavir et du ténofovir. Toutefois, le maintien d'INTI en cas de multirésistance à cette classe d'antirétroviraux ne se justifie probablement plus lorsque d'autres antirétroviraux pleinement actifs sont disponibles (essai OPTIONS ACTG A5241, Tashima K, CROI 2013, Abs. 153LB). Avant d'arrêter un INTI actif sur le VHB (lamivudine, ténofovir, emtricitabine), il convient de vérifier le statut VHB du patient. Il faut noter que tous les essais cliniques réalisés avec les nouveaux antirétroviraux au cours de la période 2002-2009 ont comporté un traitement optimisé avec INTIs, suggérant leur possible contribution à l'efficacité observée. Compte tenu de leur bonne tolérance et de leur facilité d'utilisation, le maintien de 3TC/FTC, en présence de mutation M184V, peut être envisagé, non pas pour renforcer l'activité antivirale du nouveau traitement, mais pour maintenir une moindre capacité répliquative du virus.

Dans l'essai TRIO, l'association de darunavir/r (600/100 mg x 2/j), étravirine et raltégravir, avec ou sans INTI et enfuvirtide, a permis d'obtenir une CV < 50 copies/ml chez 86% des patients à la 48^{ème} semaine.

L'essai SAILING a démontré la supériorité du dolutégravir (50 mg x1/j) sur le raltégravir (400 mg x2/j) chez des sujets prétraités ayant une résistance à au moins deux classes d'antirétroviraux mais naïfs d'INI [110].

Dans les essais VIKING chez des sujets prétraités, avec un virus résistant au raltégravir et à l'élvitégravir, le dolutégravir, à la dose de 50 mg 2 fois par jour, associé à un traitement de fond optimisé a permis d'obtenir une charge virale indétectable chez 69% des patients à S24 et 56% à S48 [109].

En cas de CV < 4 log copies/ml, un changement partiel comportant au moins deux médicaments actifs, dont un IP/r, peut être suffisant [111;112].

Les situations de multirésistance sont de moins en moins fréquentes puisque < 1% de patients présentent des virus résistants à tous les INTI et IP [107]. Dans la situation, actuellement exceptionnelle, où un seul ARV reste actif, il est préférable d'éviter une situation de monothérapie fonctionnelle qui conduirait à la sélection rapide de nouvelles mutations de résistance. La possibilité pour ces patients d'accéder à des médicaments en développement, dans le cadre d'essais cliniques et/ou d'ATU, doit être recherchée.

Si le test génotypique de résistance montre une résistance à l'ensemble des médicaments disponibles, il est recommandé de ne pas modifier le traitement en cours dans l'attente de pouvoir proposer une multithérapie active. Il est parfois utile d'augmenter les doses des IP/r, sous couvert de dosages plasmatiques, afin d'obtenir une concentration efficace sur des souches multirésistantes (concept de quotient inhibiteur génotypique). Les études de cohorte ont montré que le maintien d'un nombre de CD4 stable malgré une situation d'échec virologique s'accompagnait d'un risque moindre de progression clinique. L'utilisation de foscarnet peut être discutée au cas par cas en l'absence d'autre possibilité thérapeutique pour réduire la CV avant d'introduire un traitement ARV non pleinement efficace [113].

Dans ces situations de multi-échec, les décisions thérapeutiques doivent être prises en réunion multidisciplinaire. L'avis d'une équipe expérimentée dans la prise en charge de ces patients est indispensable dans les situations où les options thérapeutiques apparaissent limitées (AIII).

Après un changement de traitement ARV pour échec virologique, un contrôle précoce (au bout d'un mois) de la CV et de la tolérance du nouveau traitement est nécessaire.

Perspectives

Nouveaux marqueurs de suivi biologique

Réservoirs

Les réservoirs de VIH sont constitués de cellules T CD4 infectées latentes présentes dans le sang et dans de nombreux tissus (tube digestif, ganglions, rate, foie, poumons et système nerveux central). La longue durée de vie de ces cellules latentes infectées ainsi que leur capacité proliférative est la principale cause de la persistance virale dans l'organisme [114].

La quantification des réservoirs par la mesure de l'ADN VIH total dans les cellules du sang périphérique peut être faite par technique de PCR en temps réel [115]. Les résultats sont généralement exprimés par le nombre de copies d'ADN VIH total par million de cellules mononucléées circulantes (Peripheral Blood Mononuclear Cells [PBMC]). En l'absence de traitement ARV, les valeurs les plus élevées peuvent atteindre 4,5 à 5 log copies/10⁶ PBMC, en particulier en primo-infection et au stade de sida [116-118]. Les valeurs les plus faibles (< 2 log copies/10⁶ PBMC) sont observées chez les personnes « HIV controllers » [119]. Le niveau d'ADN VIH est caractéristique de chaque patient dès la primo-infection; un taux élevé d'ADN VIH est associé à un risque élevé de progression vers le sida, vers un nombre de CD4 < 200/mm³ et vers le décès et ce indépendamment de l'ARN VIH et du nombre de CD4. La valeur prédictive de ce marqueur est démontrée en phase chronique [120] et en primo-infection [121]. Sous traitement ARV initié en phase chronique, on observe une diminution modeste du niveau d'ADN VIH durant la première année, suivie d'une longue phase de stabilité de l'ADN VIH même après plusieurs années de contrôle de la réplication du VIH [122]. Lorsque le traitement est initié en primo-infection, la réduction du niveau des réservoirs est significativement plus importante que lorsque le traitement est initié en phase chronique⁷. L'essai SALTO a permis de démontrer la valeur prédictive d'un taux d'ADN VIH bas sur le risque de rebond virologique après l'arrêt des traitements institués en phase chronique d'infection [123]. Un niveau d'ADN VIH bas (<2 log copies/million PBMC) a également été décrit chez des personnes présentant un contrôle de la réplication virale après l'arrêt du traitement initié en primo-infection [7;124].

Le marqueur ADN VIH était jusqu'à présent réservé aux protocoles de recherche. Il pourra s'avérer de plus en plus utile dans diverses circonstances cliniques. En effet, il peut être intéressant de connaître le niveau d'ADN VIH lorsqu'est envisagé un allègement, un changement ou une simplification du traitement.

Charge virale ultrasensible

La mesure de la CV à l'aide d'une technique ultra-sensible avec un seuil de détection d'une copie/ml a permis de démontrer la présence d'une virémie résiduelle chez près de 50% des patients sous traitement ayant une CV plasmatique inférieure au seuil de détection des tests actuellement commercialisés [125]. Cette virémie résiduelle peut être observée avec les techniques actuelles de mesure de la CV (signal positif sous le seuil de quantification de la technique, détecté, mais non quantifiable). Le risque de survenue d'un échec virologique semble plus important dans cette situation que lorsqu'aucun signal PCR n'est détecté [126;127]. Dans ces situations une intensification thérapeutique pourrait se discuter ; cependant, cette approche n'a pas été validée par des essais cliniques.

Marqueurs d'activation cellulaire et d'inflammation

L'activation du système immunitaire induite par le VIH et majorée par le déficit immunitaire est associée à différents risques cliniques : cardiovasculaire, rénal, hépatique, néoplasique, osseux... Ainsi, en l'absence de traitement, le niveau d'activation cellulaire mesuré par les marqueurs CD38 et HLA-DR (approché par la mesure des lymphocytes T CD8+ et par le rapport T CD4/CD8) est généralement corrélé au niveau de CV. Le niveau de différents marqueurs d'inflammation (CRPus, D-Dimères, cytokines) ou reflétant l'activation monocyttaire (CD14s, CD163s) a été associé à la morbidité, voire pour le CD14s, à la mortalité des personnes vivant avec le VIH. La persistance de l'inflammation et/ou de l'activation cellulaire sous traitement même efficace virologiquement limite la restauration immune. C'est dans ces situations que la mesure de la CV ultrasensible pourrait apporter

un argument en faveur d'une répllication virale résiduelle, et faire discuter d'une intensification thérapeutique, après validation de cette approche par des essais cliniques.

Perspectives thérapeutiques

Concept de contrôle viral post-arrêt de traitement

Ce concept aussi appelé guérison fonctionnelle ou rémission a été rapporté récemment. L'étude ANRS Visconti a montré qu'un contrôle spontané de la répllication virale après arrêt du traitement ARV depuis plus de huit ans était possible chez 10 à 15% d'un groupe de patients ayant reçu un traitement ARV très précocement au cours de la primo-infection et poursuivi pendant plusieurs années. Ces patients présentent un niveau d'ADN VIH particulièrement bas au moment de l'arrêt du traitement¹²⁴. Ce pourcentage est plus élevé que celui des « HIV controllers » (0,1%) et les patients dans cette situation n'ont pas le profil génétique particulier observé chez les « HIV controllers » (surexpression des allèles HLA-B*27 et HLA-B*57).

L'observation très récente du "bébé du Mississippi", enfant née d'une mère infectée par le VIH n'ayant pas eu de traitement ARV pendant sa grossesse et ayant reçu une trithérapie ARV le lendemain de sa naissance est venu abonder le concept de guérison fonctionnelle. Ce traitement ARV a en effet été interrompu quelques semaines plus tard et à l'âge de 18 mois l'enfant présentait un contrôle de la répllication du VIH sans traitement ARV [128].

Ces données nouvelles constituent donc un argument en faveur de l'instauration précoce du traitement ARV lorsqu'on diagnostique une primo-infection, mais ne permettent pas d'émettre aujourd'hui des recommandations en termes d'arrêt du traitement ARV chez des personnes traitées depuis la primo-infection.

Concept d'éradication virale

Des perspectives d'éradication virale sont envisagées à l'aide de nouvelles approches :

- thérapies ciblant l'élimination de cellules infectées, par activation de la latence virale (à l'aide d'activateurs de la transcription, d'activateurs de NF- κ B, de modificateurs de la chromatine) ;
- thérapies cellulaires et géniques visant à induire une résistance cellulaire au VIH (allogreffe de moelle, que le greffon provienne d'un donneur ayant la délétion Δ 32 sur le gène codant le CCR5 [129] ou non [130]) ;
- thérapies associant éventuellement une vaccination thérapeutique.

Les premiers essais cliniques sont en cours, utilisant des agents qui activeraient les cellules latentes infectées, comme les inhibiteurs d'histone deacétylase, pour réduire le nombre de cellules réservoirs (Elliot J, CROI 2013, abstract 50LB).

Médicaments génériques et considérations médico-économiques

Les médicaments génériques ont une AMM délivrée par les autorités de santé (ANSM). Il est précisé par le Code de la Santé Publique (CSP, article L5121-15) « qu'une spécialité générique d'une spécialité de référence a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et que la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées ». Les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont regardés comme ayant la même composition qualitative en principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité. Les excipients, dépourvus d'activité thérapeutique, peuvent être différents entre le médicament générique et le médicament original, dès lors qu'ils ne modifient pas la biodisponibilité du principe actif. Il existe donc quatre types de médicaments génériques, ceux qui sont identiques à la référence car fabriqués sur la même chaîne de fabrication, les copies conformes de la spécialité de référence fabriquée par un autre laboratoire, les génériques essentiellement similaires qui ont la même composition qualitative et quantitative en principe actif, même forme pharmaceutique que la spécialité de référence, mais des excipients différents et enfin, les apparentés aux essentiellement similaires dont la forme pharmaceutique orale ou le principe actif (sels, esters...) sont différents. Les exigences réglementaires en termes de qualité du produit fini, sont identiques à celles de la forme de référence. Enfin un médicament générique n'a pas de nom de spécialité, mais il est identifié par la DCI (dénomination commune internationale, ou nom chimique de la molécule) suivie du nom du laboratoire pharmaceutique exploitant.

La décote de prix d'un médicament générique est depuis 2012 de 60% par rapport à la forme de référence. A l'hôpital les prix sont libres, mais dès lors qu'il existe des génériques, la prise en stock d'une forme pharmaceutique d'un médicament doit faire l'objet d'une procédure d'appel d'offres et la substitution systématique. Pour les médicaments rétrocédés à l'hôpital aux patients ambulatoires, le prix de remboursement (prix CEPS) est fixé et il très probable qu'avec l'arrivée des génériques, ce prix sera revu à la baisse. En ville, les médicaments génériques sont substituables par le pharmacien, dès lors que le prescripteur ne s'y oppose pas (par la mention « non substituable » sur l'ordonnance), que la spécialité de substitution appartient au répertoire des groupes génériques approuvés par l'ANSM et que la substitution n'entraîne pas un surcoût pour l'Assurance maladie. A l'hôpital, à la mise à disposition d'un générique, le médicament de référence n'est plus disponible, sauf si son prix est compétitif par rapport à celui du générique.

Une demande d'AMM pour un médicament générique peut être déposée à l'ANSM au terme d'un délai de huit ans à partir de l'octroi de la première AMM européenne du médicament de référence. Les ARV génériques qui ont actuellement une AMM sont la lamivudine, la zidovudine, la forme combinée lamivudine/zidovudine, l'efavirenz et la névirapine (forme à libération immédiate uniquement). La lamivudine et l'association zidovudine/lamivudine sont commercialisés depuis avril 2013, la névirapine à forme libération immédiate depuis juin 2013.

Les médicaments génériques sont présents à l'hôpital depuis longtemps, y compris dans le domaine des médicaments anti-infectieux. Ainsi la substitution d'un médicament combiné associant trois spécialités pharmaceutiques par les médicaments génériques pourrait être envisagée du fait de l'avantage économique de la prescription de génériques. Par exemple l'association efavirenz (Gé) + Truvada® (7908 €/an) permettrait une diminution de prix de 1044 € par an par rapport à Atripla® (8952 €/an), avec la prise de deux comprimés au lieu d'un. De même, le remplacement d'Atripla® par l'association efavirenz (Gé) + lamivudine (Gé) + Viread® permettrait une réduction de prix de 1920 € par an, avec la prise de trois comprimés au lieu d'un et la substitution d'emtricitabine par lamivudine, dont l'activité est considérée comme équivalente. Dans les pays à ressources limitées, des génériques de nombreux médicaments ARV sont déjà disponibles, et leur utilisation ne semble pas à avoir d'impact négatif sur la réponse immuno-virologique [131].

Ainsi, la mise à disposition d'ARV génériques posera essentiellement la question de l'augmentation du nombre de comprimés en remplacement de formes combinées en un comprimé. En effet, à la fois le nombre de prises et le nombre de comprimés ont un impact sur l'observance thérapeutique [132-134]. L'amélioration de l'observance par la réduction du nombre de prises quotidiennes (de trois à deux et de deux à un) a été démontrée dans plusieurs études [133;134]. La question de l'impact sur l'observance du nombre de comprimés dans le cadre d'une administration unique journalière est moins bien explorée. La prise d'un comprimé unique est associée à une meilleure observance [135;136] et à une amélioration de la qualité de vie [137;138], comparée à la prise de plusieurs comprimés en monoprise. Cependant aucune étude n'a mis en évidence de différence d'efficacité virologique en fonction du nombre de comprimés lorsque le traitement est en une prise par jour. Une étude observationnelle récente montre que le remplacement d'Atripla® par trois comprimés de chacun de ses constituants (ténofovirDF, emtricitabine et efavirenz) pour réduire le coût du traitement chez des patients en succès virologique n'a pas eu d'impact négatif sur le maintien du succès virologique (Engsing, 20th CROI, Atlanta, 2013, Abstract 579). Si pour certaines personnes le maintien d'une forme combinée en un comprimé doit être privilégié [139], il apparaît que pour d'autres le remplacement d'une forme combinée fixe par les génériques de ses composants dans un objectif de réduction de coût est envisageable.

Points forts

- En 2014, il convient de proposer un traitement antirétroviral (ARV) efficace à toutes les personnes vivant avec le VIH, y compris précocement après la contamination et/ou quand le nombre de CD4 reste $> 500/\text{mm}^3$, ceci en raison des bénéfices en termes de réduction de la morbi-mortalité et du risque de transmission du VIH.
- Le premier traitement ARV doit faire appel à une trithérapie associant deux inhibiteurs nucléosidiques / nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir (IP/r) ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou un inhibiteur d'intégrase, le choix se faisant parmi un nombre limité d'associations dont l'efficacité, la tolérance et la simplicité d'emploi ont été bien validées.
- Lorsqu'une personne sous traitement ARV est en succès virologique, une optimisation du traitement peut lui être proposée dans le but d'améliorer sa qualité de vie, de diminuer la toxicité potentielle au long cours d'un médicament, de favoriser l'observance sur le long terme et ainsi de prévenir la survenue d'un échec virologique.
- A tout moment du traitement ARV, l'objectif doit être de maintenir la charge virale plasmatique (CV) indétectable (< 50 copies/ml). En effet, la persistance d'une répllication virale sous traitement expose au risque d'accumulation de mutations de résistance, ce qui diminue les chances d'efficacité du traitement ultérieur.
- Les situations d'échec virologique doivent faire l'objet de discussions pluridisciplinaires, tout particulièrement dans les situations où les options thérapeutiques apparaissent limitées.

Le groupe d'expert recommande :

- d'instaurer un traitement ARV chez toute personne vivant avec le VIH, quel que soit son nombre de CD4 (AII) ;

Pour le premier traitement ARV :

- de prescrire un test génotypique de résistance lors du diagnostic de l'infection à VIH et de fonder le choix du premier traitement en tenant compte de ces données (AII) ;
- de recourir préférentiellement à une trithérapie comportant 2 INTI + 1 INNTI ou 1 IP/r ou 1 INI :
- si trithérapie avec INNTI : ténofovir/emtricitabine + [rilpivirine (AI) ou efavirenz (BI)] ou abacavir/lamivudine + efavirenz (BI),
- si trithérapie avec IP/r : ténofovir/emtricitabine + [darunavir/r (AI) ou atazanavir/r (BI)] ou abacavir/lamivudine + atazanavir/r (BI),

- si trithérapie avec INI : ténofovir/emtricitabine + [(elvitégravir/cobicistat (BI) ou raltégravir (BI) ou dolutégravir (BI)] ou abacavir/lamivudine + dolutégravir (BI)
- en respectant les précautions résumées dans le tableau 3 pour chacune de ces associations,
- en tenant compte des éventuelles interactions médicamenteuses et infections opportunistes concomitantes,
- En tenant compte du coût des différentes associations disponibles (tableau 4).

Dans le cas d'un traitement virologiquement efficace :

- de prendre en compte l'antériorité thérapeutique en termes de résistance et de tolérance avant de changer un traitement quelle qu'en soit la raison, intolérance, simplification ou réduction de l'impact des facteurs de risque (AI).

Dans les situations d'échec virologique :

- d'obtenir à nouveau et maintenir une CV < 50 copies/ml, quelle que soit la situation d'échec (AII) ;

- de construire un schéma thérapeutique comportant si possible trois médicaments actifs, sur la base de l'historique thérapeutique, des génotypes successifs et éventuellement des concentrations plasmatiques des ARV (AII) ;

- de ne pas introduire un nouveau traitement ne comportant qu'un seul médicament actif (AI) ;

- de ne pas interrompre un traitement ARV incomplètement efficace, même si aucune option thérapeutique nouvelle ne semble pouvoir être envisagée (AI) ;

- en cas de répllication virale faible (CV < 200 copies/ml), de corriger autant que possible les causes de l'échec virologique et de ne changer le traitement ARV qu'en cas de persistance de la répllication virale, surtout si celle-ci augmente et se rapproche du seuil de 200 copies /ml et si le patient reçoit un traitement comportant un INNTI ou un INI (BII) ;

- en cas d'échec virologique avéré (CV > 200 copies/ml), de modifier rapidement le traitement ARV en choisissant le nouveau traitement au cours d'une réunion de concertation multidisciplinaire associant cliniciens, virologues et pharmacologues, le nouveau traitement associant de préférence un IP/r actif (essentiellement darunavir/r en 2 prises par jour) à 2 autres antirétroviraux actifs à choisir parmi étravirine, raltégravir ou dolutégravir, maraviroc et enfuvirtide ;

- d'encourager la prescription et la dispensation de médicaments ARV génériques disposant d'une AMM.

RÉFÉRENCES

1. Lewden C, Bouteloup V, De Wit S et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 (yen)500/mm3 compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol* 2012;41:433-445.
2. Cain LE, Logan R, Robins JM et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med* 2011;154:509-515.
3. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009;360:1815-1826.
4. Sterne JA, May M, Costagliola D et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009;373:1352-1363.
5. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. *Arch Intern Med* 2011;171:1560-1569.
6. Celleraï C, Harari A, Stauss H et al. Early and prolonged antiretroviral therapy is associated with an HIV-1-specific T-cell profile comparable to that of long-term non-progressors. *PLoS One* 2011;6:e18164.
7. Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Jacquot S et al. Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts. *J Antimicrob Chemother* 2013.
8. Zeng M, Southern PJ, Reilly CS et al. Lymphoid tissue damage in HIV-1 infection depletes naïve T cells and limits T cell reconstitution after antiretroviral therapy. *PLoS Pathog* 2012;8:e1002437.
9. Sandler NG, Wand H, Roque A et al. Plasma Levels of Soluble CD14 Independently Predict Mortality in HIV Infection. *Journal of Infectious Diseases* 2011;203:780-790.
10. Donnell D, Baeten JM, Kiarie J et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet* 2010;375:2092-2208.
11. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011;365:493-505.
12. May M, Sterne JA, Sabin C et al. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS* 2007;21:1185-1197.
13. Hoffmann CJ, Schomaker M, Fox MP et al. CD4 Count Slope and Mortality in HIV-Infected Patients on Antiretroviral Therapy: Multicohort Analysis From South Africa. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2013;63:34-41.
14. Chene G, Sterne JA, May M et al. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet* 2003;362:679-686.
15. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR et al. Tenofovir DF, Emtricitabine, and Efavirenz vs. Zidovudine, Lamivudine, and Efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006;354:251-260.
16. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47:74-78.

17. Goicoechea M, Liu S, Best B et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis* 2008;197:102-108.
18. Gallant JE, Moore RD. Renal function with use of a tenofovir-containing initial antiretroviral regimen. *AIDS* 2009;23:1971-1975.
19. Mallal S, Phillips E, Carosi G et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;358:568-579.
20. Sax PE, Tierney C, Collier AC et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis* 2011;204:1191-1201.
21. Smith KY, Patel P, Fine D et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009;23:1547-1556.
22. Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55:49-57.
23. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 2008;372:646-655.
24. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;53:323-332.
25. Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS* 2008;22:1389-1397.
26. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D et al. Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS* 2009;23:1679-188.
27. Potard V, Rey D, Poizot-Martin I et al. Lopinavir/r no longer recommended as first line regimen: a comparative effectiveness analysis. *J Int AIDS Soc* 2014;17:19070.
28. Riddler SA, Haubrich R, Di Rienzo AG et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008;358:2095-2106.
29. Daar ES, Tierney C, Fischl MA et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med* 2011;154:445-456.
30. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013;369:1807-1818.
31. Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. *Ann Intern Med* 2014;161:1-0.
32. Napoli AA, Wood JJ, Coumbis JJ, Soitkar AM, Seekins DW, Tilson HH. No evident association between efavirenz use and suicidality was identified from a disproportionality analysis using the FAERS database. *J Int AIDS Soc* 2014;17:19214.

33. Puls R, Amin J, Losso M et al. Efficacy of 400 mg efavirenz versus standard 600 mg dose in HIV-infected, antiretroviral-naïve adults (ENCORE1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2014;383:1474-1482.
34. *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach June 2013*. Geneva: World Health Organization, 2013.
35. Podzamczar D, Andrade-Villanueva J, Clotet B et al. Lipid profiles for nevirapine vs. atazanavir/ritonavir, both combined with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine over 48 weeks, in treatment-naïve HIV-1-infected patients (the ARTEN study). *HIV Med* 2011;12:374-382.
36. Soriano V, Arasteh K, Migrone H et al. Nevirapine versus atazanavir/ritonavir, each combined with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine, in antiretroviral-naïve HIV-1 patients: the ARTEN Trial. *Antivir Ther* 2011;16:339-348.
37. Gathe J, Andrade-Villanueva J, Santiago S et al. Efficacy and safety of nevirapine extended-release once daily versus nevirapine immediate-release twice-daily in treatment-naïve HIV-1-infected patients. *Antivir Ther* 2011;16:759-769.
38. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011;378:238-246.
39. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:229-237.
40. Cohen CJ, Molina JM, Cahn P et al. Efficacy and safety of rilpivirine (TMC278) versus efavirenz at 48 weeks in treatment-naïve HIV-1-infected patients: pooled results from the phase 3 double-blind randomized ECHO and THRIVE Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;60:33-42.
41. Cohen C, Wohl D, Arribas JR et al. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected adults [In Process Citation]. *AIDS* 2014;28:989-997.
42. Lennox JL, De Jesus E, Lazzarin A et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:796-806.
43. Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E et al. Rapid and Durable Antiretroviral Effect of the HIV-1 Integrase Inhibitor Raltegravir as Part of Combination Therapy in Treatment-Naïve Patients With HIV-1 Infection: Results of a 48-Week Controlled Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46:125-133.
44. Madeddu G, Menzaghi B, Ricci E et al. Raltegravir central nervous system tolerability in clinical practice: results from a multicenter observational study. *AIDS* 2012;26:2412-2415.
45. Sax PE, De Jesus E, Mills A et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* 2012;379:2439-2448.
46. De Jesus E, Rockstroh JK, Henry K et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379:2429-2438.

47. Rockstroh JK, Dejesus E, Henry K et al. A randomized, double-blind comparison of co-formulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;62:483-486.
48. Zolopa A, Sax PE, De Jesus E et al. A randomized double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;63:96-00.
49. Clumeck N, Molina JM, Henry K et al. A Randomized, Double-blind Comparison of Single-Tablet Regimen Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF vs Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir DF for Initial Treatment of HIV-1 Infection: Analysis of Week 144 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;65:e121-4.
50. Wohl DA, Cohen C, Gallant JE et al. A Randomized, Double-Blind Comparison of Single-Tablet Regimen Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF Versus Single-Tablet Regimen Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir DF for Initial Treatment of HIV-1 Infection: Analysis of Week 144 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;65:e118-ee20.
51. German P, Liu HC, Szwarcberg J et al. Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;61:32-40.
52. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013;381:735-743
53. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:927-935.
54. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014;383:2222-2231.
55. Koteff J, Borland J, Chen S et al. A phase 1 study to evaluate dolutegravir's effect on renal function via measurement of iothexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2012.
56. Taiwo B, Zheng L, Gallien S et al. Efficacy of a nucleoside-sparing regimen of darunavir/ritonavir plus raltegravir in treatment-naïve HIV-1-infected patients (ACTG A5262). *AIDS* 2011;25:2113-2122.
57. Raffi F, Babiker AG, Richert L et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2014.
58. Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:572-580.
59. Sibiude J, Mandelbrot L, Blanche S et al. Association between Prenatal Exposure to Antiretroviral Therapy and Birth Defects: An Analysis of the French Perinatal Cohort Study (ANRS CO1/CO11). *PLoS Med* 2014;11:e1001635.
60. Joly V, Fagard C, Grondin C et al. Intensification of Antiretroviral Therapy through Addition of Enfuvirtide in Naïve HIV-1-Infected Patients with Severe Immunosuppression Does Not Improve

- Immunological Response: Results of a Randomized Multicenter Trial (ANRS 130 Apollo). *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:758-765.
61. Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 2014;17:459-467.
 62. Kort JJ, Aslanyan S, Scherer J, Sabo JP, Kohlbrenner V, Robinson P. Effects of tipranavir, darunavir, and ritonavir on platelet function, coagulation, and fibrinolysis in healthy volunteers. *Curr HIV Res* 2011;9:237-246.
 63. Monforte A, Reiss P, Ryom L et al. Atazanavir is not associated with an increased risk of cardio or cerebrovascular disease events. *AIDS* 2013;27:407-415.
 64. Gruber VA, McCance-Katz EF. Methadone, buprenorphine, and street drug interactions with antiretroviral medications. *Curr HIV/AIDS Rep* 2010;7:152-160.
 65. Boffito M, Acosta E, Burger D et al. Therapeutic drug monitoring and drug-drug interactions involving antiretroviral drugs. *Antivir Ther* 2005;10:469-477.
 66. Nettles RE, Kieffer TL, Parsons T et al. Marked intraindividual variability in antiretroviral concentrations may limit the utility of therapeutic drug monitoring. *Clin Infect Dis* 2006;42:1189-1196.
 67. Corbeau P, Reynes J. Immune reconstitution under antiretroviral therapy: the new challenge in HIV-1 infection. *Blood* 2011;117:5582-5590.
 68. Moore RD, Keruly JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis* 2007;44:441-446.
 69. Moore DM, Hogg RS, Chan K, Tyndall M, Yip B, Montaner JS. Disease progression in patients with virological suppression in response to HAART is associated with the degree of immunological response. *AIDS* 2006;20:371-377.
 70. Zoufaly A, an der Heiden M, Kollan C et al. Clinical outcome of HIV-infected patients with discordant virological and immunological response to antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2011;203:364-371.
 71. Helleberg M, Kronborg G, Larsen CS et al. Poor CD4 response despite viral suppression is associated with increased non-AIDS-related mortality among HIV patients and their parents. *AIDS* 2013;27.
 72. Cuzin L, Trabelsi S, Delobel P et al. Maraviroc intensification of stable antiviral therapy in HIV-1-infected patients with poor immune restoration: MARIMUNO-ANRS 145 study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;61:557-564.
 73. Campo R, De Jesus E, Bredeek UF et al. SWIFT: prospective 48-week study to evaluate efficacy and safety of switching to emtricitabine/tenofovir from lamivudine/abacavir in virologically suppressed HIV-1 infected patients on a boosted protease inhibitor containing antiretroviral regimen. *Clin Infect Dis* 2013;56:1637-145.
 74. Squires KE, Young B, De Jesus E et al. ARIES 144 week results: durable virologic suppression in HIV-infected patients simplified to unboosted atazanavir/abacavir/lamivudine. *HIV Clin Trials* 2012;13:233-244.
 75. Foca E, Ripamonti D, Motta D, Torti C. Unboosted atazanavir for treatment of HIV infection: rationale and recommendations for use. *Drugs* 2012;72:1161-1173.

76. Palella FJ, Fisher M, Tebas P et al. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants. *AIDS* 2014;28:335-344.
77. Echeverria P, Bonjoch A, Puig J et al. Randomised Study to Assess the Efficacy and Safety of Once-Daily Etravirine-Based Regimen as a Switching Strategy in HIV-Infected Patients Receiving a Protease Inhibitor-Containing Regimen. Etraswitch Study. *PLoS One* 2014;9:e84676.
78. Kesselring AM, Wit FW, Sabin CA et al. Risk factors for treatment-limiting toxicities in patients starting nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2009;23:1689-1699.
79. Mills AM, Cohen C, Dejesus E et al. Efficacy and safety 48 weeks after switching from efavirenz to rilpivirine using emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate-based single-tablet regimens. *HIV Clin Trials* 2013;14:216-223.
80. Waters L, Fisher M, Winston A et al. A phase IV, double-blind, multicentre, randomized, placebo-controlled, pilot study to assess the feasibility of switching individuals receiving efavirenz with continuing central nervous system adverse events to etravirine. *AIDS* 2011;25:65-71.
81. Eron JJ, Young B, Cooper DA et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2010;375:396-407.
82. Vispo E, Barreiro P, Maida I et al. Simplification from protease inhibitors to once- or twice-daily raltegravir: the ODIS trial. *HIV Clin Trials* 2010;11:197-204.
83. Martinez E, Larrousse M, Llibre JM et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS* 2010;24:1697-1707.
84. Martinez E, d'Albuquerque PM, Perez I, Pich J, Gatell JM. Abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine in virologically suppressed patients switching from ritonavir-boosted protease inhibitors to raltegravir. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013;29:235-241.
85. Caby F, Schneider L, Blanc C et al. Efficacy of raltegravir switching strategies in HIV-infected patients with suppressed viraemia according to the genotypic sensitivity score. *Infection* 2014;42:295-01.
86. Fabbiani M, Mondi A, Colafigli M et al. Safety and efficacy of treatment switch to raltegravir plus tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine in patients with optimal virological control: 48-week results from a randomized pilot study (Raltegravir Switch for Toxicity or Adverse Events, RASTA Study). *Scand J Infect Dis* 2014;46:34-35.
87. Arribas JR, Pialoux G, Gathe J et al. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:581-589.
88. Pozniak A, Markowitz M, Mills A et al. Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:590-599.
89. Bonjoch A, Pou C, Perez-Alvarez N et al. Switching the third drug of antiretroviral therapy to maraviroc in aviraemic subjects: a pilot, prospective, randomized clinical trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2013;68:1382-1387.

90. Mathis S, Khanlari B, Pulido F et al. Effectiveness of protease inhibitor monotherapy versus combination antiretroviral maintenance therapy: a meta-analysis. *PLoS One* 2011;6:e22003.
91. Karlstrom O, Josephson F, Sonnerborg A. Early virologic rebound in a pilot trial of ritonavir-boosted atazanavir as maintenance monotherapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:417-422.
92. Castagna A, Spagnuolo V, Galli L et al. Simplification to atazanavir/ritonavir monotherapy for HIV-1 treated individuals on virological suppression: the MODAt trial. *AIDS* 2014;28:2269-2279.
93. Guiguet M, Ghosn J, Duvivier C et al. Boosted protease inhibitor monotherapy as a maintenance strategy: an observational study. *AIDS* 2012;26:2345-250.
94. Carey D, Pett SL, Bloch M et al. A randomized study of pharmacokinetics, efficacy, and safety of 2 raltegravir plus atazanavir strategies in ART-treated adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;60:143-149.
95. Gantner P, Koeppl C, Partisani M et al. Efficacy and safety of switching to raltegravir plus atazanavir dual therapy in pretreated HIV-1-infected patients over 144 weeks: a cohort study. *Scand J Infect Dis* 2014;1-8.
96. Ofotokun I, Sheth AN, Sanford SE et al. A switch in therapy to a reverse transcriptase inhibitor sparing combination of lopinavir/ritonavir and raltegravir in virologically suppressed HIV-infected patients: a pilot randomized trial to assess efficacy and safety profile: the KITE study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012;28:1196-1206.
97. Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T et al. Switching tenofovir/emtricitabine plus lopinavir/r to raltegravir plus Darunavir/r in patients with suppressed viral load did not result in improvement of renal function but could sustain viral suppression: a randomized multicenter trial. *PLoS One* 2013;8:e73639.
98. Okoli C, Siccardi M, Thomas-William S et al. Once daily maraviroc 300 mg or 150 mg in combination with ritonavir-boosted darunavir 800/100 mg. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:671-674.
99. Katlama C, Assoumou L, Valantin MA et al. Maraviroc plus raltegravir failed to maintain virological suppression in HIV-infected patients with lipohypertrophy: results from the ROCnRAL ANRS 157 study. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1648-152.
100. Reliquet V, Chirouze C, Allavena C et al. Nevirapine-raltegravir combination, an NRTI and PI/r sparing regimen, as maintenance antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *Antivir Ther* 2014;19:117-123.
101. Monteiro P, Perez I, Laguno M et al. Dual therapy with etravirine plus raltegravir for virologically suppressed HIV-infected patients: a pilot study. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:742-778.
102. Kaufmann GR, Elzi L, Weber R et al. Interruptions of cART limits CD4 T-cell recovery and increases the risk for opportunistic complications and death. *AIDS* 2011;25:441-451.
103. Imaz A, Olmo M, Penaranda M et al. Short-term and long-term clinical and immunological consequences of stopping antiretroviral therapy in HIV-infected patients with preserved immune function. *Antivir Ther* 2013;18:125-130.
104. Taiwo B, Gallien S, Aga E et al. Antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected patients experiencing persistent low-level viremia during first-line therapy. *J Infect Dis* 2011;204:515-520.
105. Li JZ, Gallien S, Do TD et al. Prevalence and Significance of HIV-1 Drug Resistance Mutations among Patients on Antiretroviral Therapy with Detectable Low-Level Viremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:5998-000.

106. Delaugerre C, Gallien S, Flandre P et al. Impact of low-level-viremia on HIV-1 drug-resistance evolution among antiretroviral treated-patients. *PLoS One* 2012;7:e36673.
107. Assoumou L, Descamps D, Yerly S et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance in treated patients with viral load > 50 copies/mL in 2009: a French nationwide study. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:1400-1405.
108. Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D et al. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis* 2009;49:1441-1449.
109. Castagna A, Maggiolo F, Penco G et al. Dolutegravir in Antiretroviral-Experienced Patients With Raltegravir- and/or Elvitegravir-Resistant HIV-1: 24-Week Results of the Phase III VIKING-3 Study. *J Infect Dis* 2014;210:354-362.
110. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* 2013;382:700-708.
111. Madruga JV, Cahn P, Grinsztejn B et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007;370:29-38.
112. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007;370:39-48.
113. Canestri A, Ghosn J, Wirden M et al. Foscarnet salvage therapy for patients with late-stage HIV disease and multiple drug resistance. *Antivir Ther* 2006;11:561-566.
114. Trono D, Van Lint C, Rouzioux C et al. HIV persistence and the prospect of long-term drug-free remissions for HIV-infected individuals. *Science* 2010;329:174-180.
115. Avettand-Fenoel V, Chaix ML, Blanche S et al. LTR real-time PCR for HIV-1 DNA quantitation in blood cells for early diagnosis in infants born to seropositive mothers treated in HAART area (ANRS CO 01). *J Med Virol* 2009;81:217-223.
116. Lewin SR, Rouzioux C. HIV cure and eradication: how will we get from the laboratory to effective clinical trials? *AIDS* 2011;25:885-897.
117. Ghosn J, Viard JP, Katlama C et al. Evidence of genotypic resistance diversity of archived and circulating viral strains in blood and semen of pre-treated HIV-infected men. *AIDS* 2004;18:447-457.
118. Avettand-Fenoel V, Bouteloup V, Melard A et al. Higher HIV-1 DNA associated with lower gains in CD4 cell count among patients with advanced therapeutic failure receiving optimized treatment (ANRS 123--ETOILE). *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2212-2214.
119. Lambotte O, Boufassa F, Madec Y et al. HIV controllers: a homogeneous group of HIV-1-infected patients with spontaneous control of viral replication. *Clin Infect Dis* 2005;41:1053-1056.
120. Rouzioux C, Hubert JB, Burgard M et al. Early levels of HIV-1 DNA in peripheral blood mononuclear cells are predictive of disease progression independently of HIV-1 RNA levels and CD4+ T cell counts. *J Infect Dis* 2005;192:46-55.
121. Goujard C, Bonarek M, Meyer L et al. CD4 cell count and HIV DNA level are independent predictors of disease progression after primary HIV type 1 infection in untreated patients. *Clin Infect Dis* 2006;42:709-715.

122. Viard JP, Burgard M, Hubert JB et al. Impact of 5 years of maximally successful highly active antiretroviral therapy on CD4 cell count and HIV-1 DNA level. *AIDS* 2004;18:45-49.
123. Time to HAART Resume after Structured Treatment Interruption is Strongly Associated with HIV DNA Level in PBMC at Interruption: Results of the ANRS 116 SALTO trial.: 2006.
124. Saez-Cirion A, Bacchus C, Hocqueloux L et al. Post-Treatment HIV-1 Controllers with a Long-Term Virological Remission after the Interruption of Early Initiated Antiretroviral Therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog* 2013;9:e1003211.
125. Palmer S, Maldarelli F, Wiegand A et al. Low-level viremia persists for at least 7 years in patients on suppressive antiretroviral therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:3879-3884.
126. Doyle T, Smith C, Vitiello P et al. Plasma HIV-1 RNA Detection Below 50 Copies/mL and Risk of Virologic Rebound in Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2012;54:724-732.
127. Pugliese P, Delpierre C, Cuzin L et al. An undetectable polymerase chain reaction signal in routine HIV plasma viral load monitoring is associated with better virological outcomes in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2013;14:509-515.
128. Persaud D, Gay H, Ziemniak C et al. Absence of detectable HIV-1 viremia after treatment cessation in an infant. *N Engl J Med* 2013;369:1828-1835.
129. Hutter G, Nowak D, Mossner M et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2009;360:692-698.
130. Henrich TJ, Hu Z, Li JZ et al. Long-Term Reduction in Peripheral Blood HIV Type 1 Reservoirs Following Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Stem Cell Transplantation. *J Infect Dis* 2013;207:1694-1702.
131. Ferradini L, Jeannin A, Pinoges L et al. Scaling up of highly active antiretroviral therapy in a rural district of Malawi: an effectiveness assessment. *Lancet* 2006;367:1335-1342.
132. Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009;48:484-488.
133. Cooper V, Horne R, Gellaitry G et al. The impact of once-nightly versus twice-daily dosing and baseline beliefs about HAART on adherence to efavirenz-based HAART over 48 weeks: the NOCTE study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;53:369-377.
134. Nachega JB, Rosenkranz B, Pham PA. Twice-daily versus once-daily antiretroviral therapy and coformulation strategies in HIV-infected adults: benefits, risks, or burden? *Patient Prefer Adherence* 2011;5:645-651.
135. Bangsberg DR, Ragland K, Monk A, Deeks SG. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+ homeless and marginally housed people. *AIDS* 2010;24:2835-2840.
136. Airoldi M, Zaccarelli M, Bisi L et al. One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. *Patient Prefer Adherence* 2010;4:115-125.
137. Jayaweera D, Dejesus E, Nguyen KL, Grimm K, Butcher D, Seekins DW. Virologic suppression, treatment adherence, and improved quality of life on a once-daily efavirenz-based regimen in treatment-Naive HIV-1-infected patients over 96 weeks. *HIV Clin Trials* 2009;10:375-384.
138. Hodder SL, Mounzer K, Dejesus E et al. Patient-reported outcomes in virologically suppressed, HIV-1-Infected subjects after switching to a simplified, single-tablet regimen of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir DF. *AIDS Patient Care STDS* 2010;24:87-96.

139. Llibre JM, Arribas JR, Domingo P et al. Clinical implications of fixed-dose coformulations of antiretrovirals on the outcome of HIV-1 therapy. *AIDS* 2011;25:1683-1690.
140. Ford N, Lee J, Andrieux-Meyer I, Calmy A. Safety, efficacy, and pharmacokinetics of rilpivirine: systematic review with an emphasis on resource-limited settings. *HIV AIDS (Auckl)* 2011;3:35-4.
141. Adams JL, Greener BN, Kashuba AD. Pharmacology of HIV integrase inhibitors. *Curr Opin HIV AIDS* 2012;7:390-400.

Annexe 1. Tableau synoptique des médicaments antirétroviraux commercialisés en 2014

(Prix publics TTC notifiés sur <http://www.sante.gouv.fr/medicaments,1969.html> consulté en novembre 2014) Les génériques sont identifiés par « Ge »

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Coût mensuel TTC (€)	Précautions d'emploi
INHIBITEURS NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
Abacavir Ziagen®	300 mg x 2/j ou 600 mg x 1/j	286	Patient négatif pour HLA-B*5701. En cas d'hypersensibilité avérée ou suspectée, l'abacavir doit être arrêté et sa réintroduction est formellement et définitivement contre-indiquée.
Emtricitabine Emtriva®	200 mg x 1/j	163	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB.
Didanosine Videx®	≥ 60 kg : 400 mg x 1/j	212	Risque de neuropathie périphérique, de pancréatite Toxicité mitochondriale, lipoatrophie.
	< 60 kg : 250 mg x 1/j à jeun	135	
Lamivudine Epivir®	150 mg x 2/j ou 300mg X1/j	146 Ge 81	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB.
Zidovudine Rétrovir®	300 mg x 2/j	198	Risque d'hématotoxicité, myopathie. Toxicité mitochondriale, lipoatrophie.
INHIBITEUR NUCLÉOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
Ténofovir Viread®	245 mg x 1/j au cours d'un repas	366	Risque de néphrotoxicité (insuffisance rénale et syndrome de Fanconi). La surveillance rénale (clairance de la créatinine, protéinurie et mesure de la phosphorémie) est recommandée avant l'initiation du traitement, puis toutes les 4 semaines pendant la première année de traitement, puis tous les 3 mois les années suivantes. Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB.
INHIBITEURS NON NUCLÉOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
			Communes à la classe : Inactifs sur VIH-2 et VIH-1 du groupe O. Risque d'éruption cutanée et d'hypersensibilité.
Efavirenz Sustiva®	600 mg x 1/j au coucher	254 Ge 139	Signes neuropsychiques, souvent transitoires, à l'introduction du traitement. Contre-indiqué chez la femme enceinte pendant le 1 ^{er} trimestre.
Etravirine Intelence®	200 mg x 2/j ou 400 mg x 1/j	505	
Névirapine Viramune®	200 mg x 1/j pendant 14 jours	56 (14 j)	Non-recommandé si CD4 > 400/mm ³ chez les hommes et > 250/mm ³ chez les femmes en raison d'une majoration du risque d'hépatotoxicité. Au cours des 16 premières semaines de traitement, il est nécessaire de surveiller les transaminases tous les 15 jours en raison de la survenue possible d'une hépatite médicamenteuse.
	puis 200 mg x 2/j	226	
	ou forme LP 400 mg x 1/j	124 Ge 124	
Rilpivirine Edurant®	25 mg x 1/j au cours d'un repas	270	Interactions avec les inhibiteurs de la pompe à protons.
INHIBITEURS DE LA PROTÉASE			
	Au cours d'un repas pour tous		Communes à la classe : dyslipidémie, hyperglycémie, lipodystrophie ; troubles digestifs. Interactions médicamenteuses à vérifier systématiquement (CYP 3A4 ou UGT1).
Atazanavir/ ritonavir Reyataz®/ Norvir®	300/100 mg x 1/j ou	455/27	Hyperbilirubinémie non conjuguée, lithiase rénale. Interactions avec les inhibiteurs de la pompe à protons Allongement de l'espace PR.
	400 mg x 1 (sans ritonavir)	455	
Darunavir/ ritonavir Prezista®/ Norvir®	Patient naïf : 800/100 x 1	455/27	Risque de rash.
	Patient prétraité : 600/100 x 2	735/54	
Fosamprenavir/ ritonavir Telzir®/Norvir®	700/100 mg x 2/j	377/54	Risque de rash.

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Coût mensuel TTC (€)	Précautions d'emploi
INHIBITEURS DE LA PROTÉASE			
Lopinavir/ ritonavir Kaletra®	400/100 mg x 2/j	476	Douleurs abdominales. Allongement du QT.
Saquinavir/ ritonavir Invirase®/ Norvir®	1000/100 mg x 2/j	399/54	Allongement du QT.
Tipranavir/ ritonavir Aptivus®/ Norvir®	500/200 mg x 2/j	810/108	Cytolyse hépatique ; augmentation du risque hémorragique chez l'hémophile. Interactions médicamenteuses multiples.
INHIBITEUR DE FUSION			
Enfuvirtide Fuzéon®	90 mg x 2/j SC	1684	Réactions au point d'injection. Myalgies, pneumonies.
INHIBITEUR DE CCR5			
Maraviroc Celsentri®	150 à 600 mg x 2/j	729 à 1458	Détermination préalable du tropisme de la souche virale pour le co-récepteur CCR5. Dose à adapter en fonction des ARV et autres médicaments associés.
INHIBITEUR D'INTÉGRASE			
Raltegravir Isentress®	400 mg x 2/j	612	Bonne tolérance clinique et biologique. Ne pas associer aux anti acides topiques contenant du magnésium. A utiliser avec prudence en cas de co-administration avec inducteurs de l'UGT1A1.
Dolutegravir Tivicay®	Patient naïf d'INI : 50 mg x 1 Patient avec virus présentant des mutations de résis- tance aux autres INI : 50mg x 2/j	612 1224	Bonne tolérance clinique et biologique. Ne pas associer aux anti acides topiques contenant du magnésium. A utiliser avec prudence en cas de co-administration avec inducteurs de l'UGT1A1. A utiliser avec prudence avec la metformine (surveillance de la glycémie).
PRÉSENTATIONS COMBINÉES			
Combivir®	1 cp x 2 /j	295	Association zidovudine + lamivudine. Cette association n'est plus recommandée.
Zidovudine + lamivudine Gé	1 cp x 2 /j	160	Association zidovudine + lamivudine. Cette association n'est plus recommandée.
Trizivir®	1 cp x 2 /j	627	Association zidovudine + lamivudine + abacavir.
Kivexa®	1 cp/j	412	Association abacavir + lamivudine
Truvada®	1 cp/j	520	Association ténofovir + emtricitabine.
Atripla®	1 cp/j	746	Association ténofovir + emtricitabine + efavirenz.
Eviplera®	1 cp/j au cours d'un repas	756	Association ténofovir + emtricitabine + rilpivirine.
Stribild®	1 cp/j	980	Association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovirDF. Ne pas associer aux anti acides topiques contenant du magnésium. Interactions médicamenteuses liées au cobicistat, inhibiteur puissant du CYP3A.

Annexe 2. Adaptation des doses des antirétroviraux éliminés par voie rénale en fonction de la clairance de la créatinine

(voir aussi annexe 3)

Abacavir, IP/r et INI ne nécessitent pas d'adaptation de posologie chez les patients avec une insuffisance rénale du fait de leur élimination hépatique

	Clairance de la créatinine (ml/min)				Patients hémodialysés
	> 50	30-49	10-29	< 10	
Didanosine ≥ 60 kg	400 mg/24 h ⁽¹⁾	200 mg/24 h ⁽¹⁾	150 mg/24 h	100 mg/24 h	100 mg/24 h
< 60 kg	250 mg/24 h ⁽¹⁾	150 mg/24 h	100 mg/24 h	75 mg/24 h	75 mg/24 h
Emtricitabine	200 mg/24 h	200 mg /48h	200 mg /72h	200 mg /96h	200 mg après chaque séance de dialyse
Lamivudine	150 mg/12 h ou 300 mg/24 h	150 mg/24 h	Dose de charge de 150 mg puis 50 mg/24 h		
Zidovudine	300 mg/12 h	300 mg/12 h	150 mg/12 h	150 mg/12 h	150 mg/12 h
TénofovirDF	300 mg/24 h	300 mg/48h	300 mg 2 fois par semaine	300 mg 1 fois par semaine	
Coformulations					
Zidovudine + lamivudine, ou zidovudine + lamivudine + abacavir, ou abacavir + lamivudine	1cp/24h	Non recommandé. Administrer zidovudine et lamivudine (et abacavir) en respectant les recommandations ci-dessus			
ténofovirDF + emtricitabine	1cp/24h	1cp tous les 2j	Non recommandé. Administrer emtricitabine et ténofovirDF en respectant les recommandations ci-dessus		
Efavirenz + ténofovirDF + emtricitabine	1cp/24h	Non recommandé			
Maraviroc + IP/r ⁽²⁾	150 mgx2/j	150 mgx2/j	Non évalué	Non évalué	
+autre ARV	300mgx2/j	300mgx2/j	300mgx2/j ⁽²⁾	300mgx2/j ⁽²⁾	
+inducteur CYP3A	600 mgx2/j	600 mgx2/j	Non évalué	Non évalué	

⁽¹⁾ Forme gastro-résistante

⁽²⁾ 150 mgx2/j si hypotension orthostatique

Annexe 3. Caractéristiques pharmacocinétiques des antirétroviraux (ARV) et concentrations plasmatiques résiduelles (C_{min}) à atteindre lorsque des dosages sont recommandés

(Adapté de [140;141])

Médicament ARV Posologie mg par prise x fréquence/j	Principales caractéristiques pharmacocinétiques (effet repas, demi-vie d'élimination-T1/2, voies d'élimination)	C _{min} (ng/mLsauf pour tipranavir) habituellement observée à la posologie recommandée ¹	Intervalle recom -mandé pour les C _{min} (ng/mL)		Commentaires
			Valeur basse ²	Valeur haute ³	
Abacavir 300mgx2/j ou 600mgx1/j	T1/2 0,8-1,5h (21h intracell.) < 5% rein + enzymes hépatiques				métabolite triphosphorylé intracellulaire actif. Dosages non recommandés
Didanosine fonction poids 400mgx1/j 250 mgx1/j	↘ conc avec repas T1/2 1,5-2h T1/2 1-2h (15-20h intracell.) 50% rein				
Emtricitabine 200mgx1/j	T1/2 9h (39h intracell.) 80% rein				
Lamivudine 150mgx2/j 300mgx1/j	T1/2 2-3h (10-15h intracell.) 80% rein				
Stavudine	T1/2 1-1,5h (3-5h intracell.) 80% rein	N'est plus recommandé			
TénofovirDF 245mgx1/j	↗ conc avec repas T1/2 14h (> 60h intracell.) 80 p. 100 rein				métabolite triphosphorylé intracellulaire actif. Dosages non recommandés
Zidovudine	T1/2 1-1,5h (3-5h intracell.) 20% rein + 80% conjugaison				
Amprenavir ^{3,4} 700/100 mg x2 /j	↗ conc avec repas T1/2 7-12h < 5% rein + CYP3A Inh CYP3A puissant (ritonavir)	2120 (1770-2740)	800		
Atazanavir ⁴ 300/100 mgx1/j 400 mgx1/j	↗ conc avec repas T1/2 10h < 5% rein + CYP3A Inh CYP3A puissant (ritonavir)	862 ± 838 273 ± 298	200	800	Hyperbilirubinémi e de grade 3 ou 4 plus fréquentes pour Cmin >800ng/mL
Darunavir ⁴ 600/100 mg x2/ 800/100 mg x1/j	↗ conc avec repas T1/2 10-15h < 5% rein + CYP3A Inh CYP3A puissant (ritonavir)	3539 (1255-7368) 2041 (368-7242)	2000		Pour le patient prétraité
Lopinavir ⁴ 400/100 mgx2/j 800/200 mgx1/j	T1/2 5-6h < 5% rein + CYP3A Inh CYP3A puissant (ritonavir)	5500 ± 4000 3220 ± 2070	4000		Valeur cible pour le patient prétraité, pas de valeur cible chez le patient naïf
Saquinavir ⁴ 1000/100 mgx2 /j	↗ conc avec repas T1/2 5h < 5% rein + CYP3A Inh CYP3A puissant (ritonavir)	1170 (334-5176)	100		Effets indésirables plus importants pour des Cmin très élevées

Médicament ARV Posologie mg par prise x fréquence/j	Principales caractéristiques pharmacocinétiques (effet repas, demi-vie d'élimination-T1/2, voies d'élimination)	C _{min} (ng/mL)sauf pour tipranavir) habituellement observée à la posologie recommandée ¹	Intervalle recom-mandé pour les C _{min} (ng/mL)		Commentaires
			Valeur basse ²	Valeur haute ³	
Tipranavir ⁴ 500/200 mgx2/j	↗ conc avec repas T1/2 6h (dose unique) < 5% rein + CYP3A Interactions médicamenteuses difficiles à prévoir (inh et induction)	µg/mL Femme 24,7 ± 14,4 Homme 21,0 ± 9,6	20 µg/ml	40 µg/ml	Cmin définie pour patients prétraités et cytolyse hépatique en début de traitement survenue pour concentration > 40µg/mL
Efavirenz 600 mgx1/j	↗ conc avec repas T1/2 50h < 1% rein + CYP2B6 (polymorphisme génétique CYP2B6 G516T, les patients TT ont des concentrations plus élevées Inducteur enzymatique modéré	1700 ± 1000	1000	4000	Neurotoxicité plus fréquente si >4000 ng/mL et exposition augmentée si polymorphisme 516G>T du CYP2B6
Névirapine 200 mgx2/j ou LP 400mgx1/j	T1/2 30h < 15% rein+ CYP2B6+3A4 Inducteur enzymatique modéré	4500 ± 1900	4000	8000	
Etravirine 200 mgx2/j 400 mgx1/j	T1/2 30-40h <1% rein +CYP3A+CYP2C Inducteur enzymatique modéré	ANRS139 TRIO : 191 (<25-370) DUET: 260 (110-3960) HIV2032: 224 (58-503) SENSE: 286 (62-782)	Pas de valeur cible définie		
Rilpivirine 25 mgx1/j	↗ conc avec repas T1/2 34-55h <1% +CYP3A	ECHO/THRIVE : 80±37	Pas de valeur cible définie		
Raltegravir 400 mgx2/j	↗ conc avec repas riche en graisse T1/2 9h < 5% rein + UGT1A1	63 (29-118) Très grande variabilité intra individuelle			Pas de valeur cible définie ; 15 ng/mL = CI95 sur virus sauvage
Elvitégravir 150 mgx1/j	↗ conc avec repas T1/2 3h seul, 9h+cobicistat < 5% rein + CYP3A(majeur) +UGT	490 (CV 53%)			Associé à cobicistat inhibiteur enzymatique puissant
Dolutégravir 50 mgx1/j	↗ conc avec repas T1/2 12-15h < 5% rein + UGT1A1(majeur)+CYP3A	830 (CV 26%)			
Enfuvirtide ⁵ SC 90mgx2/j	T1/2 3-8h Peptidases -> acides aminés		Non recommandé		
Maraviroc + IP/r 150 mg x2/j + ARV sans effet inducteur ou inhibiteur notable	T1/2 13h 25%rein + CYP3A	119 (0,1-538) 37 (6 – 487)	Pas de valeur cible définie mais une valeur > 50 -75 ng/ml semble associée à une probabilité de succès significativement supérieure d'après les études PK-PD		

¹médiane (étendue) ou moyenne ± écart-type, CV=coefficient de variation ²Cmin associée à une meilleure réponse virologique,³Cmin associée à la survenue d'effets indésirables⁴ Après administration de fosamprenavir, l'amprenavir est retrouvé dans la circulation systémique.⁵ Sauf indications contraires, caractéristiques pharmacocinétiques en présence de ritonavir (biodisponibilité améliorée, demi-vie allongée)⁵ Administration par voie sous cutanée (SC).

Chapitre 6

Co-infections par les virus des hépatites

Plan

Introduction

Co-infection VIH-VHC

- Épidémiologie
- Histoire naturelle
- Diagnostic et bilan de l'hépatite chronique C
- Traitement antirétroviral et hépatite chronique C
- Traitement de l'hépatite C chronique
- Situations particulières (grossesse, usagers de drogues, insuffisants rénaux)
- Perspectives thérapeutiques et gestion de l'attente
- L'hépatite C aiguë
- Dépistage prévention et réduction des risques d'infection à VHC

Co-infection VIH-VHB

- Épidémiologie
- Histoire naturelle
- Diagnostic et bilan de l'hépatite chronique B
- Traitement de l'hépatite chronique B
- Co-infection VIH-VHB-VHDelta

Éducation thérapeutique et accompagnement du patient

Cirrhose

- Importance épidémiologique et clinique
- Diagnostic
- Suivi – dépistage des complications
- Transplantation hépatique

Autres hépatites virales (A et E)

- Virus de l'hépatite A
- Virus de l'hépatite E

Vaccinations

Points forts et recommandations

Références

Introduction

Près de 30% des patients infectés par le VIH sont chroniquement co-infectés par un ou des virus des hépatites, que ce soit le virus de l'hépatite C (VHC), et/ou le virus de l'hépatite B, éventuellement associé au virus Delta (VHB/VHD). L'impact de ces co-infections, en termes de morbidité et de mortalité, est toujours aussi lourd, avec la difficulté supplémentaire d'intégrer dans une stratégie thérapeutique globale les traitements des hépatites aux antirétroviraux, tout en tenant compte des comorbidités associées. Cette complexité s'est accrue du fait du développement et de la mise à disposition de nouvelles thérapeutiques, notamment pour le traitement de l'hépatite C, qui nécessitent une actualisation régulière. De fait, de nouvelles conduites à tenir ont été établies et sont régulièrement réactualisées depuis le « Workshop sur la prise en charge des patients infectés VIH-VHC » en novembre 2012 [1], la version originelle du rapport d'experts 2013 sur la prise en charge médicale des PVVIH [2], et le récent rapport 2014 sur la prise en charge des personnes infectées par les virus des hépatites B et C [3].

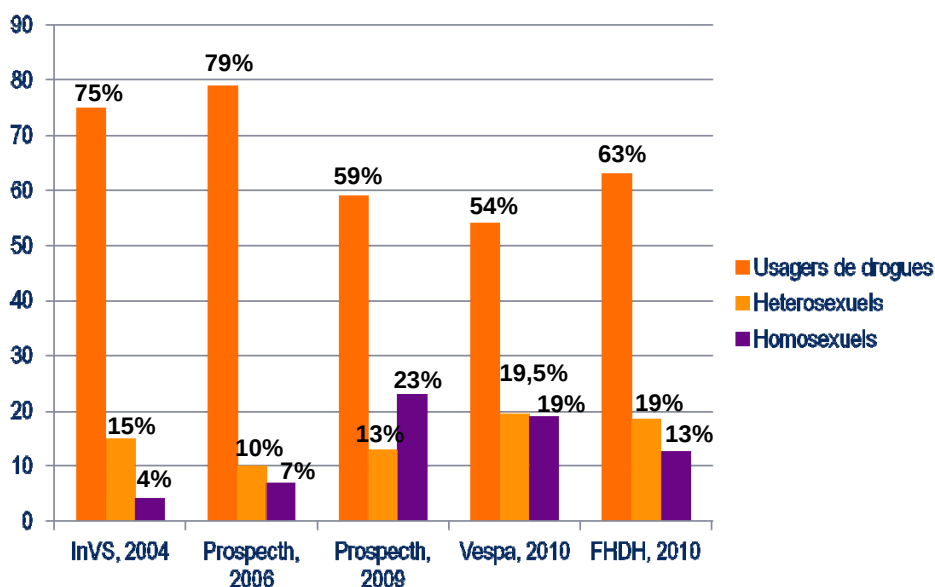
Dans tous les cas, une prise en charge pluridisciplinaire (médecin spécialiste du VIH, hépatologue, alcoologue, addictologue, psychiatre, réseaux de soins ville-hôpital, associations de patients...) est indispensable pour pouvoir prendre en charge de manière optimale ces patients co-infectés, tout en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

Co-infection VIH-VHC

Épidémiologie

La séroprévalence de l'infection par le VHC chez les patients infectés par le VIH en France a diminué durant les 20 dernières années et se situe actuellement entre 16,5 et 19% (données issues de la base FHDH 2010, de l'enquête VESPA 2011 et de la cohorte HEPAVIH 2011). Les usagers de drogues représentent 54 à 63% des personnes co-infectées VIH-VHC (contre plus de 75% avant 2006), et les homosexuels masculins 13 à 23% (contre moins de 7% avant 2006) (figure 1). Cette évolution est pour partie liée à la survenue d'hépatites C transmises par voie sexuelle chez des homosexuels masculins, observées depuis le début des années 2000 [4], et aussi de nouvelles pratiques d'injections en contexte sexuel, à haut risque, appelées « SLAM » et rapportées chez les homosexuels masculins.

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)



Parmi les 2 511 PVVIH ayant une sérologie VHC positive suivies dans 10 centres de référence français en 2012 (cohorte DAT'AIDS), 475 (19%) avaient éradiqué spontanément le VHC (l'ARN du VHC était absent du sérum), 644 (26%) avaient éradiqué le VHC après un traitement anti-VHC, 493 (20%) étaient en échec de traitement, 132 (5%) étaient en cours de traitement et 703 (28%) n'avaient jamais été traités [5].

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 chez les homosexuels masculins) est de plus en plus fréquent (de 11% en 2000 à près de 20% en 2009 [6] 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 pour 82-85% et un taux de CD4>350/μl pour 73-79% (Prospecth 2009, cohorte DMI2 2010, HEPAVIH 2011).

Histoire naturelle

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

Les personnes co-infectées VIH-VHC ont une charge virale VHC plus élevée que celles mono-infectées VHC (0,5 à 1 log₁₀ UI/ml de plus).; cela a des implications en termes de transmission et de cinétique de négativation de la CV VHC sous traitement anti-VHC. Les personnes co-infectées VIH-

VHC ont souvent une fibrose hépatique sévère (43% ont un stade de fibrose F3-F4 dans la cohorte HEPAVIH), en raison d'une progression initialement plus rapide de la fibrose, mais 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.

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

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, 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 [1].

Cependant, il persiste toujours un sur-risque d'aggravation hépatique, lié à l'inflammation chronique résiduelle, dont le niveau reste supérieur à celui de patients mono-infectés par le VHC [7]. 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...), voire la toxicité hépatique de certains antirétroviraux et/ou rarement l'impact des syndromes de restauration immunitaire [8].

Les conséquences en termes de morbidité et de mortalité sont importantes. La première cause de décès des personnes co-infectées VIH-VHC inclus 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 [9], 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 [10]. 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 immunovirologique VIH, mais sont souvent diagnostiqués à un stade plus avancé que dans la mono-infection par le VHC [11]. 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.

Influence du VHC sur l'histoire naturelle du VIH

Il ne semble pas y avoir de retentissement de l'infection par le VHC sur l'évolution immunovirologique de l'infection par le VIH, qu'elle soit traitée ou non. En revanche, l'infection par le VHC augmente le risque d'infection bactérienne, virale et fongique chez les PVVIH, notamment en cas de

cirrhose [12]. Le VHC (comme le VIH ou le cytomégalo virus) serait aussi directement impliqué dans le maintien d'une activation immunitaire [13], qui serait plus marquée chez les patients co-infectés VIH-VHC que chez ceux mono-infectés VIH ou mono-infectés VHC, et régresserait en cas d'éradication du VHC après traitement.

Diagnostic et bilan de l'hépatite chronique C

Diagnostic sérologique et virologique

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

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

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

Bilan de l'hépatite chronique C

La première évaluation comporte au minimum (tableau 1) :

Tableau 1 : bilan initial de l'hépatite chronique C chez le patient infecté par le VIH

Interrogatoire notamment ciblé sur	- l'ancienneté présumée de contamination du VHC - la quantification de la consommation journalière d'alcool et de tabac - la quantification de la consommation journalière de cannabis - les prises médicamenteuses
Examen physique complet à la recherche notamment	- de signes de cirrhose et/ou d'hypertension portale et/ou d'insuffisance hépatocellulaire - d'un syndrome métabolique associé (IMC, HTA, périmètre abdominal) - de manifestations extra hépatiques de cryoglobulinémie
Bilan biologique	- ASAT, ALAT, gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale et conjuguée, albuminémie (un taux de transaminases normal n'exclut pas l'existence de lésions hépatiques, parfois sévères) - Numération formule sanguine, plaquettes - Taux de prothrombine (+ facteur V si traitement par antivitamine K ou diminution du TP) - Ag HBs, anticorps anti-HBc, anticorps anti-HBs (notamment pour vacciner si absence de marqueur sérologique et de protection) - IgG anti-VHA (pour vacciner en l'absence de protection) - Alpha-foetoprotéine (si fibrose F3/F4) - Bilan lipidique, glycémie, HbA1c, coefficient de saturation, test de HOMA (insulinémie et glycémie à jeun)
Examens complémentaires non biologiques	- Échographie doppler abdominal - Si suspicion de cirrhose, endoscopie digestive haute (recherche de varices œsophagiennes) (cf paragraphe « Cirrhose »).
Évaluation de l'atteinte hépatique	- par méthodes non invasives, ou si besoin par ponction biopsie hépatique (PBH)

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

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

Les méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose

L'élastométrie ultrasonore impulsionnelle (Fibroscan®) est une technique non invasive qui permet de mesurer de manière objective et quantitative la dureté du foie, elle-même corrélée au degré de fibrose hépatique. Plusieurs études montrent une performance diagnostique entre 80 et 97% pour la détermination des différents degrés de fibrose (tableau 2). Cette méthode, validée chez les patients co-infectés, permet aussi de suivre la progression de la maladie hépatique [14-16]. Les limites techniques de cet examen sont résumées dans le tableau 3.

Plusieurs scores biochimiques directs ou indirects de fibrose ont été étudiés chez les patients co-infectés. Trois scores (le Fibromètre®, l'Hépascore et le Fibrotest®) ont une performance diagnostique supérieure [17]. 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 (tableau 3). De plus, ces scores n'ont aucune valeur en cas d'hépatite aiguë, de cytolyse médicamenteuse importante ou d'augmentation importante des gamma-GT liée aux traitements.

La ponction biopsie hépatique (PBH)

La PBH peut être réalisée au cours d'une brève hospitalisation, ou en hôpital de jour dans certaines conditions (voie transpariétale, absence de complication immédiate, résidence à moins de 30 min d'un centre hospitalier, retour à domicile accompagné, présence d'un tiers à domicile, bonne compréhension du patient des complications possibles). Elle sera réalisée le plus souvent par voie transpariétale, après repérage échographique mais toujours sous échographie en présence de nodule(s), d'angiome ou d'obstacle anatomique, ou par voie transjugulaire en cas de troubles de la coagulation ou d'ascite. Une prémédication appropriée, voire une anesthésie générale rapide, augmente beaucoup le confort du geste et son acceptation par le patient.

La réalisation d'une PBH est associée à des complications chez 1 à 5% des patients, et à une mortalité variant entre 1/1 000 à 1/10 000. Les limites de la PBH sont illustrées dans le tableau 3. La PBH est habituellement interprétée à l'aide d'un score semi-quantitatif d'activité nécrotico-inflammatoire et de fibrose, le plus utilisé étant le score Métavir composé de 4 grades d'activité (A0 à A3) et de 5 stades de fibrose (F0 à F4).

La PBH permet aussi le diagnostic d'autres lésions :

- une stéatose (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).

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]	[17]
	F4	0,75	32%	97%	0.81 [0.76 ;0.85]	[17]
FibroMetre®	≥ F2	0,50	80%	41%	0.70 [0.64 ;0.76]	[17]
	F4	-	-	-	0.84 [0.78 ;0.88]	[17]
Hepascore	≥ F2	0,50	82%	39%	0.69 [0.63 ;0.74]	[17]
	F4	0,84	18%	98%	0.83 [0.78 ;0.88]	[17]
FibroScan® (élastométrie impulsionnelle hépatique)	≥ F2	7,0 kPa	70%	81%	0.93 [0.85-1.00]	[18]
	F4	14,5 kPa	88%	96%	0.97 [0.94 ;1.00]	[19]

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

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

Méthode d'évaluation	Facteurs limitant l'interprétation
Fibroscan®	• IMC > 28 kg/m² (sauf si utilisation d'une sonde XL) ou < 19 kg/m² • Sur les résultats, IQR/MDH > 0,3, témoin d'une variabilité excessive • Hépatite aiguë • Grossesse
Fibrotest®* Fibromètre® Hepascore	• Laboratoire n'utilisant pas des méthodes de dosage standardisées avec les laboratoires de référence des tests • Syndrome ou maladie inflammatoire • Sepsis • Hémolyse, maladie de Gilbert, atazanavir, indinavir • Cholestase extra-hépatique, hépatite médicamenteuse • Hépatite aiguë
PBH	• Taille biopsie < 15 mm • Nombre espaces portes < 10

IQR : interquartile range ; MDH: médiane des mesures hépatiques

En pratique

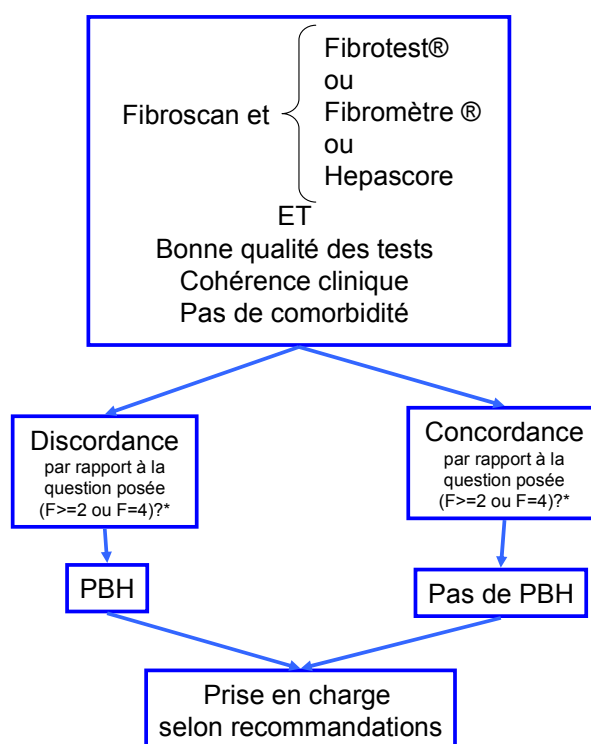
- l'évaluation de la fibrose en première intention reposera sur un Fibroscan® et sur un score biologique (Fibrotest® ou Fibromètre® ou Hépascore) (figure 2).
- en cas de concordance (c'est-à-dire lorsque l'écart des 2 estimations de la fibrose est inférieur ou égal à 1), la PBH est inutile. Il est cependant recommandé de s'assurer de la qualité de la réalisation des tests non invasifs (y compris pour le Fibroscan® [20]), et de leur cohérence clinique avec la clinique.
- en revanche, une PBH doit être envisagée
 - * s'il existe une discordance entre le test biochimique et l'élastométrie,
 - * si les tests non invasifs sont ininterprétables,

* et/ou s'il existe un doute sur une comorbidité hépatique associée (NASH, maladie de surcharge, hépatite auto-immune) ; dans ce dernier cas, le bilan comprendra aussi :

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

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

Figure 2 : Evaluation de la fibrose hépatique des patients co-infectés VIH-VHC



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

Bilan pré-thérapeutique

En complément du bilan du retentissement hépatique, le bilan pré-thérapeutique comportera :

- la charge virale VHC ;
- le génotypage et le sous-typage du VHC ; à reconstruire si précédemment obtenu à partir d'une amplification provenant de la région 5' non codante, par la réalisation d'un nouveau génotypage dans les régions NS5B ou d'autres régions codantes du virus ;
- l'étude du polymorphisme de l'IL28B (rs12979860) chez les patients ayant un virus de génotype 1 ou 4, naïfs de traitement anti-VHC, qui permet d'estimer la probabilité de réponse au traitement par bithérapie (PegIFN, ribavirine) [21] et possiblement par trithérapie ;
- la clairance de la créatinine (MDRD), la protéinurie, la créatininurie, la microalbuminurie ;
- un bilan thyroïdien avec une TSH et la recherche d'auto-anticorps anti-TPO, anti-thyroglobuline, anti-nucléaires, anti-muscle lisse, anti-LKM, anti-mitochondrie ;
- l'évaluation de l'état psychologique du patient, avec avis spécialisé si besoin (syndrome dépressif actuel ou ancien et/ou psychose) ;
- un bilan cardio-vasculaire comportant au minimum un ECG et en cas de facteur de risque ou d'âge > 50 ans, un avis spécialisé à la recherche d'une atteinte coronarienne ou du muscle cardiaque.

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

Vascularites

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

En pratique, devant l'existence de manifestations cliniques extra-hépatiques du VHC, il convient de rechercher une cryoglobulinémie (dans les conditions adéquates de prélèvements) et de doser le complément (CH50, C3, C4), les anticorps antinucléaires et anticardiolipide. En dehors de ce contexte, aucun de ces examens n'est nécessaire. Devant l'existence d'une vascularite symptomatique, le traitement de l'hépatite virale C est nécessaire, quel que soit le stade de fibrose. En fonction de la sévérité des manifestations de la vascularite, il est parfois nécessaire d'associer d'autres traitements immunomodulateurs, notamment du Rituximab [22].

Autres manifestations extra-hépatiques du VHC

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

Autres comorbidités extra-hépatiques

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

Traitement antirétroviral et hépatite chronique C

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

Impact des traitements antirétroviraux sur l'hépatite virale C

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'utilisation d'anti-CCR5 pour ralentir la progression de la fibrose est en cours d'évaluation, sans bénéfice histologique clairement établi pour l'instant.

Impact de l'hépatite chronique C sur les traitements antirétroviraux

- Parmi les différentes classes d'antirétroviraux :
 - Les INNTI les IP **et l'elvitegravir/cobicistat** sont essentiellement métabolisés par le foie via les cytochromes P450 (CYP450) ; à l'inverse, les INTI ne sont pas métabolisés par le foie, à l'exception de l'abacavir qui est métabolisé par l'alcool deshydrogénase (ADH) au niveau hépatique (avec comme conséquence une augmentation des concentrations plasmatiques d'abacavir en cas de consommation excessive d'alcool). Les INNTI et les IP peuvent voir leurs propriétés pharmacologiques significativement modifiées en cas de cirrhose.
 - L'enfuvirtide n'est pas métabolisé par voie hépatique.
 - Le maraviroc est un substrat du cytochrome P450 CYP3A4 (CYP3A4).
 - Le raltegravir est métabolisé par glucuroconjugaison hépatique via l'UGT1-A1 (évitant ainsi la voie des CYP450). **Le dolutegravir est également métabolisé par l'UGT-1A1 à plus de 85% mais une voie minoritaire par le CYP3A existe.**
- Le critère premier de choix des antirétroviraux doit rester leur efficacité attendue et non leur risque hépatotoxique éventuel. 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 une insuffisance de données, en particulier pour les médicaments les plus récents.
- Un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) et des tests hépatiques doit être réalisé (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 d'hépatotoxicité.

Toxicité hépatique des traitements antirétroviraux

Une hépatotoxicité du traitement antirétroviral survient chez 2 à 20% des patients co-infectés en fonction des études, soit un risque plus élevé que chez les patients mono-infectés 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 ») ;
- 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 faible avec le raltégravir et avec l'enfuvirtide, et ne semble pas non plus majoré avec le maraviroc.

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

Interactions entre traitements antirétroviraux et traitement de l'hépatite C

Interactions avec la bithérapie par interféron pégylé et ribavirine

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

Interactions avec les antiviraux VHC directs actuellement disponibles

Principes généraux

Les études d'interactions pharmacocinétiques conduites entre les antirétroviraux et les antiviraux VHC chez les volontaires sains fournissent des résultats complexes, inattendus et multidirectionnels (*Tableaux 4a et 4b*).

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 (comme la rilpivirine, le raltegravir et le 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 ou en cas d'utilisation indispensable d'antirétroviraux ou d'autres médicaments ayant de fortes interactions avec les antiviraux VHC, le dosage pharmacologique des différentes molécules (antirétroviraux et antiviraux VHC) peut être utile pour traiter des patients co-infectés chez lesquels il n'est pas possible d'effectuer une optimisation du traitement anti-VIH.

Tableau 4a : Synthèse des interactions entre traitements antirétroviral et anti-VHC

anti-VHC		Ribavirine (RBV)	Bocéprévir (BOC)	Télaprévir (TVR)	Siméprévir (SMV)	Daclatasvir (DCV)	Sofosbuvir (SOF)
Inhibiteurs nucléos(t)-idiques de la transcriptase inverse (INTI)	Zidovudine (ZDV)	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé si RBV associée	Déconseillé si RBV associée	Déconseillé si RBV associée
	Didanosine (ddl)	Déconseillé	Déconseillé si RBV associée	Déconseillé si RBV associée	Déconseillé si RBV associée	Déconseillé si RBV associée	Déconseillé si RBV associée
	Ténofovir (TDF)	Possible	Possible	Possible	Possible	possible	possible
	Emtricitabine (FTC)	Possible	Possible	Possible	Possible	possible	possible
	Lamivudine (3TC)	Possible	Possible	Possible	Possible	possible	possible
	Abacavir (ABC)	Possible	Possible	Possible	Possible	possible	possible
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	Efavirenz (EFV)	Possible	Déconseillé	possible si ↗ dose de TVR à 1125 mg tid	Déconseillé	possible si ↗ dose DCV à 90 mg qd	possible
	Névirapine (NVP)	Possible	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	possible avec ajustement de dose DCV et STP	possible
	Etravirine (ETR)	Possible	Possible	Possible	Déconseillé	possible avec ajustement de dose DCV et STP	possible
	Rilpivirine (RPV)	Possible	Possible mais renforcer la surveillance de la tolérance de la rilpivirine		Possible	possible	possible
Inhibiteurs de protéase du VIH (IP)	Atazanavir/r (ATV/r)	Possible	possible, STP Atazanavir recommandé		Déconseillé	possible si ↘ dose DCV à 30mg qd	possible
	Darunavir/r (DRV/r)	Possible	Non recommandé sauf si pas d'optimisation possible du traitement ARV + STP et DRV/r 600/100 mg bid		Déconseillé	Déconseillé	Possible
	Lopinavir/r (LPV/r)	Possible	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	Possible
	Fosamprenavir/r (FPV/r)	Possible	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	Possible
Inhibiteurs d'intégrase	Raltégravir (RAL)	Possible	Possible		Possible	Possible	Possible
	Dolutégravir (DTG)	Possible	Possible		Possible	Possible	Possible
	Elvitégravir/Cobicistat (EVG/c)	Possible	Déconseillé	Possible	Déconseillé	Déconseillé	Possible
Inhibiteurs d'entrée/fusion	Maraviroc (MVC)	Possible	possible avec dose de MVC 150mg bid + STP de MVC		possible avec dose de MVC 150mg bid + STP de MVC	Possible	Possible
	Enfuvirtide (T20)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible

STP : suivi thérapeutique pharmacologique

Possible

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 significatives ou la nécessité d'un ajustement de dose validé. Dans l'hypothèse où aucune étude disponible, les caractéristiques pharmacocinétiques respectives (métabolismes et transporteurs) permettent d'anticiper l'absence d'interactions cliniquement significatives.

Déconseillé

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.

STP

Association non étudiée ou interaction prouvée mais néanmoins permise sous couvert de STP ou du fait de l'analogie avec les résultats favorables d'autres associations ou après analyse des métabolismes respectifs des composés en présence.

Tableau 4b : Détail des interactions pharmacocinétiques (AUC ou Cmin) entre traitements antirétroviral et anti-VHC

Effet sur anti-VHC		Ribavirine (RBV)	Bocéprévir (BOC)	Télaprévir (TVR)	Siméprévir (SMV)	Daclatasvir (DCV)	Sofosbuvir (SOF)
Effet sur ARV							
Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI)	Zidovudine (ZDV)	↗ risque d'anémie	↗ risque d'anémie	↗ risque d'anémie	↗ risque d'anémie si RBV associée	↗ risque d'anémie si RBV associée	↗ risque d'anémie si RBV associée
	Didanosine (ddI)	↗ risque d'acidose lactique	↗ risque d'acidose lactique si RBV associée	↗ risque d'acidose lactique si RBV associée	↗ risque d'acidose lactique si RBV associée	↗ risque d'acidose lactique si RBV associée	↗ risque d'acidose lactique si RBV associée
	Ténofovir (TDF)	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	↔	↔	↔	↔	↔
	Emtricitabine (FTC)	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	↔	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	↔
	Lamivudine (3TC)	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue
	Abacavir (ABC)	↔	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	Efavirenz (EFV)	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	↘20% ↘C _{min} 40%	↘26% ↘C _{min} 47%	↘71% ↘C _{min} 91%	↘32% ↘C _{min} 59%	↔
	Névirapine (NVP)	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	Interaction attendue (↘ concentrations de BOC) Déconseillée en l'absence de donnée	Interaction attendue (↘ concentrations de TVR) Déconseillée en l'absence de donnée	Interaction attendue (↘ concentrations de SMV) Déconseillée en l'absence de donnée	Interaction attendue (↘ concentrations de DCV) Précautions d'emploi spécifique	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue
	Etravirine (ETR)	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	↔	↘16% ↘C _{min} 25%	Interaction attendue (↘ concentrations de SMV) Déconseillée en l'absence de donnée	Interaction attendue (↘ concentrations de DCV) Précautions d'emploi spécifique	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue
	Rilpivirine (RPV)	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	↔	↔	↔	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	↔
Inhibiteurs de protéase du VIH (IP)	Atazanavir/r (ATV/r)	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	↔	↘20% ↘C _{min} 15%	Interaction attendue (↗ concentrations de SMV) Déconseillée en l'absence de donnée	↗110% ↗C _{min} 265%	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue
	Darunavir/r (DRV/r)	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	↘32% ↘C _{min} 35%	↘35% ↘C _{min} 32%	Interaction attendue (↗ concentrations de SMV) Déconseillée en l'absence de donnée	Interaction attendue (↗ concentrations de DCV) Déconseillée en l'absence de donnée	↗34%
	Lopinavir/r (LPV/r)	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	↘45% ↘C _{min} 57%	↘54% ↘C _{min} 52%	Interaction attendue (↗ concentrations de SMV) Déconseillée en l'absence de donnée	Interaction attendue (↗ concentrations de DCV) Déconseillée en l'absence de donnée	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue

Effet sur anti-VHC Effet sur ARV		Ribavirine (RBV)	Bocéprévir (BOC)	Télaprévir (TVR)	Siméprévir (SMV)	Daclatasvir (DCV)	Sofosbuvir (SOF)
Inhibiteurs de protéase du VIH (IP)	Fosamprénavir/r (FPV/r)	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	Interaction attendue Déconseillée en l'absence de donnée	↘32% ↘C _{min} 30% ↘47% ↘C _{min} 56%	Interaction attendue (↗ concentrations de SMV) Déconseillée en l'absence de donnée	Interaction attendue (↗ concentrations de DCV) Déconseillée en l'absence de donnée	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue
	Raltégravir (RAL)	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	↔↔	↔↔ ↗31%	↔↔	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	↔↔ ↘27% ↔↔C _{min}
Inhibiteurs d'intégrase	Dolutégravir (DTG)	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	Aucune donnée Pas d'interaction attendue ↔↔	↔↔ ↔↔ ↗25% ↗C _{min} 37%	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue
	Elvitégravir/ Cobicistat (EVG/c)	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	Interaction attendue Déconseillée en l'absence de donnée	↗13% ↗C _{min} 15% EVG ↘16% +↗C _{min} 29%	Interaction attendue (↗ concentrations de SMV) Déconseillée en l'absence de donnée	Interaction attendue (↗ concentrations de DCV) Déconseillée en l'absence de donnée	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue
Inhibiteurs d'entrée/ fusion	Maraviroc (MVC)	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	↔↔ ↔↔ ↗128-202% ↗C _{min} 178-262%	↔↔ ↔↔ ↗849% ↗C _{min} 917%	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue
	Enfuvirtide (T20)	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue	Aucune donnée Pas d'interaction significative attendue

↗ : augmentation

↘ : diminution

↔↔ : pas de changement pharmacocinétique significatif

Traitement de l'hépatite chronique C

Objectif du traitement

L'objectif principal du traitement anti-VHC est d'obtenir une réponse virologique soutenue (RVS) définie par un ARN-VHC indétectable (en utilisant les tests moléculaires les plus sensibles) 24 semaines après la fin du traitement (RVS24), ce qui est le témoin de la guérison. Cependant, lorsqu'il y a une rechute virale, celle-ci survient dans plus de 99% des cas dans les 12 semaines après l'arrêt du traitement [23, 24] ; la réponse virologique 12 semaines après la fin du traitement (RVS12) est donc fortement prédictive de la RVS24.

En cas d'hépatite C chronique, les études de suivi à long terme chez des patients mono-infectés par le VHC, montrent que cette RVS24 est corrélée à l'éradication virale, à l'amélioration des lésions histologiques hépatiques et à un risque plus faible de progression clinique (cirrhose, décompensation et carcinome hépatocellulaire). Le suivi hépatique reste cependant indispensable même en cas de guérison, en particulier pour les patients cirrhotiques et pré-cirrhotiques dont le risque d'évolution vers le CHC diminue mais ne disparaît pas, surtout en cas de comorbidités hépatiques (syndrome métabolique, consommation d'alcool).

Indications du traitement anti-VHC

Un traitement anti-VHC doit être discuté chez tout patient VHC ayant une hépatite chronique C, qu'il soit naïf de traitement ou en échec de traitement antérieur. La prise de décision thérapeutique en réunion de concertation pluridisciplinaire (où l'opinion du patient trouve une place essentielle) doit être la règle et intégrer les critères suivants (figure 3) :

La clinique :

- chez les patients symptomatiques avec cryoglobulinémie ou porphyrie cutanée tardive, l'éradication du VHC diminue la sévérité des symptômes. Il est donc logique de proposer un traitement dans ces populations, malgré l'absence d'études spécifiques, quel que soit le stade de fibrose ;
- en cas de cirrhose avec plaquettes $< 100.000/\text{mm}^3$ ou albuminémie $< 35\text{g/L}$, les traitements comprenant de l'interféron sont fortement déconseillés (cf infra, gestion des effets indésirables) ;
- en cas de cirrhose décompensée (Child Pugh stade B ou C) les traitements comprenant de l'interféron sont contre-indiqués. La transplantation hépatique, quand elle est possible, doit être envisagée le plus tôt possible.

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

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

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

Les éventuels traitements anti-VHC antérieurs

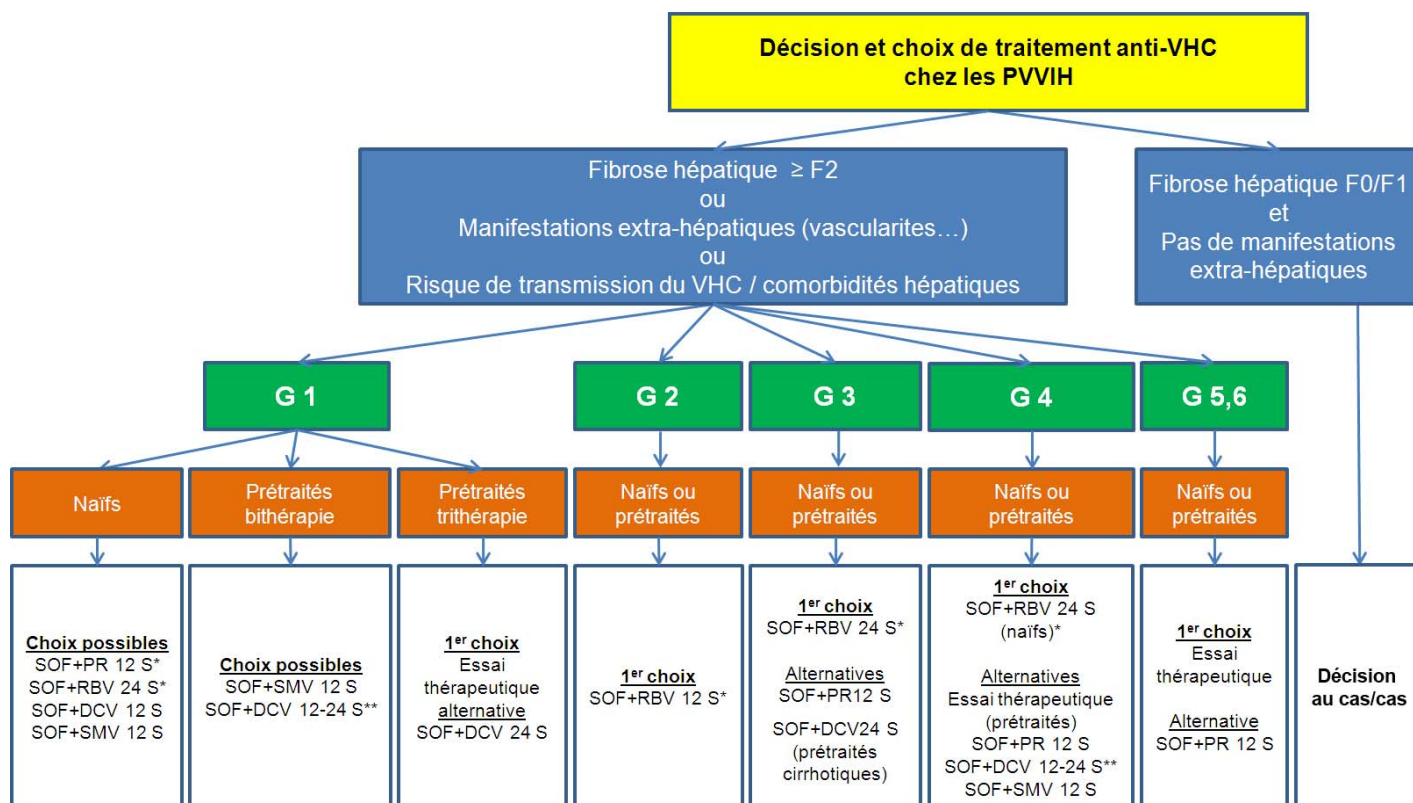
D'autres facteurs sont également à prendre en compte : tels que le caractère potentiellement délétère d'une inflammation chronique liée ou non liée au VIH, la présence d'autres facteurs connus de progression de la maladie hépatique (stéato-hépatite, autres comorbidités hépatiques), l'impact du traitement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

Données d'efficacité et tolérance des molécules anti-VHC disponibles chez les PVVIH (Tableau 5)

Tableau 5. Principales données d'efficacité et de tolérance chez les PVVIH

Géno-type VHC		Schéma thérapeutique	Type d'étude	Durée traitement	Efficacité	Taux d'arrêt pour effets indésirables	Réf.
1	Naïfs	Sofosbuvir + RBV	Essai phase 3 (Photon-1)	24 semaines + RBV 24 semaines	RVS24 = 75% (86/114)	3% *	[25]
			Essai phase 3 (Photon-2)	24 semaines + RBV 24 semaines	RVS12 (non cirrhotiques) = 88% (84/95) RVS12 (cirrhotiques) = 65% (11/17)	3% *	[26]
		Sofosbuvir + PegIFN+RBV	Etude pilote	12 semaines + PR 12 semaines	RVS12 = 89% (17/19)	9%	[27]
		Sofosbuvir-Ledipasvir	Essai phase 2 (Eradicate) Naïfs non cirrhotiques	12 semaines	RVS12 (sans antirétroviraux) = 100% (10/10) RVS4 (avec antirétroviraux) = 100% (22/22)	0%	[28]
		Siméprévir + PegIFN+RBV (naïfs ou rechuteurs)	Essai randomisé (C212)	12 semaines + PR 24 semaines (si RVR) ou 48 semaines (si pas de RVR)	RVS12 naïfs = 79% (42/53) RVS12 rechuteurs = 87% (13/15)	3,8% *	[29]
		MK-5172/MK-8742 +/- RBV	Essai phase 2 (C WORTHY) Naïfs non cirrhotiques	12 semaines	MK-5172/MK-8742 + RBV RVS4= 97% (28/29) MK-5172/MK-8742 RVS4=90% (26/29)	0% 0%	[30]
	En échec d'un traitement antérieur	Siméprévir (+PegIFN+RBV)	Essai randomisé	12 semaines + PR 48 semaines	RVS12 Répondeurs partiels = 70% (7/10) Répondeurs nuls = 57% (16/28)	3,8%*	[29]
	Cirrho-tiques	Siméprévir (+PegIFN+RBV)	Essai randomisé	12 semaines + PR 48 semaines	RVS12 F3-F4= 64% (14/22) RVS12 F4 uniquement = 57% (4/7)	3,8% *	[29]
		Sofosbuvir + RBV	Essai phase 3 (Photon-2)	24 semaines + RBV 24 semaines	RVS12 (non cirrhotiques) = 88% (84/95) RVS12 (cirrhotiques) = 65% (11/17)	3% *	[26]
2	Naïfs	Sofosbuvir + RBV	Essai phase 3 (Photon-1)	12 semaines + RBV 12 semaines	RVS24 = 88% (23/28)	3% *	[25]
			Essai phase 3 (Photon-2)	12 semaines + RBV 12 semaines	RVS12 (non cirrhotiques)= 89% (16/18) RVS12 (cirrhotiques)= 100% (1/1)	0%	[26]
	En échec d'un traitement antérieur	Sofosbuvir + RBV	Essai phase 3 (Photon-1)	24 semaines + RBV 24 semaines	RVS24 = 92% (22/24)	3% *	[25]
			Essai phase 3 (Photon-2)	24 semaines + RBV 24 semaines	RVS12 (non cirrhotiques)= 75% (3/4) RVS12 (cirrhotiques)= 100% (2/2)	3% *	[26]
3	Naïfs	Sofosbuvir + RBV	Essai phase 3 (Photon-1)	12 semaines + RBV 12 semaines	RVS24 = 67% (28/42)	3% *	[25]
			Essai phase 3 (Photon-2)	24 semaines + RBV 24 semaines	RVS12 (non cirrhotiques)= 91% (49/54) RVS12 (cirrhotiques)= 100% (3/3)	3% *	[26]
	En échec d'un traitement antérieur	Sofosbuvir + RBV	Essai phase 3 (Photon-1)	12 semaines + RBV 12 semaines	RVS24 = 88% (15/17)	3% *	[25]
			Essai phase 3 (Photon-2)	24 semaines + RBV 24 semaines	RVS12 (non cirrhotiques)= 92% (24/26) RVS12 (cirrhotiques)= 78% (18/23)	3% *	[26]
	4 Naïfs	Sofosbuvir + RBV	Essai phase 3 (Photon-2)	24 semaines + RBV 24 semaines	RVS12 (non cirrhotiques)= 83% (19/23) RVS12 (cirrhotiques)= 88% (7/8)	3% *	[26]
5, 6	Tous profils	-	-	-	-	-	

* tous patients confondus

Stratégies de traitement (figure 3)**Figure 3 : Indications et modalités du traitement de l'hépatite chronique C chez les PVVIH**

S = semaines ; DCV = daclatasvir ; PR = Interféron pégylé+ribavirine ; RBV = ribavirine ; SMV = simeprevir ; SOF = sofosbuvir

* association validée par un essai incluant des personnes co-infectées VIH-VHC

** 24 semaines à discuter pour cirrhotiques prétraités

- Pour les patients cirrhotiques, le nombre de patients traités dans les essais est souvent faible et doit inciter à traiter ces patients dans le cadre d'essais ou de cohortes observationnelles (HEPAVIH) lorsque cela est possible – le Peg-IFN ne doit pas être utilisé si thrombopénie < 100 000/mm³ ou albuminémie < 35 g/l.
- Dans tous les cas, la prise de décision thérapeutique en réunion de concertation pluridisciplinaire doit être la règle.

Les recommandations de traitement intègrent les molécules disponibles en 2014. Elles se fondent sur les données disponibles d'efficacité, de tolérance et d'interactions avec les antirétroviraux. Ainsi, pour un patient donné, le traitement anti-VHC sera choisi notamment en fonction des interactions éventuelles avec son traitement antirétroviral (tableaux 4a et 4b). En cas d'interactions attendues ou non étudiées, le traitement antirétroviral peut aussi être modifié en privilégiant des molécules antirétrovirales n'ayant pas d'interaction significative avec les traitements anti-VHC (comme la rilpivirine, le raltegravir et le 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. Le bocéprévir, et télaprévir et le faldaprévir n'ont pas ou plus de place dans le traitement de l'hépatite chronique C chez les personnes infectées par le VIH.

S'il est envisagé un retraitement par inhibiteur de protéase du VHC chez un patient en échec de traitement anti-VHC antérieur incluant un inhibiteur de protéase du VHC de première génération (boceprevir ou telaprevir), une recherche de mutations de résistance vis-à-vis de cette classe doit être effectuée avant traitement.

Pour les patients avec fibrose modérée (F2) pour lesquels un traitement anti-VHC est décidé, il est recommandé d'utiliser un schéma validé chez les patients co-infectés VIH-VHC, même si les données d'efficacité et de tolérance ne semblent pas différentes entre PVVIH et personnes mono-infectées VHC dans les essais avec antiviraux VHC directs.

Pour les patients cirrhotiques, les schémas thérapeutiques proposés portent sur un nombre limité de patients, et doivent inciter à traiter ces patients dans le cadre d'essais thérapeutiques ou de cohortes observationnelles (notamment la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH).

Surveillance au cours d'un traitement anti-VHC incluant Peg-IFN et ribavirine

La surveillance minimale au cours d'un traitement anti-VHC qui inclurait Peg-IFN et ribavirine est résumée dans le tableau 6 (hors suivi pharmacologique et virologique, cf infra).

Tableau 6 : Surveillance minimale au cours du traitement anti VHC incluant Peg-IFN et ribavirine

Surveillance	J0	S2	S4	S8 et tous les mois jusqu'à la fin du traitement	En plus à S12 et tous les 3 mois jusqu'à la fin du traitement	3 et 6 mois après la fin du traitement
Examen clinique	X		X	X		
NFS-Plaquettes	X	X	X	X		
ASAT, ALAT, γ GT, bilirubine libre	X		X	X		
TSH					X	
Créatininémie	X				X	
CD4 et charge virale VIH	X				X	
β -HCG plasmatiques	X				X	
Charge virale VHC	X	X			X	X
Dosage plasmatique des antiviraux VHC		(X*)				
Échographie et α FP en cas de cirrhose	X				X	

* si insuffisance rénale sévère, hémodialyse, effets indésirables, interactions médicamenteuses, suspicion d'inobservance thérapeutique

Suivi pharmacologique sous traitement anti-VHC

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

Le dosage des antiviraux VHC n'est actuellement pas systématiquement recommandé, en l'absence de valeurs cibles définies. Certaines situations doivent le faire envisager (insuffisance rénale sévère, hémodialyse, effets indésirables, interactions médicamenteuses, échec virologique, suspicion d'inobservance thérapeutique).

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. Le rythme de la surveillance virologique sont les mêmes que chez les personnes mono-infectées par le VHC [3]. La mesure de la charge virale doit être faite à la semaine 2 afin d'évaluer l'adhésion au traitement, à la semaine 4, à la fin du traitement, puis 12 et 24 semaines après la fin de celui-ci afin d'évaluer la réponse finale au traitement (réponse virologique soutenue) [3].

En cas d'échec sous ou après traitement incluant des antiviraux directs, la recherche de mutations de résistance du VHC doit être envisagée lors de la survenue de cet échec. La charge virale VIH doit être aussi mesurée régulièrement (de façon rapprochée en cas de risque d'interaction médicamenteuse).

Durée du traitement VHC chez les PVVIH

La durée du traitement est conditionnée par le choix du schéma thérapeutique. Elle découle des données validées lors des essais dont les résultats sont disponibles (cf figure 3).

Gestion des effets indésirables

Gestion de l'anémie sous ribavirine

Sous **bithérapie** anti-VHC, l'anémie < 10 g/dl doit être traitée d'abord par l'administration d'érythropoïétine (Neorecormon® 30.000 UI/sem) selon l'algorithme proposé par l'AFSSAPS en 2007 dans le cadre d'un protocole thérapeutique temporaire (PTT) (annexe 2). Le dosage de la ribavirinémie est indiqué après S4 afin de rechercher un éventuel surdosage pouvant autoriser une réduction de la posologie de ribavirine, en plus de l'administration d'érythropoïétine.

Sous traitement anti-VHC associant antiviraux directs et bithérapie Peg-IFN+ribavirine, une anémie avec Hb < 10 g/dl ou une diminution de plus de 2 g/dL en 15 jours doit faire envisager en première intention à une réduction de dose de ribavirine de 200 à 400 mg/j, même si la charge virale n'est pas strictement indétectable. Les diminutions ultérieures sont réalisées par palier de 200 mg. Il n'est pas recommandé de diminuer la dose initiale de plus de 50%. L'érythropoïétine peut être utilisée dans une deuxième étape selon les règles du PTT (annexe 2).

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

Effets indésirables et cirrhose

La tolérance des traitements anti-VHC incluant la bithérapie Peg-IFN+ribavirine, est moins bonne chez les patients cirrhotiques mono-infectés VHC, et le risque de décompensation hépatique, d'infection ou de décès est supérieur à 40% chez les patients ayant, avant traitement, des plaquettes $< 100.000/mm^3$ et une albuminémie $< 35g/L$. Par extension, un traitement incluant du Peg-IFN est fortement déconseillé chez ces patients. Il est contre-indiqué en présence d'une cirrhose décompensée avec insuffisance hépatique (ascite, TP $< 50\%$, hyperbilirubinémie conjuguée $> 50 \mu mol/L$, hypoalbuminémie), d'hypertension portale symptomatique (hémorragie digestive), ou de carcinome hépatocellulaire, le traitement par interféron est contre-indiqué.

Suivi des patients non traités

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

Situations particulières

Co-infection VIH-VHC et grossesse

Cf. chapitre « Désir d'enfant et grossesse »

Co-infection VIH-VHC et usagers de drogues

L'épidémiologie des hépatites B et C dans le monde des usagers de drogues a été l'objet d'une récente revue de la littérature [31]. En France l'étude COQUELICOT, menée par l'InVS depuis 2002 puis reconduite en 2010, a permis de confirmer l'impact important de la politique de réduction des risques sur la transmission du VIH en particulier chez les moins de trente ans, et un impact plus faible sur la transmission du VHC, avec une prévalence globale élevée d'anticorps anti-VHC (73%). La prise en charge de l'hépatite C et son dépistage devrait tenir compte désormais de certains points nouveaux :

- la possibilité à court terme d'accès aux tests rapides, pour effectuer des programmes de dépistage hors les murs de l'hôpital (TROD VHC, TROD AgHBs...) pourra permettre d'aborder la question de l'épidémie par le VHC cachée; ces tests rapides sont en cours d'expertise par la HAS.
- l'efficacité des deux principaux outils de réduction des risques (RDR) que sont les traitements de substitution aux opiacés (TSO) (comme récemment démontré pour le VIH [32]) et les programmes d'échanges de seringues (PES). Une récente analyse groupée de 6 études réalisées au Royaume Uni illustre cette efficacité préventive : sur 2 986 injecteurs actifs, dont 1457 avaient un test VHC négatif à l'inclusion, l'odds ratio est de 0,41 [IC 95 : 0,21-0,82] pour le TSO, celui associé au PES est de 0,48 [IC 95 : 0,25-0,93] et celui des deux outils de RDR cumulés de 0,21 [IC 95 : 0,08-0,52] [33].

- l'importance du mésusage des TSO et en particulier de l'injection de buprénorphine (pouvant atteindre 74% dans les populations précarisées) et d'autres substances psycho-actives, qui favorise la circulation du VHC et de façon plus marginale du VIH ;
- l'apparition ces dernières années d'une part de nouveaux produits de synthèse aisément disponibles sur internet et regroupées sous le terme de Research Chemical (RC) (cathinones comme la mephedrone ou le 4-MEC ; phénéthylamines comme le MDMA) et d'autre part de nouvelles pratiques d'injections, en contexte sexuel à haut risque appelés « SLAM » principalement rapportées chez les HSH. L'usage et la dépendance rapide induite par ces nouvelles drogues sont assez largement sous évaluées; elles ne suscitent pas obligatoirement une demande de soins mais requièrent une vigilance et une attention particulière de la part des soignants.

En 2014, les usagers de drogues ou anciens usagers demeurent encore insuffisamment pris en charge et insuffisamment traités pour leur hépatite C, ce qui constitue une réelle perte de chance pour ces patients. Les messages clés d'une prise en charge efficiente peuvent ainsi être résumés :

- Concilier le traitement au cas par cas et les actions de santé publique. Le traitement de l'hépatite C d'une PVVIH peut être une façon de diminuer la circulation du virus avec une application déjà modélisée du TasP au VHC [34] ;
- Envisager des stratégies innovantes : favoriser l'usage des TROD salivaires, initier le traitement sans PBH avec évaluation de la fibrose par l'utilisation de Fibroscan® dans les centres spécialisés (CSAPA, CAARUD). A noter sur ce point l'expérience du centre GAIA (Paris) ou l'utilisation du Fibroscan® en première ligne auprès d'une population d'usagers de drogues précaires a permis le dépistage de 29% de fibrose hépatique modérée à sévère. Cette appropriation de l'outil doit amener à la mise en place de réseaux de soins spécifiques autour des hépatites : CDAG, consultations spécialisées d'hépatologie, laboratoires avec possibilités de prélèvement artériel, consultation d'observance adaptée, monitoring pharmacologique en raison des interactions possible entre méthadone et traitement du VHC, etc...
- Ne pas justifier un attentisme de principe par des incertitudes qui caractériseraient l'hépatite C de l'usager de drogue. Il ne doit pas y avoir d'a priori de mauvaise observance et les résultats en termes de RVS sont proches de ceux obtenus dans d'autres populations, comme en atteste une récente méta-analyse de 36 études regroupant 2866 patients avec un traitement du VHC mené à son terme dans 83,2% des cas (IC95%: 77,1%; 88,9%). Après ajustement sur la co-infection VIH-VHC, le sexe et les TSO, la réponse globale était de 55.5% (IC95%: 50.6%; 60.3%) avec la bithérapie Peg-IFN et ribavirine [35].
- L'instauration d'un traitement de l'hépatite C n'est généralement pas une urgence. Aussi est-il toujours possible de prendre le temps d'établir un bilan psychiatrique et d'addiction (Recommandations AFSSAPS, Mars 2008), de stabiliser l'état psychiatrique avant la mise en route du traitement, d'informer le patient et son entourage des risques liés au traitement, d'installer un suivi pluridisciplinaire avec le psychiatre, l'addictologue, etc, si possible dans un centre spécialisé.

Co-infection VIH-VHC et atteinte rénale

Une atteinte rénale, au cours de l'infection par le VHC, est le plus souvent liée à une néphropathie glomérulaire membrano-proliférative de type I (GNMP), dans le cadre d'une vascularite cryoglobulinémique mixte. Des données récentes [36] suggèrent que, plus rarement, l'infection par le VHC peut induire une protéinurie non liée à une GNMP.

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

Devant une GNMP liée au VHC, la stratégie thérapeutique peut reposer sur un traitement anti-VHC qui peut amener une réponse virologique soutenue et une amélioration des paramètres rénaux. L'association à un traitement immunosuppresseur est toutefois souvent nécessaire, notamment le Rituximab. Chez les patients VHC dialysés, non candidats à une transplantation rénale, l'indication d'un traitement anti-VHC est limitée aux patients avec une fibrose significative, c'est-à-dire supérieure ou égale à 2 en score METAVIR. Les recommandations proposent d'utiliser de l'Interféron-alpha standard en monothérapie, mais l'utilisation d'Interféron-alpha pégylé est possible, associé à de petites doses de Ribavirine (200 mg/j ou 200 mg x3/semaine après les séances de dialyse). **Un avis spécialisé est cependant souhaitable pour utiliser les nouveaux antiviraux directs dans cette indication.** En cas de fibrose avancée ou de cirrhose, une double transplantation foie et rein doit alors

se discuter, la transplantation rénale isolée étant contre-indiquée du fait d'un risque de mortalité élevée.

Perspectives thérapeutiques et gestion de l'attente

Parmi les agents antiviraux directs, plusieurs sont en cours d'évaluation (phases 2 ou 3) chez les PVVIH. Toutes les données suggèrent une progression rapide des traitements, d'une part vers des combinaisons d'antiviraux directs associés ou non à la ribavirine mais sans interféron, avec une bonne tolérance, et, d'autre part, dans certaines situations plus rares, vers des quadrithérapies, plus complexes, où l'interféron pégylé peut encore être nécessaire, mais avec des durées plus courtes de traitement.

La décision de traitement avec les moyens actuellement disponibles ou d'attente de nouvelles solutions thérapeutiques (selon l'algorithme de la Figure 3) se fait notamment sur les souhaits du patient, l'évaluation du potentiel évolutif de l'atteinte hépatique ou extra-hépatique en l'absence de traitement, la probabilité d'obtenir une RVS et le risque de transmission du VHC.

Les traitements reçus par les patients et leurs effets doivent être répertoriés dans les bases de données des services et dans les cohortes existantes (cohorte HEPAVIH). L'évolution de la fibrose et la présence de comorbidités doivent être régulièrement réévaluées. L'inclusion des patients dans des essais thérapeutiques doit être préparée, en modifiant éventuellement les traitements antiviraux. L'accès aux autorisations temporaires d'utilisation (ATU) doit également être favorisé.

L'hépatite C aiguë

Données épidémiologiques récentes

Une augmentation de l'incidence des hépatites aiguës C a été observée au cours de ces dernières années en France, notamment chez les homosexuels masculins infectés par le VIH (48/10 000 en 2006 et de 36/10 000 en 2007 [4]). 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 récréatif de drogues dans 62% des cas [4]. De petites épidémies peuvent être observées, associées à des réseaux communautaires et des *clusters* phylogéniques spécifiques du VHC. En France, les cas d'hépatite C aiguë étaient, dans l'étude HEPAIG (2006-2007) majoritairement de génotype 4 (55%) [4], contrairement à ce qui est observé chez les patients avec une hépatite C chronique où ce génotype est minoritaire.

Critères diagnostiques et circonstances de découverte

La CV VHC peut se positiver dès la première semaine après la contamination, alors que la positivité des anticorps est classiquement retardée, notamment chez les patients infectés par le VIH. Le délai médian de positivité de la sérologie est de 6 semaines, avec deux tiers des patients infectés ayant des anticorps anti-VHC positifs à 3 mois et 5% qui restent avec des anticorps négatifs anti-VHC à 1 an [37].

Le diagnostic d'hépatite C aiguë est porté en pratique en présence de l'un des deux critères majeurs habituels [38] ou à défaut en présence d'un critère alternatif (Cf. tableau 7).

Tableau 7 : Diagnostic d'hépatite C aiguë chez le patient infecté par le VIH (d'après [38])

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

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

Lors de l'étude HEPAIG, 74% des diagnostics étaient portés devant la présence d'un critère majeur et 26% en présence d'un critère alternatif [4]. 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 [4].

Histoire naturelle

Les chances de guérison spontanée de l'hépatite C aiguë sont faibles chez le patient co-infecté par le VIH, estimées à 15% *versus* 25% en l'absence de VIH [39, 40]. La décroissance de la charge virale, voire sa négativation transitoire, ne doivent pas faire porter le diagnostic de guérison virologique en l'absence d'un contrôle négatif de la virémie à distance (au moins 3 mois après la dernière charge virale VHC négative). Le principal facteur associé à la probabilité de guérison spontanée est le polymorphisme CC de l'IL28B, particulièrement en cas d'infection par un génotype 1 ou 4 [41]. D'autres facteurs ont été inconstamment retrouvés : âge jeune, genre féminin, contamination sexuelle, origine non-africaine, co-infection VHB, pic élevé des ALAT, taux élevé de CD4 [40].

Traitement de l'hépatite C aiguë

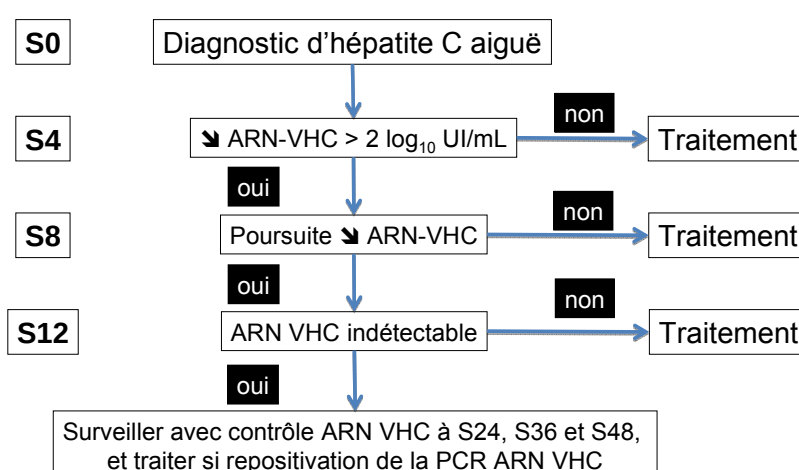
Chez qui et quand débiter le traitement ?

L'indication d'un traitement anti-VHC est généralement posée chez toute PVVIH ayant une hépatite aiguë C, en l'absence de contre-indication, étant donné les faibles chances de guérison spontanée, les taux élevés de réponse au traitement et dans certains cas la moindre probabilité de réponse au traitement et/ou la plus grande complexité du traitement en cas d'hépatite chronique.

Cependant, lorsque la date de contamination est connue et récente (≤ 3 mois) et/ou en cas de polymorphisme de l'IL28B favorable (rs12979860 C/C), il est proposé d'attendre 4 semaines lorsque le diagnostic d'hépatite C aiguë est porté avant de débiter le traitement anti-VHC, afin de voir si une clairance virale spontanée peut être espérée. Il ne sera pas débuté de traitement anti-VHC si la CV VHC chute d'au moins 2 $\log_{10}$ UI/mL après 4 semaines, si elle continue à diminuer à 8 semaines pour devenir indétectable à 12 semaines. Des contrôles de la négativité de la charge virale VHC à 24, 36 et 48 semaines devront être réalisés afin de s'assurer de l'absence de re-positivation tardive.

Dans tous les autres cas, un traitement anti-VHC sera débuté (figure 4).

Figure 4 : Algorithme de traitement de l'hépatite C aiguë pour les patients dont la période de contamination est récente (d'après [42])



Cette phase d'observation permet également de prévoir le bilan pré thérapeutique, l'adaptation du traitement antirétroviral si besoin, l'éducation thérapeutique et la mise en place de mesures d'accompagnement et de soutien, tout comme pour l'hépatite chronique. Elle est rendue possible par les résultats de certaines études qui montrent qu'un traitement débuté plus tardivement à la 24 voire 48 semaines permet d'obtenir un taux de RVS qui reste élevé [43].

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

Quel traitement et quelle durée de traitement ?

Le traitement le plus évalué et ayant permis d'obtenir les taux de RVS les plus élevés est la bithérapie Interféron pégylé et ribavirine, avec un taux de réponse virologique soutenue (RVS) variant entre 50 et 90% dans les études incluant au moins 20 patients. Dans les deux études françaises publiées, les taux de RVS étaient respectivement de 65 et 82% [39, 44]. Parmi les facteurs prédictifs de RVS, la réponse virologique rapide (RVR) à 4 semaines était le facteur le plus fréquemment retrouvé. Les autres facteurs comme l'observance, la réponse virologique précoce (RVP) à 12 semaines, la prolongation du traitement au-delà de 24 semaines ou un génotype non-1 étaient inconstamment retrouvés. Le polymorphisme de l'IL28B semble également prédictif de la réponse au traitement de l'hépatite C aiguë [45]. Une étude observationnelle [46] conduite chez 20 patients a montré qu'une trithérapie avec le télaprévir permettait, chez les patients avec un virus de génotype 1, d'obtenir un taux de guérison de 82%, qui est donc comparable aux taux obtenus sous bithérapie dans des études les plus récentes, mais avec une durée de traitement plus courte (12 semaines). Il n'y a cependant pas actuellement suffisamment de données pour établir la balance bénéfice d'une trithérapie anti-VHC instaurée d'emblée dans le traitement des hépatites C aiguës de génotype 1.

Dans l'attente de nouvelles stratégies, la bithérapie interféron pégylé-ribavirine reste donc le traitement de référence. Il est recommandé d'adapter le traitement en fonction de la RVR [38]. Chez les patients ayant une RVR, la durée totale de la bithérapie est de 24 semaines. Chez les patients n'ayant pas RVR, un traitement de 48 semaines est proposé et stoppé à S12 si la charge virale VHC ne baisse pas de plus de 2 log₁₀ UI/ml à cette échéance [43]. **Chez les patients n'ayant pas de RVR, l'adjonction d'antiviraux directs ayant une activité démontrée sur le génotype VHC en cause peut être proposée, après concertation pluridisciplinaire, et devra se faire dans le cadre d'observatoires.**

Comment définir l'éradication virale C ?

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

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

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

Suivi après éradication virale C

Le suivi des PVVIH ayant éradiqué leur VHC doit se poursuivre, du fait du risque de recontamination, de la persistance du risque de développement de CHC chez les patients atteints de cirrhose et de la multiplicité des causes possibles surajoutées d'atteinte hépatique chez les PVVIH (toxicité mitochondriale, stéatose et stéato-hépatite, veinopathie portale oblitérante liée au VIH notamment).

Des messages de prévention pour éviter les recontaminations par le VHC, notamment chez les usagers de drogues et les homosexuels masculins doivent être régulièrement délivrés. Il faut également vacciner les personnes non immunisées contre l'hépatite A et l'hépatite B, avec des schémas renforcés.

Dépistage prévention et réduction des risques d'infection à VHC

Cf. chapitres « Prévention » et « Dépistage »

Co-infection VIH-VHB

Épidémiologie

Du fait de modes de transmission communs au VIH et au virus de l'hépatite B (VHB), le pourcentage de personnes infectées par le VIH ayant été en contact avec le VHB (anticorps anti-HBc positif) était élevé (37,6%), alors que la prévalence d'une infection VHB active (Ag HBs+ ou ADN VHB+) était de 7% en France en 2004 [47].

L'incidence annuelle de l'hépatite B chez les personnes infectées par le VIH est mal connue, probablement d'environ 1% en France [48], comme aux Etats-Unis [49]. Ces « nouvelles » antigénémies HBs positives correspondent soit à des contaminations récentes, y compris chez des patients vaccinés contre le VHB ayant perdu leur immunité, soit à des réactivations du VHB, en cas de détérioration immunitaire ou d'arrêt brutal d'un traitement antirétroviral actif sur le VHB (lamivudine, emtricitabine, ténofovir), aussi bien chez des patients avec anticorps anti-HBc isolés, que chez ceux avec cicatrice sérologique (anticorps anti-HBc et/ou anticorps anti-HBs positifs).

Les patients porteurs du VIH sont plus fréquemment infectés par un VHB sauvage (AgHBe positif) que les patients mono-infectés par le VHB (46,4% vs 32,8%) [50]. 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 [50, 51], suivi du génotype D et du génotype E ; ce dernier, d'origine Africaine, témoigne des flux migratoires Sud-Nord [51]. La présence de mutations spontanées du gène S du VHB, prédisposant à des échecs de dépistage et de vaccination [52], 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 [53].

La co-infection par le virus Delta est retrouvée chez 12% des patients co-infectés VIH-VHB en France [50]. La co-infection par le VHC est retrouvée chez 15% d'entre eux (soit 1,6% de l'ensemble des patients infectés par le VIH), tandis qu'une quadri-infection VIH-VHB-VHC-VHD est retrouvée chez 3% des patients VIH-VHB environ [51]. Ces multi-infections aggravent de façon considérable le pronostic hépatique [54]. Du fait des interférences virales fréquentes chez ces patients, il peut être difficile de savoir avec certitude quels virus répliquent de façon chronique [54].

Histoire naturelle

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

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

L'une des causes récemment avancées est la capacité propre du VIH, en synergie avec le VHB, à inhiber la fonction de récepteurs toll-like, entraînant l'activation de cytokines et de facteurs de transcription pro-inflammatoires qui seraient responsables de l'accélération de la fibrogenèse [57]. L'âge, une réplication virale B importante, un taux de lymphocytes CD4 bas, la persistance de l'Ag HBe et l'absence de traitement antirétroviral incluant une molécule efficace sur le VHB, sont des facteurs de mauvais pronostic de l'évolution de l'infection à VHB [55]. D'autres facteurs comme les co-infections par le VHC et le virus Delta, la consommation d'alcool, la présence de stéatose non alcoolique, la diversité génétique du VHB (en particulier le génotype G) sont aussi des facteurs indépendants d'aggravation de la fibrose. En revanche, la morbi-mortalité diminue chez les patients traités par antirétroviraux, par rapport aux patients non traités [55, 58] comme en témoigne la baisse de la prévalence des cirrhoses décompensées sous multithérapies antirétrovirales incluant du ténofovir [59].

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 patients co-infectés VIH-VHB que chez les patients mono-infectés par le VIH [60].

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 [61]. Leur origine peut être secondaire à une cause habituelle d'hépatite aiguë d'une part, ou directement au VHB d'autre part. Deux causes plus spécifiques au VHB sont à retenir : l'apparition de mutants résistants aux analogues nucléo(s/t)idiques anti-VHB et la réactivation

VHB qui peut survenir spontanément, souvent de façon associée à l'aggravation du déficit immunitaire ou à l'arrêt de molécules actives contre le VHB dans le cadre du traitement anti-VIH.

Diagnostic et bilan de l'hépatite chronique B

Beaucoup de progrès ont été fait dans l'évaluation virologique, sérologique et clinique des patients co-infectés VIH-VHB, comme le montrent les deux enquêtes de pratiques effectuées en 2005 et 2008 en France [50, 62]. Il reste cependant des lacunes qu'il est nécessaire de combler : en 2008, seulement 54% des patients ont bénéficié d'un bilan sérologique et virologique VHB complet avant l'introduction des antirétroviraux et 65% ont eu aucune évaluation du degré de fibrose (dont un tiers par biopsie hépatique), tandis que 19% des patients n'ont pas bénéficié de dépistage de l'hépatite Delta.

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

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

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

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

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 préC. Le séquençage du gène pol à la recherche de mutations de résistance aux analogues nucléosidiques peut se discuter en cas de contrôle virologique non satisfaisant.

Le dosage des plaquettes, du taux de prothrombine, de l'albuminémie, l'échographie abdominale et le dosage d'alpha-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 originaire d'Asie ou d'Afrique sub-saharienne), en cas d'antécédent familial de carcinome hépatocellulaire, ou en cas de cirrhose constituée [63]. Le dosage d'alpha-foetoprotéine peut être associé à l'échographie pour le dépistage, mais au seuil de 20 ng/ml sa spécificité est faible. Le contrôle virologique soutenu de la répllication VHB ou la séroconversion HBe diminuent mais n'éliminent pas le risque de carcinome hépatocellulaire [63].

L'évaluation de l'atteinte hépatique (qui a pour but la détermination du degré d'activité nécrotico-inflammatoire et de fibrose) repose aussi sur l'étude histologique du foie par la PBH ou les tests non invasifs, de plus en plus utilisés (mais non remboursés) [50]: marqueurs sériques de fibrose (Fibrotest®, Fibromètre®, Hepascore® et score de Zeng) [64] 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 (tableau 8).

Tableau 8: Tests non invasifs chez les patients co-infectés VIH-VHB : valeurs seuils et valeurs prédictives positives et négatives (d'après [18, 64, 65])

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

Traitement de l'hépatite B chronique

Objectifs du traitement

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

Indications thérapeutiques

Le traitement antirétroviral doit être instauré dès que possible chez tous les PVVIH co-infectés par le VHB, indépendamment du taux de CD4. 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, l'interféron n'est que très rarement indiqué car le traitement antirétroviral est le plus souvent débuté précocement et permet de contrôler la réplication du VHB grâce à l'utilisation de molécules à activité duale anti-VIH et anti-VHB. Il peut cependant être une option chez les patients ayant un AgHBe+, une réplication virale faible, un taux élevé d'ALAT et un VHB de génotype A, qui sont des facteurs prédictifs d'une meilleure réponse chez les patients mono-infectés par le VHB. La durée du traitement est de 48 semaines. A ce jour, il n'a pas été montré d'intérêt à combiner le Peg-IFN à un analogue nucléosidique [66].

Lamivudine et emtricitabine (analogues nucléosidiques)

Ce sont deux molécules largement utilisées dans l'infection par le VIH et qui sont aussi actives sur le VHB. La lamivudine a pour avantages sa simplicité d'utilisation et sa faible toxicité. Son principal inconvénient est d'induire en monothérapie des mutations de résistance sur le gène de la polymérase du VHB (en particulier sur le motif YMDD), de l'ordre de 15 à 25% par an et 70 à 80% à 4 ans. Son

usage en monothérapie anti-VHB doit donc être évité chez les patients co-infectés VIH-VHB. L'arrêt brutal de la lamivudine sans relais par un autre traitement comporte un risque élevé de réactivation VIH, associée à un rebond clinique et biologique de l'hépatite B, parfois grave. L'emtricitabine (Emtriva®) (200 mg/j) est l'analogue fluoré de la lamivudine dont elle partage les avantages, les inconvénients et les règles d'utilisation. La résistance à l'emtricitabine est croisée avec celle de la lamivudine.

L'entécavir (analogue nucléosidique)

L'entécavir a montré chez les patients mono-infectés par le VHB une efficacité supérieure à celle de la lamivudine. Très bien toléré, la barrière génétique est élevée chez les patients naïfs de lamivudine (1% de résistance à 4 ans). En revanche, du fait de la résistance croisée avec la lamivudine, ce taux monte à 50% à 5 ans chez les patients déjà exposés à cette molécule. En raison de l'activité anti-VIH *in vitro* de l'entécavir [67] et de l'émergence de la mutation de résistance M184V sur le VIH en cas de monothérapie par entécavir [68], cette molécule ne doit pas être utilisée seule chez les patients co-infectés VIH-VHB. Son utilisation peut être discutée chez les patients intolérants au ténofovir dans le cadre d'une réflexion pluridisciplinaire, associé à une multithérapie anti-VIH efficace.

Le ténofovir (analogue nucléotidique)

L'efficacité du ténofovir dans le traitement de l'hépatite B chronique a été montrée chez les patients mono-infectés par le VHB et chez les co-infectés VIH-VHB, et ceci quel que soit le profil sérologique et même en cas de résistance à la lamivudine. Chez les patients co-infectés VIH-VHB, le ténofovir est le plus souvent utilisé en association avec la lamivudine ou l'emtricitabine [50, 69]. A ce jour, aucune mutation associée à une résistance du VHB au ténofovir n'a été décrite. Chez les patients co-infectés VIH-VHB ayant une indication à un traitement antirétroviral, le ténofovir doit être le choix préférentiel pour traiter le VHB. Après 5 ans de traitement, la réplication du VHB est en effet contrôlée chez 95 à 99% des patients [59, 70], tandis qu'une séroconversion HBe est obtenue chez 50% et 57% des patients AgHBe+ traités par ténofovir et par ténofovir + emtricitabine respectivement. Dans la même étude, une négativation de l'Ag HBs est observée chez 25 et 29% des patients AgHBe+ et traités par ténofovir et par ténofovir + emtricitabine (27 et 36% des patients des patients AgHBe-). Enfin, la suppression virale prolongée s'accompagne d'une amélioration histologique [54], même en cas de cirrhose [71].

L'adéfovir (analogue nucléotidique)

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

Telbivudine (analogue nucléosidique)

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

Stratégies thérapeutiques

Pour le traitement de l'hépatite B, le ténofovir est l'agent qui doit être préféré. Il doit être prescrit si possible en association avec la lamivudine ou l'emtricitabine, même la preuve d'une supériorité virologique 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 (du fait d'une résistance du VIH à des molécules). En effet, du fait des résistances croisées du VHB (tableau 9), 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* [67]. Il serait donc susceptible de sélectionner des mutations de résistance VIH (M184V) [68] s'il était utilisé en monothérapie [2].

Dans les très rares circonstances où il n'y pas d'indication à un traitement antirétroviral, les molécules sans activité antirétrovirale (interféron pégylé, adéfovir et telbivudine) peuvent être utilisées, après avis spécialisé. Du fait de la faible barrière génétique de l'adéfovir et de la telbivudine, si l'ADN-VHB est encore détectable après 12 mois de traitement, l'introduction d'un traitement antirétroviral doit être envisagée. L'adjonction d'interféron pégylé pendant 48 semaines à une bithérapie par ténofovir-emtricitabine chez des PVVIH AgHBe-positif s'est révélée sans effet [72].

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 et 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 + [73, 74].

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 qui montrent un intérêt clinique à long terme de cette stratégie, la décision d'utiliser une bithérapie par ténofovir et entécavir doit être prise en concertation pluridisciplinaire et sa poursuite discutée selon les résultats virologiques à 6 mois.

Devant l'augmentation confirmée de plus d'un $\log_{10}$ de la charge virale VHB, 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 9). Le séquençage de ce gène peut également servir à la détermination du génotype, marqueur prédictif de réponse à l'interféron.

Tableau 9 : 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	
Lamivudine						
rtM204V +/- rtL180M rtM204I +/- rtL180M (avec ou sans mutations compensatoires)	R	R	I	S	S	Ajout de ténofovir (ou adéfovir)
Telbivudine						
rtM204I	R	R	I	S	S	Ajout de ténofovir (ou adéfovir)
Entécavir						
rtL180M +/- rtM204V + au moins une mutation en rtT184; rtS202 ou rtM250	R	R	R	S	S	Ajout de ténofovir (ou adéfovir)
Adéfovir						
rtA181V/T	S/I	S/I	S	R	S*	ténofovir + lamivudine (ou FTC) (considérer également entécavir)
rtN236T	S	S	S	R	S*	ténofovir + lamivudine (ou FTC) ou 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 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 (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 (Tableau 10).

Tableau 10 : Proposition d'adaptation de la posologie et du rythme d'administration des analogues nucléosi(t)idiques en fonction de la clairance de la créatinine.

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

*Après dialyse

** solution buvable

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

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 patients co-infectés VIH-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 [50].

Co-infection VIH-VHB-VHDelta

L'hépatite Delta est une des causes d'hépatite chronique les plus agressives chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB. De par son caractère défectif, le virus Delta a besoin du VHB pour se répliquer : l'infection aiguë fait donc suite à l'acquisition simultanée du VHB et du VHD (co-infection VHB-VHD), ou à l'acquisition du VHD lors du portage chronique du VHB (surinfection Delta). Dans le premier cas, la clairance spontanée du VHD est très fréquente (le plus souvent après une hépatite très cytolytique qui peut être fulminante), tandis que l'évolution vers la chronicité intervient dans la grosse majorité des cas lors des épisodes de surinfection [75, 76].

La co-infection par le VHD est observée chez 12% des patients co-infectés VIH-VHB en France [50]. 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 [51].

Chez les patients infectés par le VIH, l'évolution de la co-infection VIH-VHB-VHD est beaucoup plus péjorative que la co-infection VIH-VHB [77, 78] 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 [78]. Cependant le risque d'hépatotoxicité médicamenteuse est significativement augmenté au cours des infections VIH-VHB-VHD.

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

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

L'évolution spontanée de l'hépatite Delta chez 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 [54], 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 est débuté d'emblée chez les patients VIH-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- VHD détectable et d'une fibrose significative (F≥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-VHD indétectable, atteint dans 30% des cas [79]. 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 delta, des ALAT, et une amélioration pronostique [80].

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 thérapeutique et accompagnement du patient

Éducation thérapeutique et observance du traitement anti-VHC

La loi Hôpital Patients Santé Territoires (HPST) du 21 juillet 2009 a inscrit l'éducation thérapeutique dans le code de la Santé Publique. Les buts de l'éducation thérapeutique dans le traitement du VHC chez les personnes co-infectées sont multiples pour permettre au patient d'acquérir des compétences d'adaptation (adhésion au traitement, technique d'injection si besoin, autonomie du patient à prendre des décisions pour sa sécurité) et des compétences d'auto soins (respect des prises horaires, gestion de son parcours de soins et des effets indésirables). L'ETP doit aider le patient à préserver une qualité de vie adaptée à sa vie familiale, sociale et professionnelle.

L'observance au traitement du VHC est dynamique, elle est difficilement prédictible avant l'initiation du traitement et dépend surtout des effets indésirables, voire de la durée du traitement (12-24 semaines). Il ne doit pas y avoir d'*a priori* sur des problèmes d'observance chez les usagers de drogue, ou selon la race, l'âge, le genre, les conditions sociales, la consommation d'alcool. En revanche, il faut prendre en compte la perception et la tolérance antérieures des traitements. Après un diagnostic éducatif, les objectifs thérapeutiques réalisables doivent être définis avec le patient en fonction de ses aptitudes et de ses possibilités. L'impact de l'observance est particulièrement important pendant toute la durée du traitement, comme cela a été montré pour la bithérapie Peg-IFN et ribavirine associée ou non à un IP du VHC ainsi probablement qu'avec les antiviraux directs. Cela justifie des mesures de charges virales précoces (S2-S4) ainsi que le contrôle régulier des paramètres biologiques. Les interventions d'éducation thérapeutique sont efficaces pour améliorer l'observance du traitement VHC ainsi que le traitement VIH, le but étant de rendre le patient le plus autonome possible. Les acquis dans l'éducation thérapeutique du VIH doivent être élargis et adaptés aux besoins des différentes populations (migrants, HSH, usagers de drogues...) [81, 82].

Si le service hospitalier n'a pas de programme d'éducation thérapeutique, de nombreuses associations ont des membres formés à l'ETP (patients experts) qui peuvent dans certains domaines (psycho-social, observance), suppléer au manque d'ETP auprès des patients qui leur sont envoyés.

L'accompagnement associatif

Les coordonnées d'associations de patients et des lignes téléphoniques d'aide seront fournies à tous les patients (Annexe 3). Les associations peuvent jouer un rôle important dans l'écoute du vécu du patient et de son entourage, dans l'information sur la maladie et les traitements, dans la préparation à la thérapie et dans le soutien au cours du traitement, ainsi qu'après. L'accompagnement associatif, sous forme d'entretiens individuels, ou par téléphone ou de groupes de paroles ne remplace pas l'éducation thérapeutique mais lui est complémentaire. Les groupes d'auto-soutien, ou l'éducation par les pairs, permettent de partager les expériences, les solutions pour gérer les effets indésirables, le retraitement en cas d'échec, et contribuent à une bonne observance et à ne pas arrêter les thérapies.

Cirrhose

Importance épidémiologique et clinique

La cirrhose constitue la complication majeure des hépatites chroniques B et C et représente un tournant critique dans l'évolution de ces maladies. L'histoire naturelle de la fibrose chez les patients co-infectés par le VIH et les virus des hépatites se distingue de celle des patients mono-infectés par une progression plus rapide vers la cirrhose et par des conséquences plus graves [83]. 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 [6].

Les conséquences en termes de morbidité et de mortalité sont importantes. Le taux de mortalité chez les patients infectés par le VIH avec cirrhose compensée est de 5,8% par an depuis l'ère des antirétroviraux, plus élevé que chez les patients VIH non cirrhotiques ou chez les patients cirrhotiques non VIH [58]. 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 [84]. 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 [11]. Il est donc indispensable de faire un diagnostic précoce de la cirrhose, de mettre en place un suivi systématique et spécialisé par un hépatologue et de proposer une stratégie thérapeutique dont fait partie la transplantation hépatique pour les formes les plus sévères.

Diagnostic

Le diagnostic de cirrhose était habituellement fait par biopsie du foie, mais cette technique a progressivement été remplacée le plus souvent par une évaluation non invasive de la fibrose. Le Fibroscan® permet d'obtenir de bonnes valeurs prédictives positive (proches de 90 et 80%) et négative (proches de 100%) de cirrhose aux seuils de 14,5 kPa pour la co-infection VIH-VHC et de 9,4 kPa pour la co-infection VIH-VHB (cf tableaux 2 et 8). D'autres critères cliniques et biologiques peuvent aider au diagnostic : thrombopénie d'hypertension portale, signes d'insuffisance hépatocellulaire, décompensation clinique de la maladie, foie dysmorphique à l'échographie avec hypertrophie du segment I, inversion du flux dans la veine porte à l'écho-doppler. En cas de discordance entre le résultat de Fibroscan® et la présentation clinique et/ou biologique, un test biologique sera réalisé, ou une PBH en cas de discordance persistante ou de comorbidité associée ou suspectée.

Suivi - dépistage des complications

Un suivi systématique doit être mis en place en collaboration avec les équipes d'hépatologie. Une fibroscopie oeso-gastroduodénale est indispensable dès le diagnostic posé, afin d'identifier la présence éventuelle de varices œsophagiennes pouvant nécessiter une prophylaxie par bêtabloquants. Une attention toute particulière doit être portée sur le dépistage du carcinome hépatocellulaire (CHC). Le risque de CHC existe chez tout patient cirrhotique, et persiste même longtemps après éradication du VHC chez les personnes cirrhotiques (même s'il est moins important qu'en l'absence d'éradication virale C) [85].

Il est recommandé de réaliser une échographie hépatique, au mieux tous les 3 à 6 mois, faite par un radiologue ou un hépatologue formé dans le dépistage de cette maladie. Cette stratégie permet de dépister les CHC curables, c'est à dire si possible, uniques et de taille inférieure à 5 cm de diamètre [86]. Un dosage de l'alpha-fœto-proteine 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 [63].

Transplantation hépatique

Qui et quand ?

L'évaluation de la gravité de la maladie doit être faite en utilisant le score MELD (INR+ créatinine+ bilirubine ; www.mdcalc.com, annexe 4). 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 [87].

La situation du carcinome hépatocellulaire est différente car ces cancers surviennent le plus souvent chez des patients cirrhotiques dont la fonction hépatique est conservée et la cirrhose compensée. Il convient d'utiliser la classification BCLC, dite de Barcelone, pour classer les patients porteurs d'un CHC sur cirrhose, en fonction des critères suivants : état général du malade, gravité de la cirrhose selon le score de Child-Pugh (annexe 4), présence d'une hypertension portale significative, critères morphologiques de la tumeur (taille et nombre de nodules) [88]. Selon les recommandations actuelles, seuls les patients des stades 0 et A, peuvent bénéficier d'un des trois traitements curatifs suivants : destruction percutanée sous contrôle radiologique, résection chirurgicale, transplantation hépatique. Un score spécifique appelé score AFP a été développé en France, et est pris en compte depuis 2013 pour l'inscription des patients atteints d'un CHC sur liste d'attente de transplantation hépatique [89]. Ce score tient compte de la taille du plus gros nodule, du nombre de nodules, et du taux d'alpha-fœto-protéine au moment de l'inscription.

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

Quel bilan pré-transplantation ?

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

Quels résultats post-transplantation ?

Les résultats de la transplantation hépatique chez les patients VIH, principalement co-infectés par le VHC, sont moins bons que ceux des patients mono-infectés par VHC. La survie à 3 ans varie de 56 à 60% pour les patients co-infectés VIH-VHC, mais elle est supérieure à 80% pour les patients co-infectés par le VIH-VHB [90, 91]. Les difficultés principales dans le contexte de la co-infection VIH-VHC sont: a) la récurrence virale constante (et plus sévère) sur le greffon comme chez les mono-infectés; b) une toxicité mitochondriale fréquente sur le greffon ; c) les interactions pharmacologiques entre le traitement antirétroviral et les immuno-suppresseurs (dosages plasmatiques indispensables) ; d) une discussion trop tardive de la transplantation (un tiers des candidats meurent en attente de greffon) expliquant le nombre insuffisant de greffes. Il est donc fondamental d'adresser précocement au centre de transplantation les patients cirrhotiques, si possible avant la première décompensation.

Quelles difficultés pratiques ?

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

En l'état actuel des pratiques, le sofosbuvir est devenu la molécule pivot du traitement de la récurrence virale C après la transplantation, en association avec la ribavirine, le daclatasvir ou le simeprevir.

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

Autres hépatites virales (A et E)

Virus de l'hépatite A

Le virus de l'hépatite A peut infecter beaucoup de personnes vivant avec le VIH, particulièrement les voyageurs (avec une contamination entérique), les usagers de drogues intraveineuses (par contamination sanguine) et les homosexuels masculins (avec transmission par voie sexuelle). La séroprévalence de l'hépatite A au sein de la population infectée par le VIH varie de 37,2% à 72,7% dans les quelques études françaises [92, 93], proche de 100% chez les personnes originaires d'Afrique.

L'infection par le VIH et le statut immuno-virologique 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'elles sont 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 de vie en situation d'hygiène précaire (Cf. chapitre « Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs »).

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

Virus de l'hépatite E

Le virus de l'hépatite E est un virus à ARN non enveloppé découvert en 1990 à l'occasion d'épidémies d'hépatite aiguë d'allure virale à transmission 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 géotypes 3 et 4, responsables de cas sporadiques, et transmis par ingestion de viande insuffisamment cuite (porc notamment) [94].

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

Chez les patients immunodéprimés (transplantés sous immunosuppresseurs, patients porteurs d'hépatopathie 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 [95-97].

Les études épidémiologiques menées hors de France chez patients infectés par le VIH, ont montré une séroprévalence basse alentours de 3 à 9%, ne différant pas de la population générale [98-100].

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 [101]. Celle-ci peut être prescrite à la posologie de 600 à 800 mg/jour pendant 3 mois.

Vaccinations

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

Points forts

Hépatite C chronique

- L'infection par le VHC concerne 16 à 19% des personnes infectées par le VIH en France.
- L'infection par le VIH aggrave l'histoire naturelle et le pronostic de l'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.
- La mortalité hépatique est la première cause de décès des patients co-infectés VIH-VHC (43% de l'ensemble des causes).
- Il faut évaluer la fibrose hépatique, en première intention par des méthodes diagnostiques non invasives de la fibrose. Cette évaluation permet :
 - d'aider à la décision d'initiation d'un traitement anti-VHC (par la mise en évidence ou non d'une fibrose significative $F \geq 2$)
 - d'aider au diagnostic de cirrhose ($F=4$) et à la mise en place des mesures de dépistage et de prévention des complications associées.
- Le VHC est associé à des manifestations extra-hépatiques qui doivent être recherchées et intégrées dans la réflexion thérapeutique.
- L'éradication virale C améliore significativement le devenir clinique des personnes co-infectées VIH-VHC et présente un intérêt épidémiologique évident pour réduire la transmission interindividuelle.
- Les nouveaux antiviraux directs augmentent considérablement les chances d'éradication virale C par rapport à la bithérapie interféron pégylé et ribavirine, avec un différentiel d'efficacité encore plus net chez les personnes co-infectées VIH-VHC que chez celles mono-infectées par le VHC.

Hépatite C aiguë

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

Hépatite B

- La prévalence de l'infection chronique par le VHB est estimée à environ 7% chez les patients infectés par le VIH en France.
- L'infection par le VIH aggrave l'histoire naturelle et le pronostic de l'hépatite B.
- 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 de sélectionner des variants résistants.

Éducation thérapeutique et accompagnement associatif

- 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 effets indésirables permettent d'améliorer l'adhésion au traitement.
- L'accompagnement associatif peut jouer un rôle important et est complémentaire de l'éducation thérapeutique.

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 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
- Les résultats de la transplantation hépatique chez les patients VIH-VHC sont moins bons que ceux des patients mono-infectés, notamment du fait de la discussion trop tardive de la transplantation.

Le groupe d'experts recommande :

Chez tous les patients

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

Chez les patients avec une hépatite C chronique :

- d'évaluer la fibrose hépatique, en première intention par une élastométrie impulsionnelle et un score biologique ; en cas de discordance significative entre les résultats des méthodes non invasives, ou en cas de comorbidités associées, une biopsie hépatique doit être envisagée (BII).
- en cas de suspicion de cirrhose, de réaliser une élastométrie impulsionnelle qui seule suffit si la valeur mesurée est supérieure à 14,5 kPa
- de choisir le traitement antirétroviral en tenant compte de l'éventualité du traitement ultérieur de l'hépatite C (AIII).
- de décider de l'indication et des modalités du traitement de l'hépatite dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (AIII) :

- par traitement incluant les nouveaux antiviraux directs, selon des modalités déjà évaluées au cours d'essais chez des personnes co-infectées VIH ou mono-infectées VHC, en tenant compte des pourcentages de réponse espérés et des interactions potentielles avec les traitements antirétroviraux,
- l'interféron pégylé a une place désormais limitée dans les stratégies thérapeutiques, et est de plus contre-indiqué en cas de cirrhose avec plaquettes $<100.000/\text{mm}^3$ ou d'albuminémie $<35\text{g/l}$, et/ou au stade Child B ou C.

- de respecter les règles de suivi virologique sous traitement et les règles d'arrêt éventuelles (AIII).
- d'évaluer l'efficacité du traitement 24 semaines après l'arrêt du traitement (RVS24), même si la RVS12 est très fortement prédictive de la RVS24 (BII)
- de permettre l'accès des patients co-infectés VIH-VHC aux nouveaux traitements anti-VHC, au moyen notamment d'ATU nominatives et de cohorte, et de favoriser leur inclusion dans des cohortes observationnelles.

Chez les patients avec une hépatite C aiguë :

- de rechercher d'autres IST, fréquemment associées ;
- de traiter une hépatite C aiguë, en l'absence d'éradication spontanée et précoce de l'ARN du VHC (AII), par l'association interféron pégylé et ribavirine aux doses usuelles, quelque soit le génotype VHC, pendant 24 ou 48 semaines selon la réponse virale à 4 semaines ;
- de discuter, en réunion de concertation pluridisciplinaire, pour les patients sans réponse virologique à 4 semaines sous bithérapie interféron pégylé-ribavirine, l'adjonction d'un antiviral direct (hors AMM) dans le cadre d'un observatoire thérapeutique ;
- de contrôler régulièrement la négativité de la charge virale VHC (qu'elle soit spontanée ou après traitement), en plus du renouvellement et du renforcement des messages de prévention, du fait de la fréquence rapportée des recontaminations VHC (AII).

Chez les patients co-infectés par le VHB

- de rechercher des anticorps 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 et un score biologique; en cas de discordance significative entre les résultats des méthodes non invasives, ou en cas de comorbidités associées, une biopsie hépatique doit être envisagée (BII). ;
- de prescrire un traitement antirétroviral comportant préférentiellement deux antirétroviraux actifs sur le VHB (AIII). Le ténofovir est le traitement de première intention anti-VHB, si possible en association avec la lamivudine ou l'emtricitabine (AII) ;
- d'utiliser l'entécavir, toujours en association avec un traitement antirétroviral efficace, chez les patients intolérants au ténofovir. En cas d'exposition antérieure et prolongée à la lamivudine, une recherche de mutation YMDD doit être effectuée (AII) ;
- de ne pas utiliser la lamivudine ou l'emtricitabine en monothérapie anti-VHB (AII) ;

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

Pour les patients cirrhotiques :

- de mettre en place un suivi systématique en collaboration avec les équipes d'hépatologie (AIII) ;
- de réaliser une échographie abdominale faite par un spécialiste formé dans le dépistage des carcinomes hépatocellulaires, à répéter tous les 3 à 6 mois, associée à un dosage de l'alpha foeto-protéine tous les 6 mois (AIII) ;
- de réaliser une fibroscopie oesogastrique, une fois le diagnostic établi, à répéter tous les 1 à 3 ans selon le stade de la cirrhose et la présence ou non de varices oesophagiennes ;
- 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 $> 100/\text{mm}^3$, en tenant compte de l'hypertension portale, pour autoriser la transplantation (AIII).

RÉFÉRENCES

1. Salmon D, Arvieux C, Bourliere M, Cacoub P, Halfon P, Lacombe K, *et al.* Use of first-generation hcv protease inhibitors in patients coinfectd by HIV and HCV genotype 1. *Liver Int* 2014 ; 34:869-89.
2. Morlat P. *Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH: Recommandations du groupe d'experts*. Paris: La Documentation française; 2013.
3. Dhumeaux D. *Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C - rapport de recommandations 2014*. Paris: EDP sciences; 2014.
4. Larsen C, Chaix ML, Le Strat Y, Velter A, Gervais A, Auperin I, *et al.* Gaining greater insight into HCV emergence in HIV-infected men who have sex with men: the HEPAIG Study. *PLoS One* 2011;**6**:e29322.
5. Poizot-Martin I, Bellissant E, Piroth L, Renault A, Quertainmont Y, Rosenthal E, *et al.* ANRS HC27 BocepreVIH interim analysis: high early virologic response with boceprevir + pegylated interferon + ribavirin in hepatitis C virus/HIV co-infected patients with previous failure to pegylated interferon + ribavirin. In: *20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Atlanta, USA; 2013 (abstract 37).
6. Cacoub P, Halfon P, Rosenthal E, Bailly F, Sadr FB, Benhamou Y, *et al.* Care of hepatitis C virus infection in human immunodeficiency virus-infected patients: modifications in three consecutive large surveys between 2004 and 2009. *J Hepatol* 2010;**53**:230-237.
7. Korner C, Tolksdorf F, Riesner K, Kramer B, Schulte D, Nattermann J, *et al.* Hepatitis C coinfection enhances sensitization of CD4(+) T-cells towards Fas-induced apoptosis in viraemic and HAART-controlled HIV-1-positive patients. *Antivir Ther* 2011;**16**:1047-1055.
8. 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-coinfectd patients. *J Viral Hepat* 2011;**18**:e307-314.
9. 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**:590-598.
10. 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 coinfectd with HIV/HCV. *JAMA* 2012;**308**:370-378.
11. 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**:214-221.
12. d'Arminio Monforte A, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Antinori A, De Luca A, Mussini C, *et al.* Risk of developing specific AIDS-defining illnesses in patients coinfectd with HIV and hepatitis C virus with or without liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2009;**49**:612-622.
13. 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 coinfectd with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus type 1 and on highly active antiretroviral therapy are reverted by alpha interferon and ribavirin treatment. *J Virol* 2009;**83**:11407-11411.
14. de Ledinghen V, Barreiro P, Foucher J, Labarga P, Castera L, Vispo ME, *et al.* Liver fibrosis on account of chronic hepatitis C is more severe in HIV-positive than HIV-negative patients despite antiretroviral therapy. *J Viral Hepat* 2008;**15**:427-433.

15. 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**:445-449.
16. 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;**27**:1129-1134.
17. Cacoub P, Carrat F, Bedossa P, Lambert J, Penaranda G, Perronne C, *et al.* Comparison of non-invasive liver fibrosis biomarkers in HIV/HCV co-infected patients: the fibrovic study--ANRS HC02. *J Hepatol* 2008;**48**:765-773.
18. 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. *J Viral Hepat* 2010;**17**:280-286.
19. de Ledingham V, Douvin C, Kettaneh A, Ziol 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**:175-179.
20. Boursier J, Konate A, Guilluy M, Gorea G, Sawadogo A, Quemener E, *et al.* Learning curve and interobserver reproducibility evaluation of liver stiffness measurement by transient elastography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;**20**:693-701.
21. Jimenez-Sousa MA, Fernandez-Rodriguez A, Guzman-Fulgencio M, Garcia-Alvarez M, Resino S. Meta-analysis: implications of interleukin-28B polymorphisms in spontaneous and treatment-related clearance for patients with hepatitis C. *BMC Med* 2013;**11**:6.
22. Saadoun D, Resche Rigon M, Sene D, Terrier B, Karras A, Perard L, *et al.* Rituximab plus Peg-interferon-alpha/ribavirin compared with Peg-interferon-alpha/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2010;**116**:326-334.
23. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclerc L, *et al.* Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology* 2010;**51**:1122-1126.
24. Medrano J, Barreiro P, Resino S, Tuma P, Rodriguez V, Vispo E, *et al.* Rate and timing of hepatitis C virus relapse after a successful course of pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected and HIV-uninfected patients. *Clin Infect Dis* 2009;**49**:1397-1401.
25. Naggie S, Sulkowski M, Lalezari J, Fessel W, Mounzer K, Shuhart M, *et al.* Sofosbuvir plus ribavirin for HCV genotype 1-3 infection in HIV coinfecting patients (Photon-1). In: *21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Boston, USA; 2014. pp. 26 (abstract).
26. Molina J, Orkin C, Iser D, Zamora F, Nelson M, Stephan C, *et al.* All-Oral Therapy with Sofosbuvir Plus Ribavirin for the Treatment of HCV Genotype 1, 2,3 and 4 Infection in Patients Coinfected with HIV (PHOTON-2). In: *20th International AIDS Conference*. Melbourne, Australia; 2014. Abst MOAB0105LB.
27. Rodriguez-Torres M, Rodriguez-Orengo J, Gaggar A, Shen G, Symonds B, McHutchinson J, *et al.* Sofosbuvir and Peginterferon alfa-2a/Ribavirin Treatment of naïve Genotype 1-4 HCV infected patients that are co-infected with HIV. In: *IDWeek*. San Francisco, USA; 2013. pp. 714 (abstract).
28. Osinusi A, Townsend K, Nelson A, Kohli A, Gross C, Polis M, *et al.* Use of a fixed dose combination for treatment of HCV genotype-1 in patients coinfecting with HIV. In: *49th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver*. Londres; 2014. pp. Abst O14.

29. Dieterich D, Rockstroh J, Orkin C, Gutierrez F, Klein M, Reynes J, *et al.* Simeprevir (TMC435) plus PegIFN/ribavirin in HCV genotype-1/HIV-1 coinfection (study C212). In: *21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Boston, USA; 2014. pp. 24 (abstract).
30. Sulkowski M, Mallolas J, Pol S, Bourliere M, Gerstoft J, Shibolet O, *et al.* Efficacy and safety of the all-oral regimen MK-5172/MK-8742 +/- RBV for 12 weeks in GT1 HCV/HIV co-infected patients: the C-WORTHY study. In: *49th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver*. Londres; 2014. pp. Abst O63.
31. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, *et al.* Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet* 2011;**378**:571-583.
32. MacArthur GJ, Minozzi S, Martin N, Vickerman P, Deren S, Bruneau J, *et al.* Opiate substitution treatment and HIV transmission in people who inject drugs: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;**345**:e5945.
33. Turner KM, Hutchinson S, Vickerman P, Hope V, Craine N, Palmateer N, *et al.* The impact of needle and syringe provision and opiate substitution therapy on the incidence of hepatitis C virus in injecting drug users: pooling of UK evidence. *Addiction* 2011;**106**:1978-1988.
34. Martin NK, Vickerman P, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Hickman M. Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of HCV among injecting drug user populations? A modeling analysis of its prevention utility. *J Hepatol* 2011;**54**:1137-1144.
35. Dimova RB, Zeremski M, Jacobson IM, Hagan H, Des Jarlais DC, Talal AH. Determinants of Hepatitis C Virus Treatment Completion and Efficacy in Drug Users Assessed by Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013;**56**:806-816.
36. Fabrizi F, Plaisier E, Saadoun D, Martin P, Messa P, Cacoub P. Hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia, and kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2013;**61**:623-637.
37. 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**:89-93.
38. (NEAT) EATN. Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *Aids* 2011;**25**:399-409.
39. Piroth L, Larsen C, Biquet C, Alric L, Auperin I, Chaix ML, *et al.* Treatment of acute hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected patients: the HEPAIG study. *Hepatology* 2010;**52**:1915-1921.
40. Thomson EC, Fleming VM, Main J, Klenerman P, Weber J, Eliahoo J, *et al.* Predicting spontaneous clearance of acute hepatitis C virus in a large cohort of HIV-1-infected men. *Gut* 2011;**60**:837-845.
41. Neukam K, Nattermann J, Rallon N, Rivero A, Caruz A, Macias J, *et al.* Different distributions of hepatitis C virus genotypes among HIV-infected patients with acute and chronic hepatitis C according to interleukin-28B genotype. *HIV Med* 2011;**12**:487-493.
42. Vogel M, Boesecke C, Rockstroh JK. Acute hepatitis C infection in HIV-positive patients. *Curr Opin Infect Dis* 2011;**24**:1-6.
43. Lambers FA, Brinkman K, Schinkel J, Spijkerman IJ, Molenkamp R, Coutinho RA, *et al.* Treatment of acute hepatitis C virus infection in HIV-infected MSM: the effect of treatment duration. *AIDS* 2011;**25**:1333-1336.
44. Dominguez S, Ghosn J, Valantin MA, Schruniger A, Simon A, Bonnard P, *et al.* Efficacy of early treatment of acute hepatitis C infection with pegylated interferon and ribavirin in HIV-infected patients. *AIDS* 2006;**20**:1157-1161.

45. Nattermann J, Vogel M, Nischalke HD, Danta M, Mauss S, Stellbrink HJ, *et al.* Genetic variation in IL28B and treatment-induced clearance of hepatitis C virus in HIV-positive patients with acute and chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 2011,**203**:595-601.
46. Fierer D. Telaprevir for acute hepatitis C virus in HIV positive men both shortens treatment and improves outcome. In: *20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Atlanta, USA; 2013 (abstract 156 LB).
47. 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**.
48. Piroth L, Binquet C, Vergne M, Minello A, Livry C, Bour J, *et al.* The evolution of hepatitis B virus serological patterns and the clinical relevance of isolated antibodies to hepatitis B core antigen in HIV infected patients. *J Hepatol* 2002,**36**:681-686.
49. Chun HM, Fieberg AM, Hullsiek KH, Lifson AR, Crum-Cianflone NF, Weintrob AC, *et al.* Epidemiology of Hepatitis B virus infection in a US cohort of HIV-infected individuals during the past 20 years. *Clin Infect Dis* 2010,**50**:426-436.
50. Piroth L, Pol S, Lacombe K, Miallhes P, Rami A, Rey D, *et al.* Management and treatment of chronic hepatitis B virus infection in HIV positive and negative patients: the EPIB 2008 study. *J Hepatol* 2010,**53**:1006-1012.
51. Lacombe K, Massari V, Girard PM, Serfaty L, Gozlan J, Pialoux G, *et al.* Major role of hepatitis B genotypes in liver fibrosis during coinfection with HIV. *AIDS* 2006,**20**:419-427.
52. 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**:1483-1491.
53. Lacombe K, Boyd A, Lavocat F, Pichoud C, Gozlan J, Miallhes P, *et al.* High incidence of treatment-induced and vaccine-escape hepatitis B virus mutants among HIV-hepatitis B infected patients. *Hepatology* 2013,**58**:912-922.
54. Boyd A, Lacombe K, Miallhes P, Gozlan J, Bonnard P, Molina JM, *et al.* Longitudinal evaluation of viral interactions in treated HIV-hepatitis B co-infected patients with additional hepatitis C and D virus. *J Viral Hepat* 2010,**17**:65-76.
55. Joshi D, O'Grady J, Dieterich D, Gazzard B, Agarwal K. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *Lancet* 2011,**377**:1198-1209.
56. Ioannou GN, Bryson CL, Weiss NS, Miller R, Scott JD, Boyko EJ. The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2013,**57**:249-257.
57. Wu JC, Huang YH, Chau GY, Su CW, Lai CR, Lee PC, *et al.* Risk factors for early and late recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2009,**51**:890-897.
58. Tuma P, Medrano J, Resino S, Vispo E, Madejon A, Sanchez-Piedra C, *et al.* Incidence of liver cirrhosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis B or C in the era of highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2010,**15**:881-886.
59. de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaijer HL, Prins JM, Pas SD, *et al.* Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2010,**139**:1934-1941.
60. Dore GJ, Soriano V, Rockstroh J, Kupfer B, Tedaldi E, Peters L, *et al.* Frequent hepatitis B virus rebound among HIV-hepatitis B virus-coinfected patients following antiretroviral therapy interruption. *AIDS* 2010,**24**:857-865.

61. Chauvel O, Lacombe K, Bonnard P, Lascoux-Combe C, Molina JM, Miallhes P, *et al.* Risk factors for acute liver enzyme abnormalities in HIV-hepatitis B virus-coinfected patients on antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2007;**12**:1115-1126.
62. Piroth L, Sene D, Pol S, Goderel I, Lacombe K, Martha B, *et al.* Epidemiology, diagnosis and treatment of chronic hepatitis B in HIV-infected patients (EPIB 2005 STUDY). *AIDS* 2007;**21**:1323-1331.
63. EASL. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;**56**:908-943.
64. Bottero J, Lacombe K, Guechot J, Serfaty L, Miallhes P, Bonnard P, *et al.* Performance of 11 biomarkers for liver fibrosis assessment in HIV/HBV co-infected patients. *J Hepatol* 2009;**50**:1074-1083.
65. Miallhes P, Pradat P, Chevallier M, Lacombe K, Bailly F, Cotte L, *et al.* Proficiency of transient elastography compared to liver biopsy for the assessment of fibrosis in HIV/HBV-coinfected patients. *J Viral Hepat* 2011;**18**:61-69.
66. Miallhes P, Maynard-Muet M, Carrat F, Lascoux-Combe C, Rey D, Sogni P, *et al.* Additional pegylated interferon in HBe Ag positive HIV co-infected patients on cART including tenofovir: the ANRS HB01 EMVIEG study. In: *20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Atlanta, USA; 2013 (abstract 669).
67. 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**:5452-5459.
68. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, Shen L, Zhou Y, Wind-Rotolo M, *et al.* The HBV drug entecavir - effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med* 2007;**356**:2614-2621.
69. Benhamou Y, Fleury H, Trimoulet P, Pellegrin I, Urbinelli R, Katlama C, *et al.* Anti-hepatitis B virus efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Hepatology* 2006;**43**:548-555.
70. 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. *J Viral Hepat* 2012;**19**:801-810.
71. Mallet VO, Dhalluin-Venier V, Verkarre V, Correas JM, Chaix ML, Viard JP, *et al.* Reversibility of cirrhosis in HIV/HBV coinfection. *Antivir Ther* 2007;**12**:279-283.
72. Miallhes 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: EMVIEG study. *J Hepatol* 2014;**61**:761-769.
73. Maylin S, Boyd A, Lavocat F, Gozlan J, Lascoux-Combe C, Miallhes P, *et al.* Kinetics of hepatitis B surface and envelope antigen and prediction of treatment response to tenofovir in antiretroviral-experienced HIV-hepatitis B virus-infected patients. *AIDS* 2012;**26**:939-949.
74. 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**:974-980.
75. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011;**378**:73-85.
76. Yurdaydin C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat* 2010;**17**:749-756.

77. Castellares C, Barreiro P, Martin-Carbonero L, Labarga P, Vispo ME, Casado R, *et al.* Liver cirrhosis in HIV-infected patients: prevalence, aetiology and clinical outcome. *J Viral Hepat* 2008;**15**:165-172.
78. Sheng WH, Kao JH, Chen PJ, Huang LM, Chang SY, Sun HY, *et al.* Evolution of hepatitis B serological markers in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2007;**45**:1221-1229.
79. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Cakaloglu Y, Degertekin H, *et al.* Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med* 2011;**364**:322-331.
80. 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**:73-79.
81. Larrey D, Salse A, Ribard D, Boutet O, Hyrilles-Blanc V, Niang B, *et al.* Education by a nurse increases response of patients with chronic hepatitis C to therapy with peginterferon-alpha2a and ribavirin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;**9**:781-785.
82. Winnock M, Bani-Sadr F, Pambrun E, Loko MA, Carrieri P, Neau D, *et al.* Factors associated with guideline-based hepatitis C virus (HCV) treatment initiation in HIV/HCV-coinfected patients: role of comorbidities and physicians' perceptions. *HIV Med* 2013;**14**:430-436.
83. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS* 2008;**22**:1979-1991.
84. Salmon-Ceron D, Rosenthal E, Lewden C, Bouteloup V, May T, Burty C, *et al.* Emerging role of hepatocellular carcinoma among liver-related causes of deaths in HIV-infected patients: The French national Mortalite 2005 study. *J Hepatol* 2009;**50**:736-745.
85. 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;**57**:230-236.
86. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, *et al.* Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011;**54**:1987-1997.
87. 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**:1137-1151.
88. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012;**379**:1245-1255.
89. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, *et al.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012;**143**:986-994.
90. Duclos-Vallee JC, Feray C, Sebag M, Teicher E, Roque-Afonso AM, Roche B, *et al.* Survival and recurrence of hepatitis C after liver transplantation in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 2008;**47**:407-417.
91. Terrault NA, Roland ME, Schiano T, Dove L, Wong MT, Poordad F, *et al.* Outcomes of liver transplant recipients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *Liver Transpl* 2012;**18**:716-726.

92. Mohseni-Zadeh M, Rey D, Batard ML, Beck Wirth G, Partisani ML, Lang JM, *et al.* [Inadequate vaccination coverage in a French cohort of HIV positive patients]. *Med Mal Infect* 2010;**40**:683-690.
93. 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**:8656-8660.
94. Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *N Engl J Med* 2012;**367**:1237-1244.
95. Kenfak-Foguena A, Schoni-Affolter F, Burgisser P, Witteck A, Darling KE, Kovari H, *et al.* Hepatitis E Virus seroprevalence and chronic infections in patients with HIV, Switzerland. *Emerg Infect Dis* 2011;**17**:1074-1078.
96. Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, Tedder RS, Ijaz S. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2009;**361**:1025-1027.
97. 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.
98. Crum-Cianflone NF, Curry J, Drobeniuc J, Weintrob A, Landrum M, Ganesan A, *et al.* Hepatitis E virus infection in HIV-infected persons. *Emerg Infect Dis* 2012;**18**:502-506.
99. Pischke S, Ho H, Urbanek F, Meyer-Olsen D, Suneetha PV, Manns MP, *et al.* Hepatitis E in HIV-positive patients in a low-endemic country. *J Viral Hepat* 2010;**17**:598-599.
100. Keane F, Gompels M, Bendall R, Drayton R, Jennings L, Black J, *et al.* Hepatitis E virus coinfection in patients with HIV infection. *HIV Med* 2012;**13**:83-88.
101. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C, *et al.* Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology* 2011;**140**:1481-1489.

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

1- L'interféron pégylé entraîne habituellement :

- un syndrome pseudo-grippal avec douleurs musculaires voire arthralgies, qui peut être prévenu par l'administration de paracétamol, voire d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AIII) ;
- une fatigue souvent importante et majorée par l'anémie ;
- des troubles digestifs à type de nausées voire de vomissements, de diarrhée ou de douleurs ou d'inconfort abdominal qui s'accompagnent souvent d'un amaigrissement. Ces manifestations sont prévenues ou traitées par des traitements spécifiques (antinauséeux dolosetron, pansements digestifs, compléments protidiques) (AIII). Des consultations de diététique peuvent aider à prévenir la perte de poids (BIII) ;
- des troubles de l'humeur à type d'irritabilité, d'anxiété, des troubles de la mémoire et de la concentration, des insomnies qui nécessitent souvent une adaptation de la vie personnelle et professionnelle. Une évaluation psychiatrique préalable à la prescription doit être envisagée dans certains cas conformément aux recommandations émises par l'AFSSAPS/ANSM*. Un état dépressif parfois sévère peut apparaître ou se majorer sous traitement, pouvant nécessiter un suivi spécialisé. Dans cette situation, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont les meilleurs traitements (AI). Chez les patients co-infectés, les effets neuropsychiques de l'efavirenz (Sustiva®) doivent être évalués avant et pendant le traitement, compte tenu de leur possible majoration par l'interféron. Ils peuvent faire l'objet d'une prise en charge spécifique psychiatrique ou psychologique si nécessaire (AIII) ;
- des effets dermatologiques à type de sécheresse cutanéomuqueuse et d'alopécie modérée. Ces troubles sont prévenus par une hydratation suffisante et des crèmes hydratantes (Dexeryl) (A III). Enfin, un psoriasis peut être majoré par le traitement par interféron ;
- des dysthyroïdies (hypo ou hyperthyroïdie) qui doivent être recherchées de façon trimestrielle pendant le traitement et au décours de celui-ci, et traitées (AIII) ;
- une toxicité hématologique fréquente : neutropénie, thrombopénie, et plus rarement anémie. La lymphopénie avec diminution en valeur absolue du taux de lymphocytes T CD4 d'environ $100/\text{mm}^3$ est très fréquente, devant faire considérer une prophylaxie des infections opportunistes en dessous de $200/\text{mm}^3$. En cas de neutropénie sévère $< 600/\text{mm}^3$, un traitement par facteur de croissance leucocytaire (Filgrastim®) peut être institué et adapté en fonction de la réponse pour maintenir la dose d'interféron pégylé (AIII).

Plus rarement, l'interféron peut entraîner des manifestations pulmonaires, ophtalmologiques ou ORL.

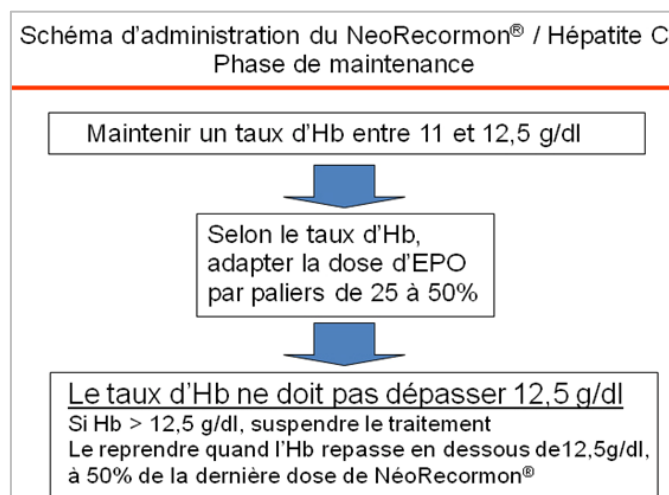
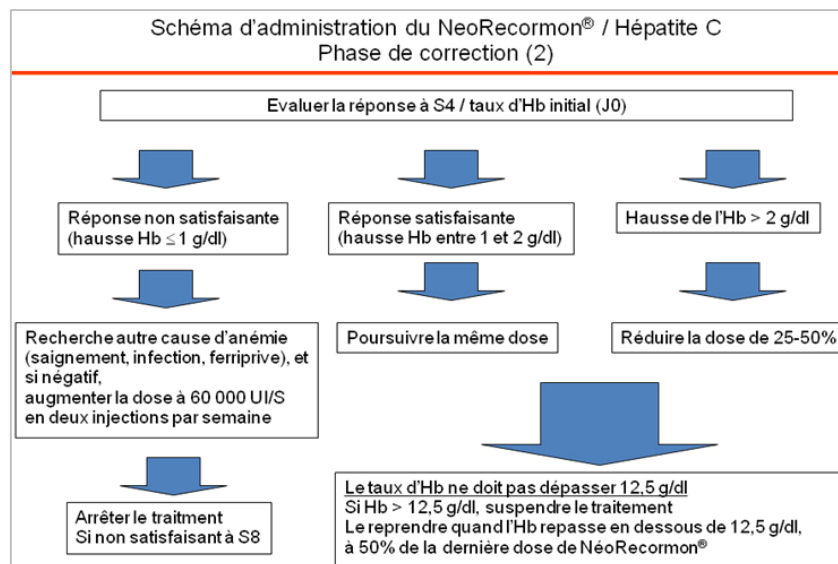
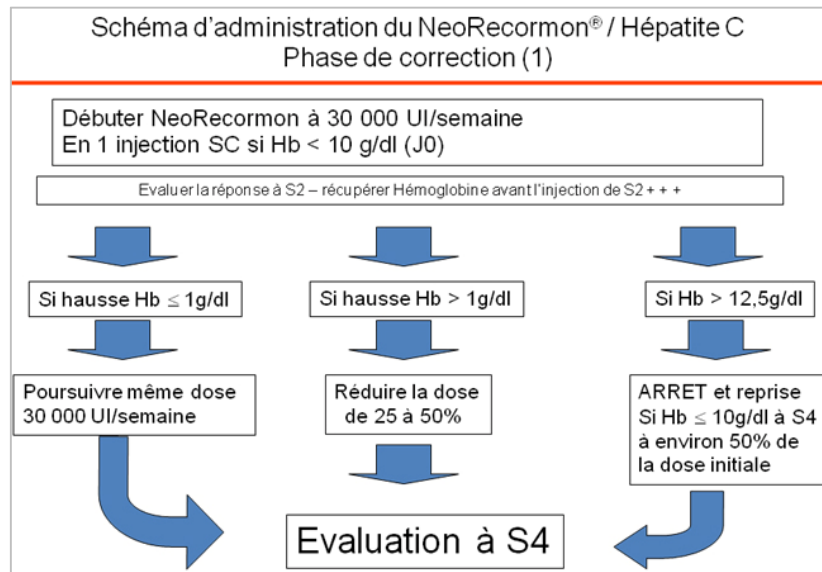
2- La ribavirine entraîne habituellement :

- une anémie liée à une hémolyse, majorant l'anémie liée à la myélosuppression de l'interféron ;
- des troubles cutanés à types de prurit, de rash, qui sont prévenus ou améliorés par les antihistaminiques ou l'hydroxyzine (AIII).

* Mise au point - Évaluation et prise en charge des troubles psychiatriques chez les patients adultes infectés par le virus de l'hépatite C et traités par (peg) interféron alfa et ribavirine ;

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3da4c708ffa1698a3b03e4255d8ffbc3.pdf

Annexe 2. Schéma d'administration de l'érythropoïétine



Annexe 3. Contacts associatifs

SOS Hépatites : 0800 004 372

Hépatites Info Services : 0800 845 800

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

Annexe 4. 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 (µmol/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 x Ln (Créatininémie (mg/dL)) + 3,78 x Ln(Bilirubinémie totale (mg/dL)) + 11,2 x Ln(INR) + 6,43

Mise à jour : **novembre 2014**

Responsable éditorial : **Philippe Morlat pour le groupe d'experts**

Mise en page : **Conseil national du sida - www.cns.sante.fr**