

CO-INFECTIONS VIH ET VIRUS DES HÉPATITES C ET B

Pr Brigitte Autran

Département d'Immunologie,
Hôpital Pitié-Salpêtrière,

Centre d'Immunologie et Maladies Infectieuses
(CIMI-Paris), UMR-S UPMC/Inserm 1135, Paris

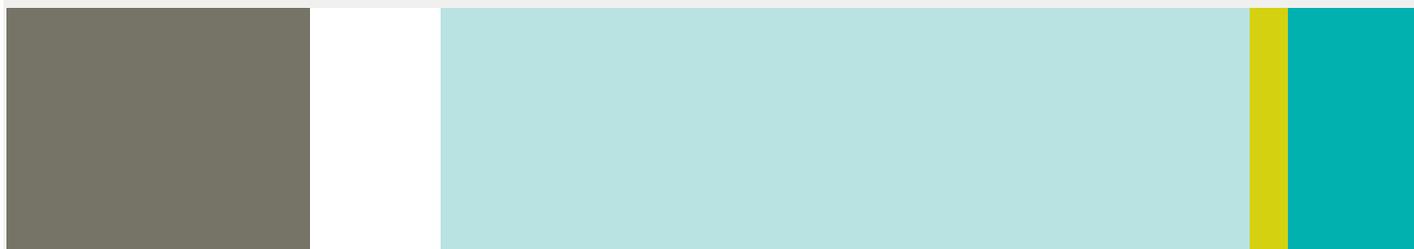


Co-infections VIH
et virus des Hépatites C et B
03

Co-infection VHC
04

Co-infection VHB
07

Conclusion
09



Co-infections VIH et virus des Hépatites C et B

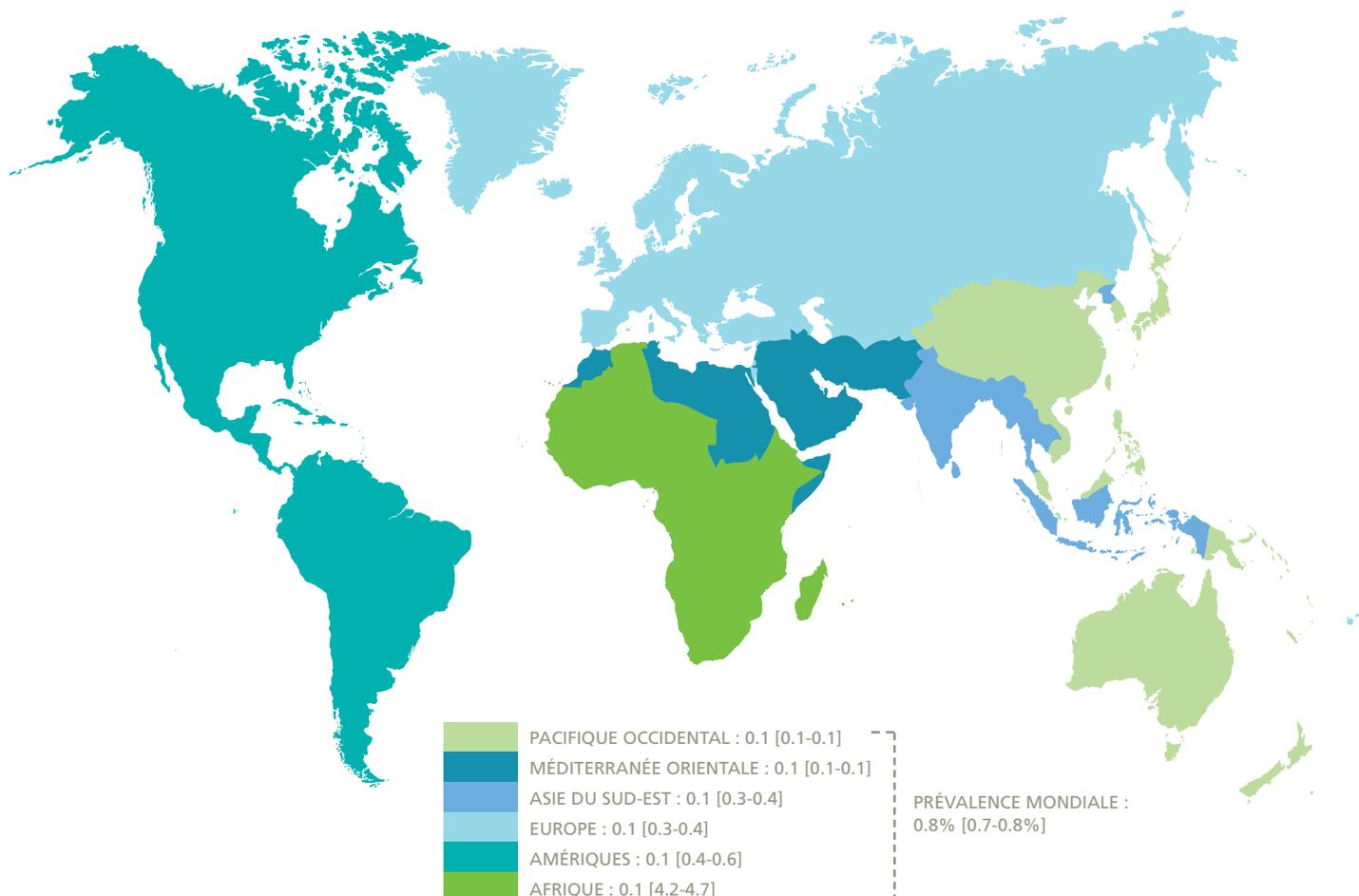
Environ 36 millions de personnes dans le monde vivent avec le VIH (PVVIH). Parmi elles, 5 millions sont également infectés par le virus de l'hépatite C (VHC) et 4 millions par le virus de l'hépatite B (VHB). Dans les deux cas, le VIH et l'immunodépression qu'il entraîne, accélèrent l'évolution de l'hépatite B ou C, induisant une augmentation de la morbidité et de la mortalité de ces trois infections.

En effet d'une part les co-infections par VHC ou VHB ont des effets délétères sur l'évolution de l'infection VIH, accroissant la réplication VIH et la déplétion en lymphocytes T CD4 avec un impact sur toutes les causes de mortalité. A l'inverse l'infection VIH et le déficit immunitaire qu'il induit diminue les défenses immunes et la capacité de clairance des virus B et C, et rend les hépatocytes plus susceptibles à l'inflammation et favorise le

développement de la fibrose hépatique. Des progrès majeurs ont cependant été récemment introduits dans la prise en charge thérapeutique de ces trois infections, modifiant totalement le pronostic et permettant même la guérison définitive de l'infection VHC. Dans cette revue nous aborderons successivement les problématiques liées à la co-infection VHC puis à la co-infection VHB.

PRÉVALENCE DU VIH CHEZ LES ADULTES (15-49 ANS), 2013 PAR RÉGION OMS

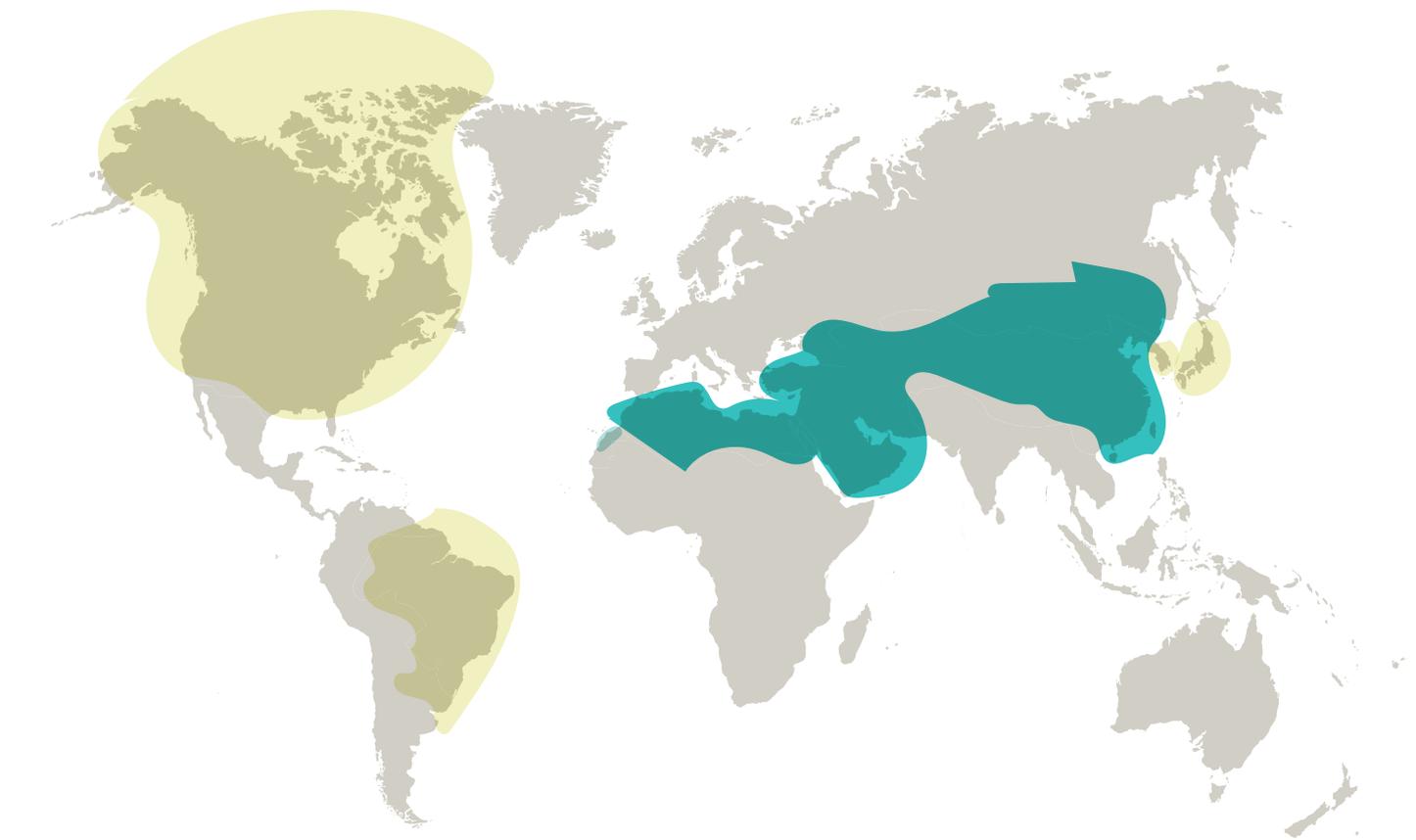
Source : Organisation Mondiale de la Santé



Co-infection VHC

Des modes équivalents d'acquisition conduisent à un taux de co-infection VIH-VHC d'environ 5 millions de personnes dans le monde. Cette co-infection conduit à une évolutivité accélérée de la fibrose hépatique, cause principale de mortalité malgré les progrès majeurs permis par les thérapeutiques antirétrovirales hautement actives sur le VIH (HAART). Cependant, le développement de nouveaux médicaments antiviraux directs dirigés contre le VHC permet de façon spectaculaire la guérison de cette infection, ouvrant une nouvelle ère passionnante pour redéfinir les paradigmes de prise en charge de cette co-infection.

SÉROPRÉVALENCE ANTI-VIH PAR RÉGION, 2005



NB : les estimations sont dérivées d'une méta-analyse des données de 232 études publiées entre 1997 et 2007, et les données NHANES jusqu'en 2010.

Les estimations de prévalence ponctuelle sont calculées utilisant les moyennes pondérées des âges par région.

Source : Global Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection : New Estimates of Age-Specific Antibody to HCV Seroprevalence. Khayriyyah Mohd Hanafiah, Justina Groeger, Abraham D. Flaxman, and Steven T. Wiersma HEPATOLOGY, Vol. 57, No. 4, 2013 1333-1342.

HISTOIRE NATURELLE DE LA CO-INFECTION VIH-VHC

Les modes de transmission des virus VIH et VHC sont partagés, pouvant survenir par exposition sanguine, relations sexuelles ou de la mère à l'enfant, avec cependant une efficacité de transmission 10 fois supérieure pour le VHC que le VIH. Les toxicomanes par voie intra-veineuse infectés par le VIH représentent la majorité des co-infections de VHC-VIH.

Les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) restent une minorité, avec cependant des micro-épidémies dans des centres urbains des pays développés soulignant l'importance d'un examen annuel du VHC chez les HSH infectés par le VIH s'engageant dans des pratiques à haut risque. La co-infection VIH-VHC n'est pas associée à un accroissement de l'évolution vers le SIDA ou de la mortalité liée au VIH, mais pourrait aggraver la déplétion CD4.

Par contre, l'infection VIH a des effets délétères sur l'histoire naturelle de l'infection VHC, favorisant la multiplication du VHC, diminuant de moitié le taux de guérisons spontanées au décours de l'infection aiguë à VHC (passant de 20 % à 5-10 %), et surtout favorisant une évolution accélérée vers la fibrose et le cancer du foie. Une étude française avait montré, avant l'ère des HAART, un taux de progression augmenté vers la fibrose chez les patients co-infectés, le statut VIH et la numération CD4 étant des facteurs de risque indépendants de progression.

De plus, la co-infection VIH-VHC est associée à des taux plus élevés d'insuffisance hépatique qu'en mono-infection VHC, impliquant une survie à 5 ans d'environ 25 à 50 % comparée à 45 à 74 % dans la mono-infection VHC.

Enfin les sujets co-infectés développent un carcinome hépatocellulaire plus rapidement que les patients mono-infectés. Cependant l'introduction des HAART a permis de limiter partiellement la progression vers la fibrose, comme l'a montré une méta-analyse de 3,567 patients co-infectés, confirmant que sous HAART le risque relatif de cirrhose diminuait de 2.9 à 2.1, restant toutefois 2 fois plus élevé qu'en mono-infection. Ainsi la mortalité reste 12 fois plus élevée sous HAART (~4 pour 100 patient-années), essentiellement liée à l'insuffisance hépatique terminale. Cependant il est difficile de tirer des conclusions définitives de ces études du fait de leur caractère rétrospectif, de l'hétérogénéité des populations étudiées et des données manquantes. Des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux définir les risques de fibrose et de morbi-mortalité d'origine hépatique, particulièrement depuis l'introduction des DAAs (agents antiviraux directs) anti-VHC.

TRAITEMENT DE L'INFECTION VHC

Le traitement optimal de l'infection VHC au cours de la co-infection VHC-VIH est encore une cible mouvante étant donné la multitude d'agents antiviraux directs en cours de développement. Plusieurs nouveaux VHC directs autorisés ou en cours d'approbation, permettent d'éviter les traitements par interféron-alpha, induisant de forts taux de réponse durable, même au stade de cirrhose ou après échec de traitement antérieur. Si les traitements classiques utilisant l'IFN- α et ribavirine chez les patients co-infectés induisaient des taux plus bas de réponse soutenue (SVR) comparés aux patients VHC-mono infectés, cette différence semble disparaître avec les DAAs.

Il est recommandé de traiter toutes les infections VHC aiguës, même chez des patients co-infectés par VIH, par la conférence de consensus européenne. Les DAAs semblent permettre un traitement plus court de l'infection aiguë bien que des études randomisées supplémentaires soient nécessaires pour déterminer l'efficacité et la durée optimale des régimes sans interféron. De multiples études ont montré les avantages significatifs du traitement de l'hépatite chronique C chez les sujets co-infectés, y compris au stade de fibrose.

Les effets secondaires des 1^{ères} générations de DAAs empêchent leur utilisation malgré des résultats encourageants.

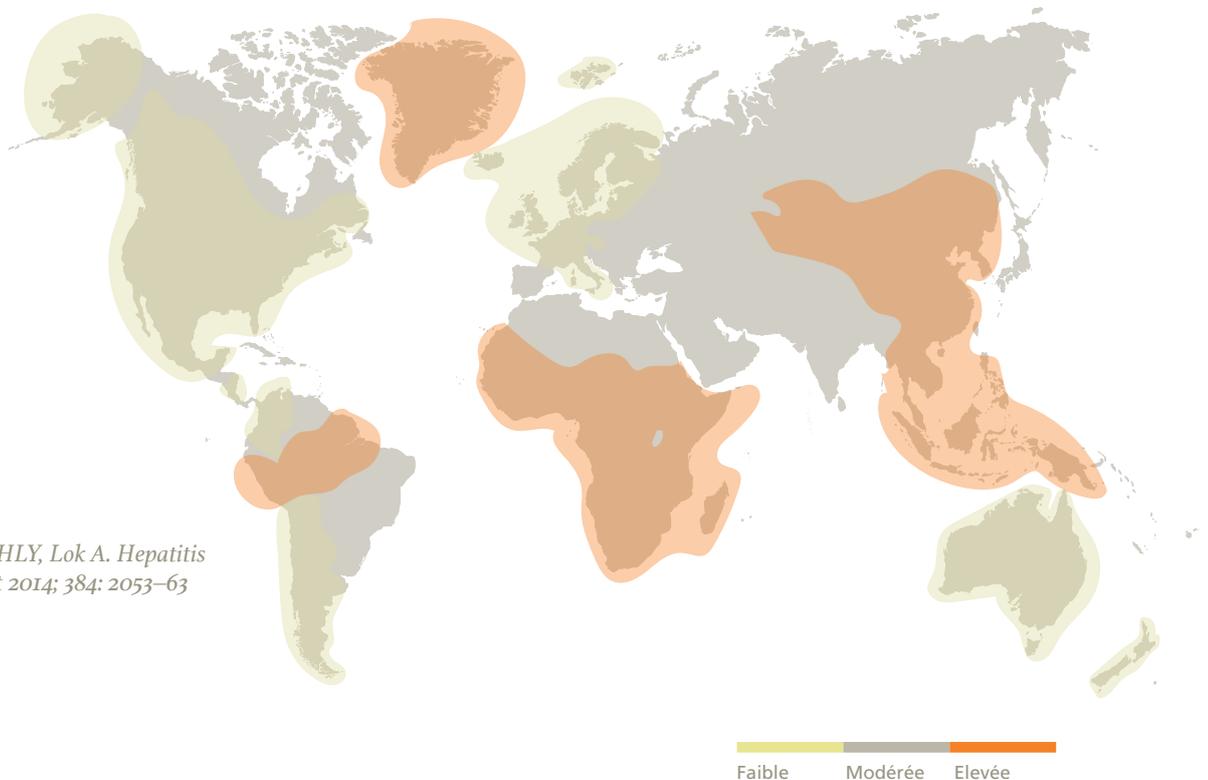
La 2^{ème} génération est mieux tolérée. Ainsi l'inhibiteur de protéase Simeprevir en association avec l'IFN- α et la ribavirine a induit 74 % de SVR à 12 semaines chez des sujets co-infectés par le génotype 1. Cependant les interactions pharmacologiques avec les inhibiteurs de protéase de VIH et l'anti-reverse transcriptase non-nucléosidique, l'éfavirenz, imposent des substitutions par anti-intégrases. Cet obstacle a été levé avec des classes plus récentes de DAAs tels que le Sofosbuvir, un inhibiteur de la NS5B du VHC doté d'une activité antivirale puissante contre tous les génotypes C, d'une haute barrière à la résistance et d'une meilleure tolérance que les traitements à base d'interféron, ainsi que d'une indépendance métabolique vis à vis du cytochrome P450. Le Sofosbuvir a été associé à des taux élevés de SVR, dans plusieurs études en mono-infection VHC chronique, équivalents à ceux obtenus en mono-infection C. L'étude PHOTON-1, a montré que 16 sur 17 patients VIH+ co-infectés par le VHC de génotype 3 atteignaient une SVR après 24 semaines de sofosbuvir plus ribavirine.

Les combinaisons de DAAs induisent des taux élevés de guérison définitive de l'infection VHC isolée. Ainsi la combinaison de Sofosbuvir et de l'inhibiteur de NS5A, le ledipasvir, avec ou sans ribavirine, ont induit 95 % de SVR à 12 semaines sur le génotype 1. La combinaison de sofosbuvir et simeprevir avec ou sans ribavirine induit 96 % de SVR dans les stades sans cirrhose à génotype 1 après échecs des traitements classiques. Une autre étude portant sur 55 patients co-infectés naïfs de tout traitement anti-HCV a montré l'induction d'une réponse soutenue après 12 semaines de traitement par une dose quotidienne de ledipasvir et sofosbuvir chez 98 % des participants. D'autres combinaisons de DAAs par voie orale utilisant l'ombitasvir, le paritaprevir (associé au ritonavir), le dasabuvir et la ribavirine chez les patients co-infectés par un virus de génotype 1 avec ou sans cirrhose ont été testés dans l'essai randomisé TURQUOISE-I sur 63 patients une réponse soutenue a été obtenue chez 94 % des sujets après 12 semaines de traitement. Ces excellents résultats témoignent de la possibilité d'obtenir la guérison définitive de l'infection VHC associée à l'infection VIH sans effet secondaire sévère avec ces dernières générations de DAAs. Ils ont ouvert l'accès aux traitements par sofosbuvir plus ribavirine dans la co-infection même à des stades avancés de maladie hépatique en France dès le début 2014. La seule limitation actuelle du sofosbuvir est son coût extrêmement élevé. Les résultats d'autres études de phase III en co-infection VIH-VHC sont attendus avec impatience.

Co-infection VHB

A l'inverse des hépatites C, les co-infections VHB touchent majoritairement les HSH en Europe et aux USA, 5 à 15 % d'entre eux ayant des marqueurs d'infection VHB chronique, les toxicomanes par voie intraveineuse ne représentant que 7 % à 10 % des co-infections. D'importants progrès thérapeutiques ont également été obtenus grâce à des antirétroviraux actifs à la fois sur le VIH et le VHB mais ceux-ci n'entraînent pas de guérison définitive de l'infection VHB. Par contre la fréquence des nouvelles infections VHB a pu diminuer grâce à l'accroissement de la couverture vaccinale anti-VHB dans ces populations.

TAUX D'INFECTION PAR L'HÉPATITE B CHRONIQUE



Source : Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2014; 384: 2053–63

IMPACT RELATIF DES CO-INFECTIONS VHB ET VIH

Lors de la primo-infection VIH, la co-infection VHB est un facteur prédictif indépendant de la déplétion CD4 (R.R. 3,46) et augmente le risque relatif de développer un SIDA (R.R. de 1,80) dans les 3 ans après infection VIH. Les patients co-infectés ont un risque de mortalité toutes causes (hors SIDA) augmenté

d'un facteur 3 comparé à l'infection VIH isolée, imposant une surveillance régulière de la coinfection et de la sévérité de la maladie hépatique dans ce contexte. En effet le taux de guérison des hépatites aiguës à VHB est 5 fois plus faible que dans la mono-infection, et les taux de clairance des antigènes HBe et HBs dépendent

étroitement du niveau d'immunosuppression et des ARV. Par ailleurs les patients co-infectés par VIH et VHB ont une progression accélérée vers la fibrose hépatique, la cirrhose, l'insuffisance hépatique terminale et l'hépatocarcinome (HCC). La surinfection par le virus de l'hépatite D exacerbe les complications de la co-infection VIH VHB.

TRAITEMENT OPTIMISÉ DU VHB

Le but du traitement anti-VHB est de supprimer la réplication virale, réduire l'inflammation hépatique et prévenir l'évolution vers la cirrhose et l'HCC. L'efficacité des traitements anti-VHB a considérablement augmenté avec l'utilisation large d'antirétroviraux actifs sur le VHB. Actuellement plusieurs agents peuvent être utilisés, incluant l'interféron-pegylé (peg-IFN), la lamivudine (LAM), l'emtricitabine (FTC), l'adefovir (ADV), l'entécavir (ETV) et le tenofovir disoproxilfumarate (TDF). Les LAM, FTC et TDF sont actifs sur l'VHB et le VIH. La limitation principale de la lamivudine est en effet l'apparition rapide mutations du gène de la polymérase du VHB (20 % par an). Il est donc recommandé d'utiliser une bi-thérapie anti-VHB chez tout patient devant initier des ARV. L'utilisation du tenofovir disoproxilfumarate (TDF), un anti-reverse transcriptase très puissant et actif contre le VHB a permis des progrès majeurs chez les patients naïfs ou pré-traités par lamivudine permettant ainsi de prévenir l'insuffisance hépatique terminale due au VHB. Le TDF associé à des combinaisons puissantes d'ARV représente actuellement l'option thérapeutique la plus efficace chez

les patients co-infectés avec un contrôle virologique dans plus de 95 % des patients après 5 ans de traitement. La clairance de l'antigène HBe survient cependant seulement dans 35 à 45 % des cas et celle de l'antigène HBs dans 3 % à 12 % des cas après 3 à 5 ans de traitement. Des améliorations significatives du statut histologique sont également observées même chez les patients cirrhotiques. D'importantes questions restent cependant à résoudre. Celle du moment optimum d'initiation du TDF dans le contexte de la co-infection. Les recommandations européennes de l'EACS (European AIDS Clinical Society) suggèrent de débiter par l'évaluation du degré de cirrhose, du taux de VHB-DNA (avec un seuil de 2000 IU/ml) puis des taux d'ALAT. La meilleure option thérapeutique est l'initiation précoce des ARV incluant le TDF associé soit à la lamivudine soit à l'emtricitabine 2, Lacombe. En cas de fibrose il est recommandé d'opter pour une bi-thérapie anti-VHB. Chez les patients avec génotype VHB-A, taux élevés d'ALAT et taux bas de VHB-DNA, il est suggéré de tenter un traitement d'1 an par IFN-a. Une autre question est celle de la stratégie à suivre vis à vis de la persistance

de la réplication du VHB sous TDF au long cours. Des stratégies d'intensification sont proposées mais doivent être confirmées. La surveillance du traitement de l'infection VHB repose sur les taux de VHB-DNA (tous les 6 mois) et sur une sérologie VHB annuelle afin d'identifier les patients avec contrôle viral et clairance de l'HBe/HBs bien que ce résultat soit exceptionnel. Les taux d'ADN-VHB sont faiblement prédictifs de la clairance de l'HBe/HBs.

Le taux d'HBe à 12 mois prédit la clairance à 36 mois et les taux d'HBs <400 UI/ml à l'initiation du traitement sont hautement prédictifs de la clairance de l'HBs. Cependant la pertinence clinique de ces marqueurs reste à confirmer car il n'est pas possible d'anticiper l'interruption du traitement avant clairance. La persistance de taux détectables de VHB-DNA reflète un traitement sub-optimal ou un échec thérapeutique devant faire rechercher des résistances virales. L'efficacité thérapeutique doit aussi être évaluée sur la régression de la fibrose sur la base de marqueurs non-invasifs. Enfin le traitement anti-VHB réduit le risque d'évolution vers l'HCC.

ENCART ASSURANCE

Depuis la survenue de la trithérapie, le pronostic des personnes infectées par le VIH s'est amélioré notablement. Les personnes traitées peuvent avoir accès à l'assurance vie sous certaines conditions.

En règle générale et au sens strict du terme, nous ne pouvons pas encore parler de guérison pour l'hépatite B car les traitements des patients co-infectés ne permettent pas d'éradiquer le virus mais simplement de réduire sa réplication. A l'heure actuelle, le pronostic à long terme de ces patients reste difficile à évaluer, exigeant une analyse minutieuse au cas par cas à des fins d'assurance.

Cependant pour les personnes co-infectées par le virus de l'hépatite C non répondeurs à l'interféron-rivabirine le pronostic était péjoratif à moyen terme. La survenue de nouveaux traitements a changé la donne et les options de traitement deviennent plus nombreuses. Les taux de guérison obtenus avec les nouveaux traitements sont aussi élevés chez les personnes co-infectées que chez les patients atteints par l'hépatite C uniquement.

La surveillance du traitement et l'évaluation de son efficacité se fait grâce à la mesure de la charge virale pour l'hépatite C (HCV RNA). Les personnes traitées qui ont l'HCV RNA négatif et un bilan hépatique normal ont une amélioration du pronostic à long terme avec une diminution de la mortalité. Elles peuvent également et dans ces conditions, avoir accès à l'assurance vie.

PRÉVENTION DE L'INFECTION VHB CHEZ LES SUJETS INFECTÉS PAR VIH

Il est recommandé de dépister le VHB lors du diagnostic de l'infection VIH avant initiation des antirétroviraux, et en cas de co-infection VHB d'évaluer la fonction hépatique. La présence d'anticorps anti-HBs à des titres > 10 IU/L est associée à une séroprotection et des titres > 100 IU/L sont associés à la protection à long terme. En cas de négativité de l'antigène HBs et des anticorps anti-HBs et anti-HBc, la vaccination anti-VHB est recommandée, mais son efficacité est limitée par le déficit immun lié à l'infection VIH. L'amélioration de l'efficacité de la vaccination anti-VHB par l'administration d'une dose additionnelle de vaccin a permis de mieux prévenir la transmission du VHB chez les patients infectés par le VIH.

TRANSPLANTATION HÉPATIQUE ET INSUFFISANCE HÉPATIQUE À VHB

Les progrès des traitements anti-VIH ont augmenté le besoin de prise en charge des hépatites chroniques B. Dans la plupart des cas d'insuffisance hépatique terminale la transplantation hépatique est la meilleure option avec des taux de survie semblables à ceux observés en mono-infection VHB. Elle doit être considérée rapidement dès l'apparition de signes d'insuffisance hépatique.

CONCLUSION

Des progrès remarquables ont ainsi été obtenus dans le traitement de ces deux hépatites associées à l'infection VIH et ont considérablement modifié le pronostic relatif de ces infections. S'il est encore trop tôt pour prédire l'efficacité des nouveaux traitements anti-VHC dans la prévention de la cirrhose et de l'hépatocarcinome les études en cours devraient prochainement donner des résultats très attendus, qui pourraient encore bouleverser les indications de ces traitements encore limitées par leur coût extrêmement élevé. L'efficacité de certains anti-rétroviraux sur l'hépatite B ont permis des progrès thérapeutiques plus modestes puisque la guérison reste exceptionnelle dans ce contexte mais ont encouragé des stratégies innovantes de prise en charge de cette infection ou de sa prévention remarquablement efficaces. Le nouveau défi reste celui de traitements réellement éradicateurs du virus VHB dans ce contexte de la co-infection VIH.

- Chen, J. Y. et al. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 11, 362–371 (2014); published online 18 February 2014; doi:10.1038/nrgastro.2014.
- Hsin-Yun Sun, Wang-Huei Sheng, Mao-Song Tsai, Kuan-Yeh Lee, Sui-Yuan Chang, Chien-Ching Hung Hepatitis B virus coinfection in human immunodeficiency virus-infected patients: A review *World J Gastroenterol* 2014 October 28; 20(40): 14598-14614. ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online).
- Kim, A. Y. & Chung, R. T. Coinfection with HIV 1 and VHC—a one-two punch. *Gastroenterology* 137, 795–814 (2009).
- Smith, C. et al. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study. *AIDS* 24, 1537–1548 (2010).
- Quan, V. M. et al. Risks for HIV, VHB, and VHC infections among male injection drug users in northern Vietnam: a case–control study. *AIDS Care* 21, 7–16 (2009).
- Van de Laar, T. et al. Evidence of a large, international network of VHC transmission in HIV-positive men who have sex with men. *Gastroenterology* 136, 1609–1617 (2009).
- Vogel M, Dominguez S, Bhagani S, Azwa A, Page E, Guiguet M, Valantin MA, Katlama C, Rockstroh JK, Nelson M. Treatment of acute VHC infection in HIV-positive patients: experience from a multicentre European cohort. *Antivir Ther.* 2010;15(2):267-79. doi: 10.3851/IMP150.
- Rockstroh, J. K. et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med.* 9, 82–88 (2008).
- European AIDS Treatment Network (NEAT) Acute Hepatitis C Infection Consensus Panel. Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *AIDS* 25, 399–409 (2011).
- Hernando, V. et al. All-cause and liver-related mortality in HIV positive subjects compared to the general population: differences by VHC co infection. *J. Hepatol.* 57, 743–751 (2012).
- Chen, T. Y. et al. Meta-analysis: increased mortality associated with hepatitis C in HIV-infected persons is unrelated to HIV disease progression. *Clin. Infect. Dis.* 49, 1605–1615 (2009).
- Benhamou, Y. et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 30, 1054–1058 (1999).
- Pineda, J. A. et al. Natural history of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis in HIV-infected patients. *Clin. Infect. Dis.* 49, 1274–1282 (2009).
- Giron-Gonzalez, J. A. et al. Natural history of compensated and decompensated VHC-related cirrhosis in HIV-infected patients: a prospective multicentre study. *Antivir. Ther.* 12, 899–907 (2007)
- Thein, H. H. et al. 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* 22, 1979–1991 (2008).
- Klein MB, Rollet-Kurhajec KC, Moodie EE, Yaphe S, Tyndall M, Walmsley S, et al. Mortality in HIV-hepatitis C co-infected patients in Canada compared to the general Canadian population (2003-2013). *AIDS* 2014; 28:1957-1965.
- Van der Meer, A. J. et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 308, 2584–2593 (2012).
- Berenguer, J. et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 50, 407–413 (2009).
- Lawitz, E. et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon α -2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect. Dis.* 13, 401–408 (2013).
- Lawitz, E. & Gane, E. J. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N. Engl. J. Med.* 369, 678–679 (2013).
- Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, et al. Sofosbuvir and Ribavirin for Hepatitis C in Patients With HIV Coinfection. *JAMA* 2014; 312:353-361.
- Lawitz, E. et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6737\(13\)62121-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6737(13)62121-2).
- Jacobson, I. M. et al. SVR results of a once-daily regimen of simeprevir (SMV, TMC435) plus sofosbuvir (SOF, GS 7977) with or without ribavirin in cirrhotic and non-cirrhotic VHC genotype 1 treatment-naïve and prior null responder patients: the COSMOS study [abstract LB-3]. Presented at the 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Washington, DC (2013).
- Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, Trinh R, Lalezari J, Wang C, et al. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial. *JAMA.* 2015 Mar 24-31;313(12):1223-31. doi: 10.1001/jama.2015.1328.

- Osinusi A, Townsend K, Kohli A, Nelson A, Seamon C, Meissner EG, et al. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection. *JAMA*. 2015 Mar 24;313(12):1232-9. doi: 10.1001/jama.2015.1373.
- Kourtis AP, Bulterys M, Hu DJ, Jamieson DJ. HIV-VHB coinfection-- a global challenge. *N Engl J Med* 2012; 366: 1749-1752 [PMID: 22571198 DOI: 10.1056/NEJMp1201796].
- Lacombe K, Rockstroh. HIV and viral hepatitis coinfections: advanced and challenges. *Guy* 2012;61(Supp 1):i47ei58. doi:10.1136/gutjnl-2012-302062.
- Chun HM, Roediger MP, Hullsiek KH, Thio CL, Agan BK, Bradley WP, Peel SA, Jagodzinski LL, Weintrob AC, Ganesan A, Wortmann G, Crum-Cianflone NF, Maguire JD, Landrum ML. Hepatitis B virus coinfection negatively impacts HIV outcomes in HIV seroconverters. *J Infect Dis* 2012; 205: 185-193 MID: 22147794 DOI: 10.1093/infdis/jir720].
- Wandeler G, Gsponer T, Bihl F, Bernasconi E, Cavassini M, Kovari H, Schmid P, Battegay M, Calmy A, Egger M, Furrer H, Rauch A. Hepatitis B virus infection is associated with impaired immunological recovery during antiretroviral therapy in the Swiss HIV cohort study. *J Infect Dis* 2013; 208:1454-1458.
- Hung CC, Wu SM, Lin PH, Sheng WH, Yang ZY, Sun HY, Tsai MS, Lee KY, Huang MS, Chang SF, Su YC, Liu WC, Chang SY. Increasing incidence of recent hepatitis D virus infection in HIV-infected patients in an area hyperendemic for hepatitis B virus infection. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1625-1633
- European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-185.
- Lopes VB, Hassing RJ, de Vries-Sluijs TE, El Barzouhi A, Hansen BE, Schutten M, de Man RA, van der Ende ME. Long-term response rates of successful hepatitis B vaccination in HIV-infected patients. *Vaccine* 2013; 31: 1040-1044.
- De Vries-Sluijs TE, Hansen BE, van Doornum GJ, Kauffmann RH, Leyten EM, Mudrikova T, Brinkman K, den Hollander JG, Kroon FP, Janssen HL, van der Ende ME, de Man RA. A randomized controlled study of accelerated versus standard hepatitis B vaccination in HIV-positive patients. *J Infect Dis* 2011; 203: 984-991.
- Potsch DV, Camacho LA, Tuboi S, Villar LM, Miguel JC, Genuíno C, Silva EF, Mendonça RM, Moreira RB, Barroso PF. Vaccination against hepatitis B with 4-double doses increases response rates and antibodies titers in HIV-infected adults. *Vaccine* 2012; 30: 5973-5977.
- Launay O, van der Vliet D, Rosenberg AR, et al; ANRS HB03 VIH-VAC-B Trial. Safety and immunogenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs standard hepatitis B vaccine regimen in adults with HIV-1: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1432e40.
- (OARAC) OoARAC. DHHS Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-infected Adults and Adolescents. *AIDS info website* 2013. Available from: URL: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL>.
- EACS European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines Version 7.0. 2013 Available from: URL: http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf.
- Schildgen O, Schewe CK, Vogel M, et al. Successful therapy of hepatitis B with tenofovir in HIV-infected patients failing previous adefovir and lamivudine treatment. *AIDS* 2004;18:2325e7.
- De Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2010;139:1934e41.
- Boyd A, Lasnier E, Molina JM, et al. Liver fibrosis changes in HIV-VHB-coinfected patients: clinical, biochemical and histological effect of long-term tenofovir disoproxil fumarate use. *Antivir Ther* 2010;15:963e74.
- Maylin S, Boyd A, Lavocat F, et al. Kinetics of HBs and HBe antigen and prediction of treatment response to tenofovir in antiretroviral-experienced HIV-VHB infected patients. *AIDS* 13 February 2012. doi:10.1097/QAD.0b013e328352224d.
- Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t) ide therapy: a systematic review. *J Hepatol* 2010; 53: 348-356 [PMID: 20483498 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.02.035].
- Tateo M, Roque-Afonso AM, Antonini TM, Medja F, Lombres A, Jardel C, Teicher E, Sebahg M, Roche B, Castaing D, Samuel D, Duclos-Vallee JC. Long-term follow-up of liver transplanted HIV/hepatitis B virus coinfecting patients: perfect control of hepatitis B virus replication and absence of mitochondrial toxicity. *AIDS* 2009; 23: 1069-1076.
- Coffin CS, Stock PG, Dove LM, Berg CL, Nissen NN, Curry MP, Ragni M, Regenstein FG, Sherman KE, Roland ME, Terrault NA. Virologic and clinical outcomes of hepatitis B virus infection in HIV-VHB coinfecting transplant recipients. *Am J Transplant* 2010; 10: 1268-1275.

Editeur
Paolo De Martin

life@scor.com

© Mai 2016 - ISSN : 2417-5021

Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement le présent ouvrage, sur quelque support que ce soit, sans autorisation de l'Éditeur. SCOR fait ses meilleurs efforts pour assurer l'exactitude de l'ensemble des informations fournies et décline toutes responsabilités en cas d'imprécision, inexactitude ou omission.

Crédit photos ©

SCOR
Global Life

SCOR Global Life
5, avenue Kléber - 75795 Paris Cedex 16
France
www.scor.com