



HAL
open science

Description générale et évaluation de l'atteinte hépatique des patients VIH multi-infectés par les virus de hépatites dans la cohorte Aquitaine ANRS CO3, de janvier 1996 à décembre 2017

Ingrid Gabriel

► **To cite this version:**

Ingrid Gabriel. Description générale et évaluation de l'atteinte hépatique des patients VIH multi-infectés par les virus de hépatites dans la cohorte Aquitaine ANRS CO3, de janvier 1996 à décembre 2017. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01911179

HAL Id: dumas-01911179

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01911179>

Submitted on 2 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Description générale et évaluation de l'atteinte
hépatique des patients VIH multi-infectés par les virus
de hépatites dans la cohorte Aquitaine ANRS CO3, de
Janvier 1996 à Décembre 2017**

Ingrid Gabriel

► **To cite this version:**

Ingrid Gabriel. Description générale et évaluation de l'atteinte hépatique des patients VIH multi-infectés par les virus de hépatites dans la cohorte Aquitaine ANRS CO3, de Janvier 1996 à Décembre 2017. Médecine humaine et pathologie. 2018. <dumas-01911179>

HAL Id: dumas-01911179

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01911179>

Submitted on 2 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018

Thèse n° 152

THESE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par Ingrid GABRIEL

Née le 6 Décembre 1989 à Suresnes (92)

Le 24 Octobre 2018

Description générale et évaluation de l'atteinte hépatique des patients VIH multi-infectés par les virus de hépatites dans la cohorte Aquitaine ANRS CO3, de Janvier 1996 à Décembre 2017.

Sous la direction du : Professeur Didier NEAU

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Fabrice BONNET
Madame le Docteur Pascale TRIMOULET
Monsieur le Professeur Charles CAZANAVE
Madame le Professeur Marie-Edith LAFON
Madame le Docteur Carine COURTAULT
Monsieur le Professeur Didier NEAU

Président
Rapporteur
Examineur
Examineur
Examineur
Examineur

« Mon projet, en embrassant la carrière médicale, n'était pas seulement de faire l'usage d'un stéthoscope...

La volonté d'engagement, l'humanisme en acte, tous ces idéaux étaient pour moi au principe de l'activité mystérieuse dont je suis témoin depuis l'enfance et qu'on appelle la médecine. »

Jean-Christophe RUFIN
Un léopard sur le garrot

Remerciements

Au président du jury,

Le Professeur Fabrice BONNET,

Merci de nous faire l'honneur de présider ce jury. Merci de m'avoir permis de monter ce projet au sein du GECSA, l'ensemble de l'équipe m'a été d'une aide précieuse. J'ai pu assister à vos cours lors de ma participation au DU sur le VIH et les hépatites, cela m'avait passionné. Soyez assuré de mon plus profond respect.

Aux membres du jury,

Le Professeur Charles CAZANAVE,

Merci, Charles, d'avoir accepté de participer à ce jury. J'ai eu l'honneur d'avoir pu bénéficier de tes connaissances clinique et théorique en tant qu'interne mais aussi de ta bonne humeur et de ta sympathie en dehors de l'hôpital. Sois assuré de ma plus grande gratitude.

Le Professeur Marie-Edith LAFON,

Merci de nous faire l'honneur de votre présence et de juger notre travail en apportant votre expertise de virologue. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Le Docteur Carine COURTAULT,

Merci, Carine, de siéger parmi les membres de ce jury. Mon passage dans votre service, en tant que jeune interne, restera un moment important de ma formation. J'ai appris aussi bien sur le plan clinique que sur le plan humain. Vous m'avez encouragé à m'intéresser à l'infection VIH, sans quoi je n'aurais sûrement pas fait ce travail.

Au rapporteur,

Le Docteur Pascale TRIMOULET,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et du regard expert que vous avez apporté en tant que rapporteur. Soyez assuré de mon plus profond respect.

A mon directeur,

Le Professeur Didier NEAU,

Merci d'avoir dirigé cette thèse. Pour votre disponibilité, votre patience et vos multiples relectures. Mon passage dans votre service m'a enseigné la rigueur diagnostique ainsi que la remise en question. Merci de m'avoir fait confiance pour ce travail, j'espère qu'il sera à la hauteur de vos espérances.

A ma Famille :

A mes parents: mon père, qui m'a transmis l'envie d'être médecin et pour sa force et son optimisme dans les épreuves de la vie. Ma maman, qui tient une place centrale dans notre famille par son amour et son soutien indéfectible notamment durant ces 10 années, ce n'est pas fini! Pour les voyages, le Cap-Vert, le kite!

A mon frère: The BEST!

Aux Couz: Greg (et Anne), cousin et frère! clara et hugo pour nos vacances à Cannes. Leo pour les soirées à st raph et Nini, sud-est représente!

A mes grand-parents et cath qui brillent par l'importance qu'ils ont eu.

Aux Henriot'S: Véronique et Stéphane pour leur accueil dans leur famille. A Ju (BB aussi) meilleur beau-frère et aux grands parents bretons.

Aux RIB': Loulou, jumeaux et compagnon de galère jusqu'au bout, Joe le Che-hippie, Mama la Belge. A Lolo, marraine/médecin et à Alain.

A mes Amis qui ont contribués de près ou de loin à cette aventure :

Aux copains de NEUNEU, au camps 5ème, au frat, à la team noirmout: Tuttur, La vilaine, Lucas, Quentin, Nadeem. Martine sans qui je n'aurais jamais eu ma P1, Bertrand, Benji, Candou.... Et tous les autres.

Lulu ma plus grande lectrice et relectrice, éternelle vagabonde, merci pour tes histoires à rallonge !

Aux COLOC'S, grace à qui l'externat a été une aventure: Roro compagnon de la première heure, Lolo pour ton méticuleux-gigantissime-bordélisme, Camillou les bons plans et Greg pour tes montages et choix de films si pointus.... Pour ces 3 années passées ensemble!

Clo et Flo, coloc pour la vie! Flo pour ta main verte et tes bonnes idées... Clo pour ta présence dans les dernières lignes droite et surtout pour ton éternelle modestie!

Aux Zouzettes POsiennes, pour nos WE poulailler: Clo IKEA, Oriane, Youyou, Marie, Marion, Sikette, Clo, Lolo....

Montois de tout bord: Cécé, Charlinou et Nath, les colocs de l'enfer de mont2 (alizée et flore) et les autres belles rencontres.

Aux plus ou moins Bordelais: Milou, MJ et la bande de la Cueva : Sandra et Poppy, Sofiane, titouan et aurélie.

Aux co-internes bienveillants: martin, barbara, riton, lisa, max...

A Audrey, soeur de coeur et d'esprit.

A tous les médecins bienveillants qui ont contribué à ma formation:

Pr HANSLICK, Aurélien, la réa de Foch, le service de chirurgie digestive de Mignot et ses urgences traumatolo/apéro. Le service ORL de St Germain, les Dr PECASTAING et le Dr ETCHETO.

Le meilleur pour la fin : Jeremy pour ta patience, ton écoute et ton amour. Pour nos futurs projets et voyages, notre passion pour l'Océan et nos prochains mois à TAHITI !

Table des matières

Abréviations	1
Table des illustrations	3
Introduction	4
1.1 La co-infection VIH - VHB et VHD	6
A. Epidémiologie	6
B. Histoire de l'hépatite chronique B et delta	7
a. L'hépatite chronique B.....	7
b. L'hépatite chronique delta	9
C. Les particularités des co-infections avec les virus des hépatites	10
a. La co-infection VIH-VHB.....	10
b. La co-infection VIH-VHB-VHD	11
D. Prise en charge thérapeutique	12
a. Co-infection VIH-VHB	12
b. Co-infection VIH-VHB-VHD	13
1.2 La co-infection VIH – VHC	15
A. Epidémiologie	15
B. Histoire de l'hépatite chronique C (Figure 2)	16
C. Les particularités de la co-infection VIH -VHC	18
D. Prise en charge thérapeutique	19
1.3 La multi-infection VIH-VHB-VHC +/- VHD	22
A. Epidémiologie	22
B. Les interactions virologiques	22
a. L'interaction entre le VHB et le VHC	22
b. Les interactions entre le VHB, le VHC et l'hépatite delta.....	22
c. Evolution des interactions au cours des traitements.....	23
C. L'atteinte hépatique	24
a. Lors de la multi-infection	24
b. Les facteurs influençant l'atteinte hépatique chez les PPVIH en dehors des virus	24
1.4 Les méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique	26
A. La ponction biopsie hépatique (PBH)	26
B. Les méthodes non invasives (Tableau 1)	27
C. Les seuils décisionnels et associations de tests	31
a. Le score METAVIR	31
b. Les différents seuils.....	31
c. Association de tests non invasifs	35
2. Objectifs de l'étude	37
3. Matériel et Méthodes	38
3.1 Type d'étude	38
3.2 Source des données	38
A. Aspect éthique	38
B. Recueil des données	39
3.3 Critères d'inclusion et d'exclusion	39
A. Critères d'inclusion	39
B. Critères d'exclusion.....	40
3.4 Variables cliniques et biologiques	40

3.5 Mesure de la fibrose hépatique	42
3.6 Méthodes d'analyse statistique	43
4. Résultats	44
4.1 Population étudiée	44
4.2 Caractéristiques des patients multi-infectés	45
4.3 Les facteurs associés à la cirrhose	50
4.4 Comparaison des patients en fonction de leur statut VHD (VHD+/VHD-).....	54
5. Discussion	56
5.1 La validité externe de l'étude.....	57
5.2 Les choix méthodologiques.....	58
A. Choix des outils d'évaluation de la fibrose	58
B. Choix des cut-off pour définir la cirrhose.....	58
C. Choix du score METAVIR pour classer les patients dans le groupe cirrhose.....	59
5.3 Les résultats	60
A. Incidence de la cirrhose	60
B. Facteurs associés à la cirrhose	60
C. Interactions virologiques	61
D. La prise en charge des patients.....	61
5.4 Les limites de l'étude	63
A. Les informations liées aux hépatites.....	63
B. Les comorbidités	63
C. Les outils d'évaluation de l'atteinte hépatique	63
5.5 Les perspectives	64
Conclusion.....	65
Bibliographie.....	66
Annexes	71
SERMENT D'HIPPOCRATE	73

Abréviations

AAD : Agents Antiviraux Directs

Ac : Anticorps

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

Ag : Antigène

AIDS : Syndrome de l'immunodéficience acquise

ALAT : Alanine aminotransférase

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARFI : Acoustic Radiation Force Impulse

ARV : Antirétroviraux

ASAT : Aspartate aminotransférase

CHC : Carcinome hépatocellulaire

DFG : Débit de Filtration glomérulaire

FTC : EMTRICITABINE

HAART : Highly Active Antiretroviral Therapy

HSH : Homme ayant des relations sexuelles avec des hommes

HTA : Hypertension artérielle

IC95 : Intervalle de confiance à 95%

IgM : Immunoglobuline de type M

IgG : Immunoglobuline de type G

IMC : Indice de Masse Corporelle

IQR : Interquartile range

kPa : Kilo Pascal

MDH : Médiane des mesures hépatiques

NASH : Stéatohépatite d'origine non alcoolique

PrEP : Prophylaxie pré-exposition

PEG-IFN : Interferon pégylé

PVVIH : Personne vivant avec les Virus de l'Immunodéficience Humaine

Q1 : 1er quartile - Q3 : 3ème quartile

RR : Risque relatif

RVS : Réponse virologique soutenue

SC : Sous cutané

SLAM : Le fait d'avoir des rapports sexuels sous l'emprise de psychotropes

TAF : Ténofovis alafénamide fumarate

TDF : Ténofovis disproxil fumarate

UDI : Usagers de drogues intra veineuses

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VHD : Virus de l'hépatite delta

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

3TC : Lamivudine

Table des illustrations

Figure 1 - Histoire naturelle de l'hépatite B

Figure 2 - Représentation schématique de l'histoire naturelle de l'infection par le VHC

Figure 3 - Mécanismes d'hépatotoxicité pouvant expliquer la sévérité de l'atteinte hépatique chez les PVVIH

Figure 4 - Echelle des valeurs d'élasticité hépatique en kPa selon le stade de fibrose (F) et sa correspondance en score de METAVIR chez les patients VIH-VHC.

Figure 5 - Echelle des valeurs d'élasticité hépatique en kPa selon le stade de fibrose (F) et sa correspondance en score de METAVIR chez les patients VIH-VHB.

Figure 6 - Diagramme de flux

Tableau 1 - Facteurs limitant l'interprétation des différentes méthodes d'évaluation de la fibrose selon Actualisation 2014 du Rapport Morlat

Tableau 2 - Le score METAVIR

Tableau 3 - Comparaison des tests non invasives chez les patients co-infectés VIH-VHB et VIH-VHC : seules, AUROC, IC.

Tableau 4 - Caractéristiques générales, de l'atteinte hépatique et de l'infection par le VIH des patients multi-infectés

Tableau 5 - Caractéristiques de l'hépatite B, C et delta des patients multi-infectés

Tableau 6 - Comparaison des groupes cirrrose et non cirrrose en fonction des caractéristiques générales

Tableau 7 - Comparaison des groupes cirrrose et non cirrrose en fonction des caractéristiques de l'infection VIH

Tableau 8 - Comparaison des groupes cirrrose et non cirrrose selon les caractéristiques des infections par l'hépatite B et l'hépatite C.

Tableau 9 - Comparaison en sous-groupe selon le statut VHD

Annexe 1 - Formule pour l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique par les méthode FIB-4

Annexe 2 - Formule pour l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique par la méthode Forns

Annexe 3 - Formule pour l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique par la méthode APRI

Annexe 4 - Tableau de classification CDC de l'infection VIH

Introduction

La prévalence de l'infection par les virus des hépatites B (VHB), C (VHC) et delta (VHD) est plus importante chez les PVVIH (Personne vivant avec les Virus de l'Immunodéficience Humaine) compte tenu de leurs modes de transmission similaires.

Depuis l'avènement des HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) entraînant une diminution des décès dus au VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine), l'atteinte hépatique est la première cause de mortalité chez les patients co-infectés VIH-VHB et VIH-VHC.

Dans le cas de multi-infection, il existe peut-être des interactions virologiques et la prise en charge thérapeutique combinée de ces différents virus est parfois difficile.

Afin de décrire les caractéristiques générales de ces patients et d'évaluer l'importance du retentissement hépatique dans le cadre spécifique de la multi-infection VIH-VHB-VHC +/- VHD, nous avons mené une étude rétrospective à partir de la cohorte ANRS Aquitaine CO3.

Dans un premier temps, nous détaillerons les différentes spécificités des co-infection VIH-VHB +/- VHD et VIH-VHC ainsi que la multi-infection VIH-VHB-VHC +/- VHD puis nous examinerons l'atteinte hépatique qui en découle.

Etat actuel des connaissances

1.1 La co-infection VIH - VHB et VHD

A. Epidémiologie

Le VIH et le VHB partagent des voies de transmission similaires : transmission sexuelle notamment chez les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH) ou transmission sanguine, notamment chez les usagers de drogues intra-veineuses (UDI) et également lors d'une transmission verticale (materno-foetale). Ceci explique que les PVVIH présentent des marqueurs sérologiques mettant en évidence un contact avec le VHB (infection active ou contact ancien). D'après une étude réalisée en 2004 chez 1849 patients répartis dans 167 services sur l'ensemble du territoire français, la co-infection VIH-VHB (définie par un antigène HBs ou un ADN VHB positif) était de 7 % (IC (5,9-8,1)) **(1)**. A l'échelle mondiale, la co-infection VIH-VHB est plus fréquente dans les zones de forte endémie VIH et VHB, à savoir l'Afrique subsaharienne, le sous-continent Indien et l'Asie du Sud-Est **(2)**. Ainsi, la prévalence de la co-infection est estimée à 15% en Afrique subsaharienne.

La co-infection par le virus delta ne pouvant exister qu'en cas d'infection conjointe par le VHB, celle-ci était retrouvée chez 12,4% des patients VIH-VHB lors d'une enquête multicentrique réalisée en France en 2008 **(3)**. Par ailleurs, 19% de ces mêmes patients co-infectés VIH - VHB n'avaient pas bénéficié du dépistage de l'hépatite delta.

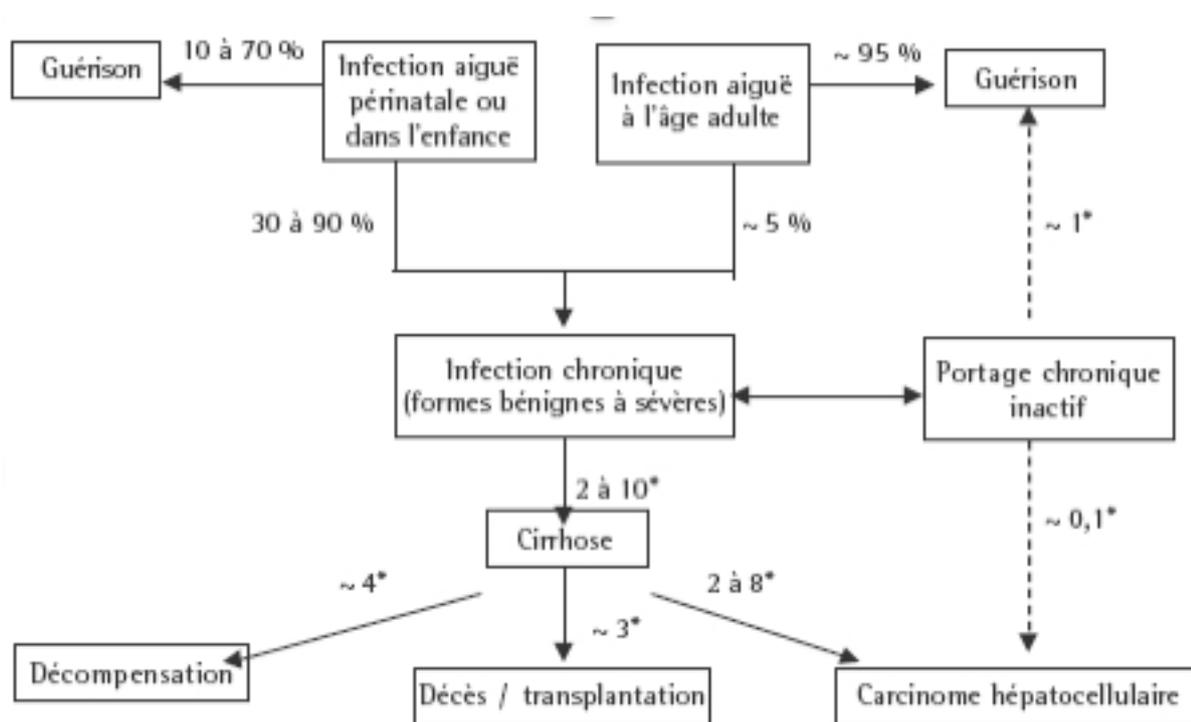
B. Histoire de l'hépatite chronique B et delta

a. L'hépatite chronique B

Le VHB est un *Hepadnaviridae*, virus à ADN partiellement bicaténaire. La primo-infection par le VHB est à l'origine d'une hépatite aiguë dont la symptomatologie sera différente selon le terrain et l'âge. Plus l'infection initiale est précoce, plus le risque d'évolution vers une infection chronique est importante, ce qui explique une prévalence plus importante dans les régions du monde où la transmission verticale (materno-fœtale) est prépondérante.

Lors d'une infection aiguë par le VHB, le passage à la chronicité se fait dans 5% des cas, chez l'adulte hors immunodépression (Figure 1).

Figure 1 : Histoire naturelle de l'hépatite B (4)



* incidence pour 100 personnes années

L'hépatite B chronique est définie par la persistance de l'Ag HBs dans le sang pendant plus de 6 mois après la contamination initiale. L'hépatite B évolue en plusieurs phases non fixes dans le temps et correspondant à des stades différents d'activité du virus médiés sur le plan immunologique, entraînant une atteinte hépatique plus ou moins importante.

L'évolution naturelle de l'hépatite chronique B est marquée par l'existence de phases de réactivation caractérisées par une majoration de l'ADN VHB circulant et des transaminases, notamment les ALAT, ainsi qu'un risque d'aggravation de la fibrose hépatique.

Une séroconversion HBe (disparition de l'antigène HBe au profit de l'anticorps anti-HBe) témoigne du portage inactif du VHB lorsqu'elle est associée à un taux d'ADN VHB indétectable ou faible et à des valeurs d'ALAT normales. Elle peut être obtenue spontanément ou sous traitement. A ce stade, les lésions histologiques hépatiques régressent **(4)**. Cette séroconversion peut plus rarement être associée à l'émergence d'un virus mutant dit « pré-core » porteur de substitutions nucléotidiques empêchant la synthèse de la protéine précurseur de la protéine HBe. L'hépatite chronique B à mutant « pré-core » est associée à une faible rémission spontanée et à un pronostic à long terme plus péjoratif au niveau histologique.

b. L'hépatite chronique delta

Le virus de l'hépatite delta (VHD) est un virus à ARN dont l'enveloppe contient l'antigène de surface du VHB (Ag HBs). Il peut exister qu'en présence du virus de l'hépatite B dont il emprunte la capsid mais est autonome pour sa réplication. Les marqueurs d'une co-infection par le VHD sont la présence d'anticorps anti-VHD (IgM et/ou IgG totaux) et d'un ARN VHD positif.

Les mécanismes de clairance spontanée ou de passage à la chronicité sont encore peu clairs. Des études de cohorte ont mis en évidence la présence d'interférences virales avec une inhibition de la réplication du VHB lors de la présence d'une hépatite delta active **(5)**.

La co-infection VHB-VHD est associée à une atteinte hépatique plus sévère avec une évolution plus rapide vers la cirrhose et un risque de décompensation hépatique plus important qu'en cas d'infection exclusive par le VHB. Dans une étude italienne, 30% des patients co-infectés VHB-VHD, suivis sur une période de 28 ans, évoluaient vers la cirrhose **(6)**.

C. Les particularités des co-infections avec les virus des hépatites

a. La co-infection VIH-VHB

Les effets de l'infection par le VIH sur l'histoire de l'hépatite B chronique sont multiples, montrant une aggravation globale du pronostic.

- Un risque de passage à la chronicité multiplié par 5 en comparaison avec les patients mono-infectés VHB, objectivé par une diminution de la séroconversion HBe et HBs.
- Un risque de cirrhose augmenté, objectivé lors d'une étude menée en 2005, comparant l'histologie hépatique de patients co-infectés à des patients mono-infectés par le VHB : 28% des co-infectés présentaient une cirrhose contre 13% des mono-infectés ($p = 0,04$) en l'absence de traitement spécifique anti VHB **(7)**.
- Un risque de carcinome hépatocellulaire (CHC) augmenté.
- Une mortalité liée à une pathologie hépatique plus fréquente. Dans une étude de cohorte de patients HSH menée par Thio et al jusqu'en 2002, la mortalité d'origine hépatique était plus élevée chez les patients co-infectés VIH-VHB que chez les mono infectés VIH (respectivement 14,2 versus 1,7 pour 100 patients/années, $p < 0,001$), notamment quand le nadir de lymphocytes T CD4 était bas. Dans cette même étude, était montré un risque de mortalité d'origine hépatique multiplié par 2 au début des HAART en 1996. Ces résultats étaient expliqués par le fait que ces traitements étaient dirigés seulement contre le VIH sans prendre en compte l'infection par le VHB **(8)**.

En revanche, le traitement de l'infection par le VHB chez les patients co-infectés VIH-VHB modifie le pronostic hépatique. Dans une étude menée par Piroth et al en 2015, comparant des patients présentant une hépatite B chronique avec ou sans co-infection VIH, il n'était pas retrouvé de lien statistique entre le risque de cirrhose et/ou de CHC et l'infection par le VIH. A noter que les patients co-infectés recevaient pour plus de 95% d'entre eux un traitement actif aussi bien sur le VIH que sur le VHB **(9)**.

A l'inverse, il n'existe pas de conséquence évidente de l'infection par le VHB sur l'évolution de l'infection par le VIH **(10)**. Une étude menée par Konopnicki et al en 2005, portant sur la cohorte EUROSIDA, montrait que l'incidence des événements classant SIDA était similaire entre le groupe

des patients co-infectés VIH-VHB et mono-infectés VIH (respectivement 3,3 pour 100 patients-années et 3,4 pour 100 patients années avec $p = 0,61$) **(11)**.

Malheureusement, l'atteinte hépatique reste une des principales causes de décès chez les patients infectés par le VIH, même si elle semble être stabilisée, voire en légère décroissance entre 2005 et 2010 (respectivement 16,7% des décès en 2005 contre 13 % en 2010) **(12)**.

Dans l'étude Mortavic menée entre 1995 à 2010 en France, sur 230 patients infectés par le VIH décédés, 108 (47%) étaient porteurs d'au moins un marqueur d'une hépatite chronique. Sur les 30 patients décédés d'une cause hépatique, 67% étaient porteurs d'une hépatite chronique C, 13% porteurs d'une hépatite chronique B et 13% co-infectés VHB-VHC.

b. La co-infection VIH-VHB-VHD

D'après une étude sur la cohorte EUROSIDA en 2011, la prévalence en Europe de l'infection VHD chez les patients co-infectés VIH-VHB est de 14,5% avec un gradient Nord-Sud de 9 à 25% **(13)**. Cette triple infection entraîne une augmentation de la morbi-mortalité due à l'atteinte hépatique. Il n'a pas été mis en évidence d'impact du VHD sur l'évolution immunovirologique de l'infection par le VIH.

En revanche, il semble exister une action inhibitrice de l'infection chronique par le VHD sur la réplication du VHB, comme le montre une étude menée par Boyd et al. Après ajustement avec les autres facteurs influençant la réplication virale, la réplication du VHB était significativement diminuée dans le groupe de patient VIH-VHB-VHD comparativement au groupe de patient VIH-VHB ($OR=3.85$, $IC95\%: 1.13-13.10$, $p=0.03$) **(14)**. Dans cette même étude, il était montré la présence de variations dans le temps des interactions virales avec des augmentations ponctuelles de la charge VHB plasmatique.

D. Prise en charge thérapeutique

a. Co-infection VIH-VHB

Les objectifs du traitement contre le VHB sont l'indéfectabilité durable de l'ADN VHB et la séro-conversion HBe chez les patients porteurs d'un virus sauvage. L'atteinte de ces objectifs permet de diminuer la progression, voire une régression de la fibrose hépatique.

Depuis 2015, les recommandations mondiales et françaises **(15,16)** s'accordent sur la nécessité d'instaurer un traitement ayant une double activité anti-VIH et anti-VHB dès que possible chez l'ensemble des PVVIH, indépendamment du taux de lymphocytes T CD4 ou des paramètres relatifs au VHB.

Les molécules actives sur les deux virus sont :

- Ténofovir disoproxyl fumarate (TDF). Il s'agit d'un analogue nucléotidique qui a une barrière génétique de résistance élevée. Il présente une néphrotoxicité. Il peut être combiné à l'emtricitabine sous la forme d'un comprimé unique (TRUVADA®).
- Lamivudine (3TC) et emtricitabine (FTC). Il s'agit d'analogues nucléosidiques. Leur principal inconvénient est l'apparition inévitable de mutations du VHB lors de leur utilisation en monothérapie.
- Ténofovir alafénamide fumarate (TAF). Apparenté au TDF, il s'agit du plus récent analogue nucléotidique qui présente l'avantage de ne pas être néphrotoxique. Il peut lui aussi être combiné au FTC seul sous le nom de DESCOVY (non commercialisé en France à ce jour) ou en association avec différentes molécules ayant une activité anti-VIH (ODEFSEY® ou GENVOYA®).

D'autres molécules existent dans le traitement du VHB mais ont peu ou pas d'activité significative sur le VIH.

- Adéfovir (ADV). Il s'agit d'un analogue nucléotidique, son utilisation est actuellement très rare.

- Entécavir. Il s'agit d'un analogue nucléosidique. Des mutations sur le VHB et sur le VIH peuvent apparaître sous traitement en monothérapie. De plus, il existe des résistances croisées avec la lamivudine.
- Interféron pégylé alfa (PEG-IFN). Il s'agit du plus ancien traitement anti-VHB, qui présente comme inconvénient principal, son mode d'administration sous-cutané (SC) une fois par semaine et des effets secondaires.

Les stratégies thérapeutiques

Le ténofovir (TDF ou TAF) est la molécule de choix dans la co-infection VIH-VHB pour sa barrière génétique élevée et l'absence de mutation du VHB au TDF. Les recommandations s'accordent à proposer, comme traitement de première intention, le TDF ou le TAF en association avec le 3TC ou le FTC **(15,16)**. En cas de contre-indication néphrologique à débiter ou poursuivre un traitement par TDF, la molécule de substitution proposée est l'entécavir associée à des molécules actives sur le VIH pour éviter l'émergence de mutations. Sa posologie devra être doublée en cas d'antécédent d'exposition à la lamivudine en raison d'un risque de mutations croisées, et donc d'échec virologique.

b. Co-infection VIH-VHB-VHD

L'objectif recherché du traitement est une négativation de l'ARN VHD **(16)**. Le traitement antirétroviral doit être débuté d'emblée chez les patients VIH-VHB-VHD et doit comprendre une molécule active sur le VIH et le VHB, ainsi qu'un traitement anti-VHD lorsque l'ARN du VHD est positif et qu'il existe une fibrose significative ($F \geq 2$).

Le traitement actuellement recommandé est l'IFN pendant une durée de 48 semaines, bien que l'efficacité de ce traitement n'ait jamais été prouvée chez les patients VIH+ et que son efficacité soit observée chez moins de 30% des patients traités hors infection par le VIH.

Il semblerait que les inhibiteurs nucléos(t)idiques utilisés dans le traitement de l'hépatite B, comme le ténofovir (TDF ou TAF), puissent avoir une efficacité indirecte sur la décroissance voire

l'indélectabilité de l'ARN VHD grâce à leurs action anti-VHB. Dans une étude menée chez 18 patients présentant une co-infection VIH-VHB-VHD, 10 patients ont présenté une diminution de l'ARN VHD et du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) au cours d'un traitement anti-VHB. De plus, 3 patients ont présenté un ARN VHD indélectable et un niveau ALAT normal au cours d'un traitement anti-VHB. Un lien statistiquement significatif a été mis en évidence entre la diminution de l'ARN VHD et une décroissance de l'ADN VHB et du taux d'ALAT **(17)**.

1.2 La co-infection VIH – VHC

A. Epidémiologie

Le virus de l'hépatite C, longtemps désignée « hépatite non A non B », a été séquencé en 1989. C'est un virus à ARN de la famille des *Flaviviridae*. Il se décline sous forme de sept génotypes majeurs et de nombreux sous-types. Les génotypes se distinguent par leur évolution séparée dans différentes régions géographiques avec une prédominance des génotypes 1 et 4 en France (57% et 18% respectivement) **(18)**.

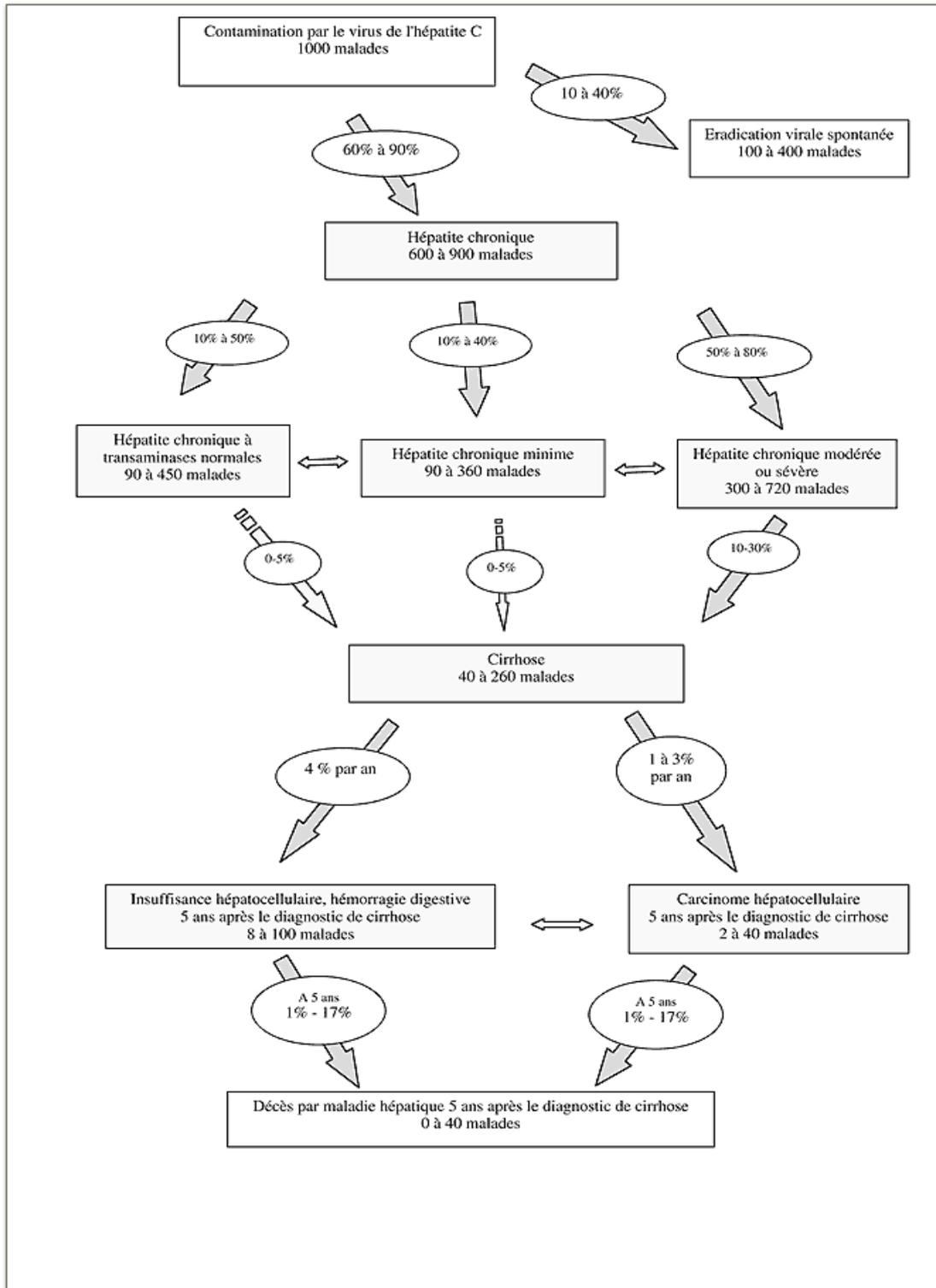
D'après une méta-analyse regroupant l'ensemble des études portant sur la co-infection VIH-VHC, menées entre 2004 et 2012 en France (InVS, Prospecth, VESPA 1 et 2, HEPAVIH), la prévalence de la co-infection VIH-VHC est estimée à 16 - 18 % en 2012 avec un taux de prévalence de l'infection chronique à 10 % marquant une diminution par rapport aux premières études menées en 2004 qui objectivait une prévalence à 22% **(18)**.

Il existe une modification des modes de transmission depuis la découverte du virus. Avant les années 1990, l'usage de drogues intraveineuses (UDI) et les transfusions de produits dérivés du sang étaient les deux principales voies de transmission en Europe. Les transmissions par transfusions sont rapidement devenues anecdotiques et les contaminations par UDI ont diminué progressivement. Elles représentent environ 66% des co-infectés VIH-VHC. Depuis les années 2000, est décrite une augmentation des transmissions par voie sexuelle dans la population HSH, reflet de l'émergence de nouvelles pratiques d'injections de drogues en contexte sexuel dit à « haut risque » nommées « SLAM ». Dans ce contexte, est décrite une augmentation de la prévalence de la co-infection VIH-VHC chez les HSH, moins de 4% en 2004 (InVS) contre 6% en 2011 (Vespa2). De plus, est constatée une évolution des caractéristiques de la population VIH-VHC, une augmentation de la proportion de HSH passant de moins de 5% en 2004 à plus de 20% en 2012, avec une différence entre les HSH UDI et les HSH non UDI (14 % et 7 % respectivement (Vespa2)).

B. Histoire de l'hépatite chronique C (Figure 2)

L'hépatite C est une infection qui entraîne systématiquement une phase aiguë, le plus souvent symptomatique, qui peut se chroniciser dans 60 à 90 % des cas **(19)**. L'infection chronique par le VHC est définie par un anticorps anti-VHC positif associé à la persistance de l'ARN du VHC 6 mois après l'infection initiale. L'évolution de la maladie chronique est variable selon les patients. On distingue plusieurs formes selon l'élévation des transaminases et le niveau d'atteinte hépatique. La fibrose hépatique est la principale complication de l'hépatite C chronique et nécessite une évaluation et une classification précise. Dans 20 à 30% des cas, se développe une cirrhose du foie qui peut elle-même se compliquer d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) dans 2 à 5% des cas par an **(20)**. La progression de la fibrose est variable selon les patients. Elle dépend de facteurs liés au patient (âge, sexe, stéatose hépatique, immunodépression) et à son environnement (consommation d'alcool et certaines thérapeutiques hépatotoxiques).

Figure 2 : Représentation schématique de l'histoire naturelle de l'infection par le VHC (19)



C. Les particularités de la co-infection VIH -VHC

Les patients co-infectés VIH-VHC ont actuellement deux profils distincts : l'un avec une co-infection ancienne et pour conséquence une fibrose sévère voire une cirrhose ; l'autre, correspondant à une co-infection plus récente avec une prise en charge précoce de l'infection VIH, l'utilisation de HAART moins hépatotoxiques et qui présente une évolution de l'hépatite C chronique qui se rapproche des patients mono-infectés par le VHC **(21)**.

Néanmoins, il persiste un sur-risque de progression de la fibrose chez les patients co-infectés compte tenu de l'inflammation chronique due au VIH même contrôlé et des fréquentes comorbidités sur ce terrain. Lors d'une étude sur la prévalence de la fibrose hépatique F3/F4 au sein de la cohorte HEPAVIH en 2011 sur 528 patients, 290 (55%) avaient une fibrose avancée F3/F4 évaluée par différentes méthodes (PBH, FibroScan®, Fibrotest®) **(22)**. Dans cette même cohorte, 43% des décès étaient d'étiologie hépatique, ce qui en fait la première cause de mortalité chez les patients co-infectés VIH-VHC. Le sur-risque hépatique et le risque de transmission justifient donc d'une prise en charge thérapeutique adaptée.

Par ailleurs, il ne semble pas exister d'impact significatif du VHC sur l'évolution de l'infection par le VIH.

D. Prise en charge thérapeutique

L'objectif principal du traitement de l'hépatite C chronique est l'obtention d'une réponse virologique soutenue (RVS) définie par un ARN VHC indétectable de manière pérenne témoin d'une guérison définitive.

Depuis mai 2016, les nouveaux agents antiviraux directs (AAD) sont accessibles à l'ensemble des patients présentant une hépatite C chronique. Cette date correspond à l'annonce de la Ministre des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes de l'accès universel aux nouveaux traitements. Cette recommandation est intégrée dans un projet de Santé Publique motivé par l'avènement des nouvelles molécules pangénotypiques qui bouleversent la prise en charge de ces patients, permettant d'accéder à une guérison définitive du VHC et d'envisager une prise en charge thérapeutique de l'ensemble des patients infectés d'ici 2025.

La prise en charge thérapeutique des patients co-infectés VIH-VHC implique l'anticipation des interactions entre les traitements ARV pour le VIH et les AAD. Les dernières recommandations de l'AFEF (mars 2018), dans une dynamique de simplification des stratégies thérapeutiques, ne différencient plus la prise en charge thérapeutique du patient co-infecté VIH-VHC de celle du mono-infecté VHC. Les conditions permettant de différencier une prise en charge des patients dans le cadre d'un parcours simplifié ou spécialisé sont : la co-infection avec le VHB et/ou le VIH, l'antériorité des traitements anti-VHC et échecs éventuels, le degré d'atteinte hépatique et la présence d'une insuffisance rénale sévère ($DFG < 30\text{ml/min/1,73m}^2$). Dans ces cas, le type de stratégie thérapeutique relève d'une décision prise au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) **(23)**.

➤ Les nouvelles thérapeutiques

Les AAD présentent une efficacité semblable entre les patients co-infectés VIH-VHC et les mono-infectés VHC. Leur utilisation en association a conduit à l'amélioration considérable des chances de guérison dans plus de 95 % des cas **(24)**. De plus, certaines associations présentent une activité pangénotypique. Ils se déclinent en différentes sous classes :

- Inhibiteurs de protéase NS3-4A comprenant le glecaprevir et Grazoprevir
- Inhibiteurs du complexe NS5A comprenant le velpatasvir, pibrentasvir, ledipasvir et elbasvir
- Inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la polymérase NS5B représentés par le sofosbuvir.
- Inhibiteurs non nucléosidiques de la polymérase NS5B moins utilisés.

Les deux stratégies thérapeutiques recommandées répondent à des critères d'efficacité virologique avec une RVS > 95%, de facilité d'utilisation et de tolérance.

- Les stratégies pangénotypiques peuvent être utilisées quels que soient le génotype du VHC et le parcours de soins (simplifié/spécialisé) :
 - ⇒ Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa®) pendant 12 semaines
 - ⇒ Glecaprevir + Pibrentasvir (Maviret®) pendant 8 à 12 semaines
- Les stratégies selon le génotype sont de deux types et s'adressent aux patients infectés par un VHC de génotype 1 ou 4.
 - ⇒ Sofosbuvir + Ledipasvir pendant 8 semaines
 - ⇒ Grazoprevir + Elbasvir 12 semaines

➤ Les anciens traitements

Ils comprenaient successivement, l'interféron alpha seul puis la bithérapie interféron alpha pégylé et la ribavirine (PEG-IFN/RBV).

- Les interférons : premiers traitements utilisés dans l'infection par le VHC. L'interféron alpha a été remplacé par le PEG-IFN, ayant une demie-vie plus longue et permettant de réduire la fréquence des injections. Bien que de moins en moins utilisé en monothérapie ou bithérapie avec la ribavirine, il reste utilisé dans certaines associations d'antiviraux.

- Ribavirine : analogue nucléosidique de synthèse de la guanosine. Elle a un effet synergique lors de son utilisation en bithérapie avec le PEG-IFN. Elle est parfois utilisée en association avec les DAA.

En plus de l'obtention d'une guérison virologique au décours de l'arrêt du traitement, l'autre objectif majeur est l'amélioration du pronostic hépatique. Une étude menée dans la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH en 2015, évaluait l'impact hépatique d'une réponse virologique soutenue (RVS) chez les patients co-infectés VIH-VHC. Sur 98 patients traités, 53 présentaient une RVS, dont 51% avaient une diminution d'au moins 30% du score de Fibroscan® au contrôle à 1 an du traitement (IC 95%: 11-36). De plus, on retrouvait cette même diminution du score de Fibroscan® chez 21% des patients traités mais n'ayant pas une RVS **(25)**.

1.3 La multi-infection VIH-VHB-VHC +/- VHD

Il existe peu d'études portant sur la multi-infection par les virus des hépatites chez les patients infectés par le VIH.

A. Epidémiologie

Dans une étude épidémiologique française réalisée en 2004, la prévalence des co-infections VHB-VHC chez les personnes infectées par le VIH s'élevait à 0,8 % (IC95(0,5-1,3)) **(1)**. Il existe peu d'études évaluant la prévalence de la quadri-infection VIH-VHB-VHC-VHD. La quadri-infection était retrouvée chez environ 3% des patients co-infectés VIH-VHB dans une étude française parue en 2006 **(26)**.

B. Les interactions virologiques

a. L'interaction entre le VHB et le VHC

Dans l'étude longitudinale menée par BOYD et al en 2010 évaluant les différentes interactions virales chez 265 patients VIH-VHB et 19 patients VIH-VHB-VHC, il était observé que la réplication du VHB était significativement plus faible dans le groupe VIH-VHB-VHC comparativement aux patients VIH-VHB ($aOR=2.65$, $95\%CI :1.03 - 6.81$, $p=0.04$) **(14)**. Des variations de réplifications du VHB étaient constatées au cours du temps, témoignant de l'instabilité des interactions dans le temps.

b. Les interactions entre le VHB, le VHC et l'hépatite delta

Une étude menée en 2000 par MATHURIN et al évaluait les statuts virologiques et l'atteinte hépatique chez 50 patients multi-infectés, dont 34 patients VHB-VHC et 16 patients VHB-VHC-VHD comparé à un groupe appariés VHC seul. Il a été observé que, chez les patients tri-infectés, la charge VHC plasmatique était significativement plus basse comparativement aux groupes VHB-VHC et VHC seul. De plus, les marqueurs de réplication du VHB (Ag HBe et ADN VHB) étaient négatifs dans 80%. L'ensemble de ces résultats suggère une prédominance du virus de l'hépatite delta sur le VHC et le VHB. De plus, une analyse de l'atteinte hépatique dans ces différents

groupes montre une association significative entre cirrhose et multi-infection et durée de la multi-infection **(27)**.

Cette prédominance de l'hépatite delta sur le VHB et le VHC est retrouvée aussi lors des études menées dans la population VIH, avec néanmoins quelques particularités **(14, 28)**. Il ne paraît pas y avoir d'action inhibitrice cumulée du VHC et du VHD sur la réplication du VHB. La proportion de patients présentant une charge VHB indétectable était légèrement diminuée lors de la quadri-infection VIH-VHB-VHC-VHD ($aOR=2,32$, $95\%CI :0,94-5,74$, $p=0,07$) comparativement à la co-infection VIH-VHB-VHC ($aOR=2.65$, $95\%CI :1.03 - 6.81$, $p=0,04$) et la co-infection VIH-VHB-VHD ($OR=3.85$, $IC95\% : 1.13-13.10$, $p=0.03$).

La proportion de patients présentant un ARN VHC indétectable était 5 fois plus importante dans le groupe VIH-VHB-VHC-VHD comparativement au groupe VIH-VHB-VHC ($95\%CI :0,65-48,86$, $p=0,1$).

Inversement, l'indétectabilité de l'ARN VHD était retrouvée en moins grande proportion dans le groupe VIH-VHB-VHC-VHD comparativement au groupe VIH-VHB-VHD ($aOR=0,30$, $95\%CI :0,04-2,24$, $p=0,2$).

Tout comme lors de l'infection VIH-VHB-VHD, il a été mis en évidence la présence de blips lors de la quadri-infection, correspondant à une ascension de la charge VHB.

Ces derniers résultats reposent sur un faible nombre de patients quadri-infectés et montrent seulement une tendance des interactions virales statistiquement non significative.

c. Evolution des interactions au cours des traitements

A l'ère des nouvelles thérapeutiques anti-VHC, la co-infection VHC-VHB requiert une attention particulière. Une étude chinoise, réalisée en 2017, a étudié l'incidence de la réactivation de l'hépatite B chez des patients co-infectés VHB-VHC en cours de traitement par AAD pour le VHC, en dehors de toute infection par le VIH. Chez 327 patients co-infectés traités par AAD, 10 présentaient un Ag HBs positif avec un ADN VHB indétectable. Trois de ces 10 patients ont développé une hépatite aiguë imputable à une réactivation du virus de l'hépatite B (Hazard ratio = 15.0, $p<0.001$) **(29)**. Ce phénomène, compte tenu de sa gravité hépatique potentielle, doit aussi être considéré chez les patients VIH co-infectés VHB-VHC en cours de traitement.

C. L'atteinte hépatique

a. Lors de la multi-infection

En 2000, une étude de SALMON et al évaluait les causes de décès chez les patients VIH infectés par le VHB ou VHC seuls et les multi-infectés VIH-VHB-VHC. Il était montré que les décès de cause hépatique étaient plus fréquents et la première cause de décès chez les patients VIH-VHC et VIH-VHB-VHC (31% et 44% respectivement) **(30)**.

De plus, dans une étude menée par ARRIBAS et al, décrivant les caractéristiques et interactions virologiques dans les groupes VIH-VHB-VHC et VIH-VHB-VHC-VHD, il était montré que la prévalence de la cirrhose était de 25% chez les patients VIH-VHB-VHC et de 80% dans le groupe VIH-VHB-VHC-VHD. Malheureusement, le nombre de patients était insuffisant pour rendre ces résultats statistiquement significatifs **(28)**. Une autre étude de LACOMBE et al évaluait l'impact de l'hépatite C et/ou de l'hépatite delta sur le degré de fibrose hépatique chez les patients co-infectés VIH-VHB. Sur 134 patients VIH-VHB, 10 étaient VIH-VHB-VHC et 7 VIH-VHB-VHC-VHD. Il était montrée une association statistiquement significative entre la co-infection par l'hépatite delta et un score METAVIR de fibrose F3-F4 dans le groupe VIH-VHB-VHC-VHD ($OR=10,02$, $IC95\%=0,50-6,17$; $p=0,03$) **(31)**.

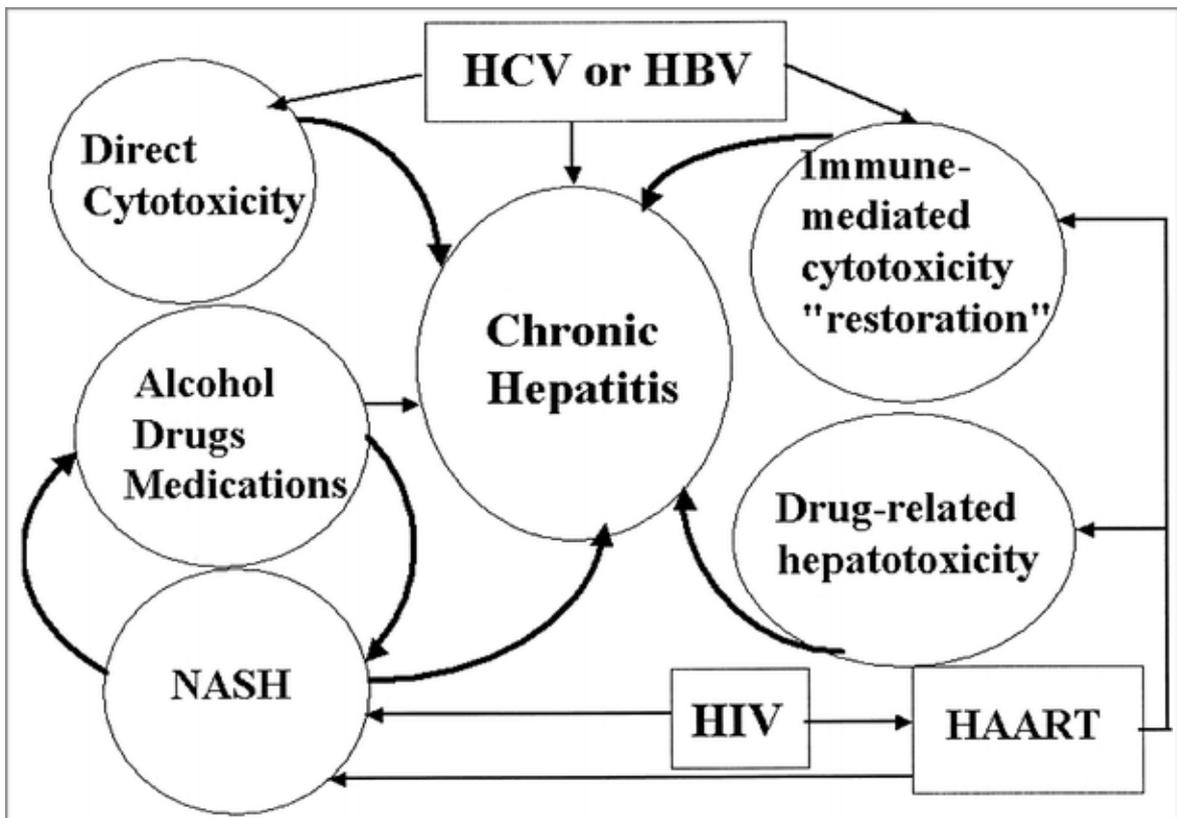
b. Les facteurs influençant l'atteinte hépatique chez les PPVIH en dehors des virus

Les PPVIH sont soumis à d'autres facteurs qui doivent être pris en compte et peuvent expliquer une plus grande sévérité de l'atteinte hépatique (Figure 3) **(32)** :

- Une hépatite induite par la restauration immunitaire favorisée par les HAART **(33)**.
- Une hépatotoxicité médicamenteuse liée aux ARV (antirétroviraux) et autres thérapeutiques **(33, 34)**.
- L'hépatotoxicité liée aux infections opportunistes.
- Une hépatotoxicité liée à la consommation d'alcool et cannabis.
- Une stéatose hépatique est définie par l'accumulation de triglycérides dans le tissu hépatique et peut être d'origine métabolique, et donc dépendante des facteurs liés à l'hôte tels que l'obésité, l'hyperlipidémie, le diabète de type 2 et la consommation excessive d'alcool. Elle

peut également être d'origine médicamenteuse, notamment les INTI et les IP. Enfin, les virus eux-mêmes sont un des facteurs de stéatose hépatique avec une association plus marquée en cas d'hépatite C de génotype 3 (35, 36).

Figure 3: Mécanismes d'hépatotoxicité pouvant expliquer la sévérité de l'atteinte hépatique chez les PVVIH (32).



1.4 Les méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique

L'évaluation de l'atteinte hépatique est fondée sur des méthodes invasives comme la ponction biopsie hépatique et/ou des techniques non invasives comme le FibroScan® et le Fibrotest® qui sont les plus utilisées mais aussi le Fibromètre®, l'échographie ARFI, le score APRI et le score FIB-4. Les résultats de ces différentes méthodes sont convertis en score reflétant le grade d'activité (A) allant de 0 à 3 et le degré de fibrose (F) hépatique s'échelonnant de 0 à 4 (par analogie avec le score METAVIR).

A. La ponction biopsie hépatique (PBH)

La PBH reste l'examen de référence pour évaluer la fibrose hépatique. Elle a un intérêt diagnostique par la recherche d'autres comorbidités, telle que la stéatose ayant une valeur pronostique sur l'évolution de la fibrose. Elle est utilisée en cas de discordance entre les résultats des tests non invasifs. L'activité et la fibrose sont décrites par l'utilisation d'un score semi-quantitatif après analyse des coupes histologiques : le score METAVIR **(37)**. La limite principale de ce test est son caractère invasif et des risques de morbidité et mortalité estimés respectivement à 0,3-0,6% et 0,05%, ce qui le place actuellement en seconde intention pour l'évaluation de l'atteinte hépatique **(38)**.

B. Les méthodes non invasives (Tableau 1)

○ *L'élastométrie ultrasonore impulsionnelle*

Plus couramment appelée FibroScan®, son principe est d'évaluer l'élasticité du foie à partir d'une onde sonore à basse fréquence produite par une sonde placée à la surface de la peau en regard de la loge hépatique **(39)**. La vitesse de propagation de l'onde dans le foie, mesurée par l'utilisation des ultrasons, permet d'estimer l'élasticité hépatique. Plus le foie est « dur » ou « rigide », plus l'onde se propage rapidement. Le résultat est exprimé en Kilo Pascal (kPa) avec des valeurs comprises entre 2,5 et 75 kPa. Il pourra être converti en score METAVIR grâce à l'existence d'une table d'équivalence spécifique en fonction de l'étiologie de la pathologie hépatique étudiée.

Cette méthode est validée et remboursée chez les patients VIH-VHC avec une performance diagnostique comprise entre 80 et 97% pour définir la fibrose et permet aussi de suivre l'évolution de l'atteinte hépatique **(40, 41)**.

Dans le cas de la co-infection VIH-VHB, ce test présente une performance diagnostique avec des aires sous la courbe compris entre 85 et 96% pour définir les différents stades de fibrose, mais avec l'utilisation de cut-off inférieurs à celui de la co-infection VIH-VHC **(42)**.

Les limites de cette technique sont son caractère opérateur-dépendant et/ou lorsque les résultats présentent une variabilité excessive (IQR/MDH > 0,3). Les facteurs limitant l'interprétation sont les IMC extrêmes (< à 19 ou > 28 kg/m²), l'hépatite aiguë ou la grossesse.

Il existe actuellement deux autres méthodes d'élastographie ultrasonore couplées à des échographes permettant de diriger la mesure sur une zone spécifique et de s'affranchir de l'impulsion mécanique du FibroScan®. Il s'agit de l'échographie ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) et la technique de Supersonic Imagine nommée SWE® (ShearWave® Elastography). Ces deux méthodes ont des performances diagnostiques proches du FibroScan® mais n'apparaissent pas encore dans les recommandations nationales.

Pour l'échographie ARFI, l'AUROC est de 0,87 pour le diagnostic de fibrose ≥ 2 et de 0,93 pour le diagnostic de cirrhose (F4) **(43)**.

Pour la technique Supersonic ShearWave® Elastography, l'AUROC est de 0,89 pour une fibrose modérée ≥ 2 et de 0,93 pour le diagnostic de cirrhose (F4) **(44)**.

◦ *Les tests sanguins*

- *Le Fibrotest® et l'Actitest®*

Tests biochimiques non invasifs les plus utilisés en association avec le FibroScan®, ils ont montré leur performance diagnostique en cas de co-infection VIH-VHC **(45)**, et aussi lors de la co-infection VIH-VHB **(46)** avec des seuils d'interprétation différents. Le Fibrotest® combine cinq marqueurs (alpha-2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubinémie totale, gamma-glutamyl transpeptidase) avec un ajustement sur le sexe et l'âge. L'Actitest® utilise le dosage des ALAT en plus. Les deux résultats obtenus sont compris entre 0 et 1 puis convertis en score METAVIR.

Les autres tests sanguins, moins utilisés, mais qui ont aussi montré une meilleure performance diagnostique pour les co-infections VIH-VHC et VIH-VHB, sont le Fibromètre® et l'Hépascore **(45, 47)**.

La validité de ces tests biochimiques est altérée lorsque l'un des marqueurs utilisés présente une grande déviation (hyperbilirubinémie constitutionnelle ou liée à l'atazanavir, hémolyse, syndrome inflammatoire) et peut conduire à une interprétation erronée des résultats. Ces tests ne peuvent pas être utilisés en cas d'hépatite aiguë, de cytolyse médicamenteuse ou d'augmentation importante des GGT liée aux traitements.

Tableau 1 : Facteurs limitant l'interprétation des différentes méthodes d'évaluation de la fibrose selon actualisation 2014 du Rapport Morlat **(16)**.

Méthode d'évaluation	Facteurs limitant l'interprétation
Fibroscan®	<ul style="list-style-type: none"> • 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® Hépascore	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Taille biopsie < 15 mm • Nombre espaces portes < 10

IQR : interquartile range ; MDH: médiane des mesures hépatiques

Dans les différentes études portant sur les scores biochimiques, les trois scores facilement réalisables et présentant la meilleure efficacité diagnostique sont le FIB-4, Le Forns et le score APRI. Leurs caractéristiques seront décrites dans la suite de notre exposé et résumées dans le tableau 3.

- *Le score FIB-4* (voir annexe 1)

Il s'agit d'un score biochimique utilisant des marqueurs facilement accessibles : âge, ASAT, ALAT, plaquettes. Lors d'une étude réalisée en 2006 sur l'utilisation du FIB-4 pour l'évaluation de la fibrose hépatique chez les patients VIH-VHC, l'AUC était de 0,765 pour différencier la fibrose modérée à la fibrose sévère voire la cirrhose en utilisant comme valeur seuil 1,45 (VPN 90%) et comme valeur seuil haute 3,25 (spécificité 97%, VPP 65%) **(47)**.

Ce score a aussi été étudié dans le cadre de la co-infection VIH-VHB **(46)**. L'AUC pour distinguer une cirrhose d'une fibrose hépatique moins sévère était à 0.80 (IC 0,67-0,94) avec les mêmes valeurs seuil que celles utilisées dans la co-infection VIH-VHC (cf tableau 3).

- *Le score FORNS* (voir annexe 2)

Ce score biochimique utilise les variables suivantes : âge, GGT, plaquettes et cholestérol total. Créé initialement pour l'évaluation de la fibrose chez les patients présentant une hépatite C chronique **(48)**, il présente aussi un intérêt dans l'évaluation de la fibrose chez les patients co-infectés VIH-VHC et VIH-VHB avec une meilleure efficacité diagnostique lors de la co-infection VIH-VHB **(42, 46)** (cf tableau 3).

- *Le score APRI* (voir annexe 3)

Ce score utilise comme marqueurs les transaminases (ASAT) et les plaquettes **(49)**. Les valeurs utilisées sont 0,55 (\geq F2) et 1,5 (F4) dans l'ensemble des études et dans le cadre de la co-infection VIH-VHB et VIH-VHC, avec une efficacité diagnostique qui serait supérieure en cas de co-infection VIH-VHB **(42, 46)** (cf tableau 3).

C. Les seuils décisionnels et associations de tests

a. Le score METAVIR

Score proposé en 1996 par une équipe d'hépatologues française, permet d'estimer de manière semi-quantitative le grade de fibrose (F) et d'activité (A). Ce score permet d'homogénéiser les résultats de la plupart des méthodes d'évaluation hépatique. Ses caractéristiques principales sont décrites dans le tableau 2.

Tableau 2: Le score METAVIR (37)

Score Activité		Score Fibrose	
A0	sans activité	F0	sans fibrose
A1	activité minimale	F1	fibrose portale sans septa
A2	activité modérée	F2	fibrose portale et quelques septas
A3	activité sévère	F3	fibrose septale sans cirrhose
-	-	F4	cirrhose

b. Les différents seuils

La conversion des scores quantitatifs obtenus par les méthodes non invasives d'évaluation hépatique se fait en fonction du contexte d'évaluation (type de co-infection) avec des seuils qui peuvent être différents. Il est important de noter qu'il n'existe pas de seuils définis et validés lors de la multi-infection VIH-VHB-VHC +/- VHD.

L'ensemble des tests retenus comme étant les plus efficaces en matière de diagnostic de la fibrose avec les seuils en fonction du type de co-infection (VIH-VHB ou VIH-VHC) sont décrits et comparés dans le tableau 3.

De plus, nous avons présenté, dans les figures 4 et 5, la conversion du score du FibroScan® selon l'échelle METAVIR en fonction du type de co-infection (VIH-VHB ou VIH-VHC) afin de montrer de manière plus visuelle ces différences.

Dans la majorité de ces tests non invasifs, les différents stades de fibrose sont souvent retrouvés à des scores quantitatifs plus bas lors de la co-infection VIH-VHB que la co-infection VIH-VHC, différence d'autant plus marquée dans l'évaluation par FibroScan® (figures 4 et 5).

Tableau 3 : Comparaison des tests non invasifs chez les patients co-infectés VIH-VHB et VIH-VHC : seuils, AUROC, IC (42, 45, 46, 47, 48)

Tests non invasifs	Seuils dans la co-infection VIH-VHC	AUROC	Seuils dans la co-infection VIH-VHB	AUROC
Fibrotest®				
≥ F2	0.49	0.64 (IC 0.58-0.70)	0.43	0.77 (IC 0.68-0.86)
F4	0.75	0.81 (IC 0.76-0.85)	0.74	0.87 (IC 0.79-0.94)
Fibromètre®				
≥ F2	0.5	0.70 (IC 0.64-0.76)	0.46	0.74 (IC 0.65-0.84)
F4	0.9	0.84 (IC 0.78-0.88)	0.83	0.89 (IC 0.82-0.96)
Hépascore				
≥ F2	0.5	0.69 (IC 0.63-0.74)	0.48	0.74 (IC 0.64-0.83)
F4	0.84	0.83 (IC 0.78-0.88)	0.9	0.92 (IC 0.86-0.97)
FibroScan®, kPa				
≥ F2	7.0 kPa	0.93 (IC 0.85-1.00)	5.9 kPa	0.85 (IC 0.75-0.95)
F4	14.5 kPa	0.97 (IC 0.94-1.00)	9.4 kPa	0.96 (IC 0.92-1.00)
FIB-4				
≥ F2	1.45	0.65 (IC 0.59-0.71)	1.45	0.74 (IC 0.64-0.83)
F4	3.25	0.72 (IC 0.67-0.78)	3.25	0.80 (IC 0.67-0.93)
Forns				
≥ F2	4.2	0.59 (IC 0.53-0.65)	4.2	0.72 (IC 0.62-0.82)
F4	6.9	0.79 (IC 0.74-0.84)	6.9	0.81 (IC 0.67-0.94)
APRI				
≥ F2	0.55	0.65 (IC 0.59-0.71)	0.55	0.73 (IC 0.63-0.82)
F4	1.5	0.70 (IC 0.64-0.75)	1.5	0.76 (IC 0.64-0.89)

Figure 4 : Echelle des valeurs d'élasticité hépatique en kPa selon le stade de fibrose (F) et sa correspondance en score de METAVIR chez les patients VIH-VHC (39, 40)

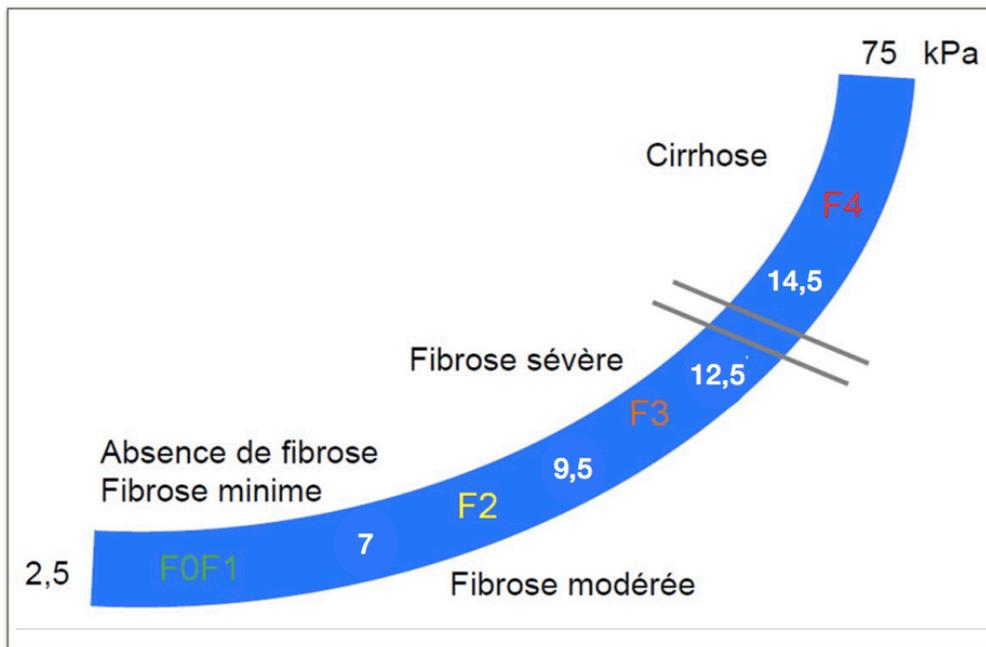
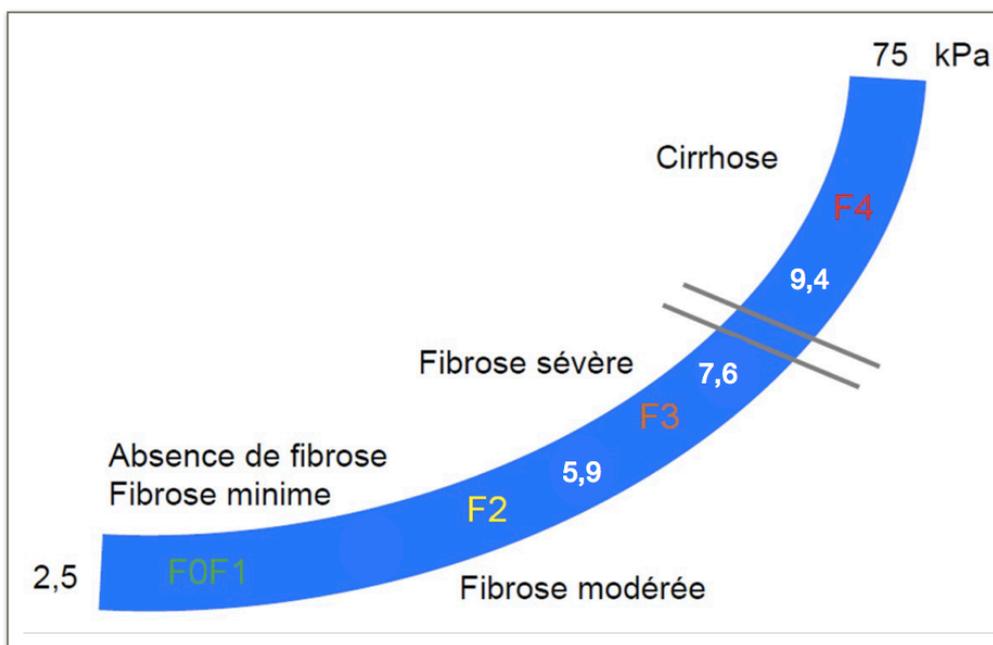


Figure 5 : Echelle des valeurs d'élasticité hépatique en kPa selon le stade de fibrose (F) et sa correspondance en score de METAVIR chez les patients VIH-VHB (42)



c. Association de tests non invasifs

En pratique, les recommandations françaises préconisent l'association de deux tests non invasifs pour l'évaluation de la fibrose chez les patients co-infectés VIH-VHC **(16)**. Cette association doit comprendre le FibroScan® associé à l'un des trois tests suivants : Fibrotest®, Fibromètre®, Hépascore. La PBH devra être réalisée en cas de discordance entre ces deux tests, définie par un écart supérieur à 1 entre les deux estimations.

Dans le cas de co-infection VIH-VHB, il n'existe actuellement aucune recommandation dans l'association des tests non invasifs pour l'évaluation de l'atteinte hépatique.

Présentation de notre étude

2. Objectifs de l'étude

Notre objectif principal était de décrire les caractéristiques des patients multi-infectés VIH-VHB-VHC (+/- VHD) inclus dans la cohorte Aquitaine.

Nos objectifs secondaires étaient :

- Estimer la prévalence des hépatites multiples (VHB-VHC, VHB-VHC-VHD) chez les patients infectés par le VIH de la cohorte Aquitaine.
- Déterminer les facteurs associés à la cirrhose.

3. Matériel et Méthodes

3.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective nichée dans la Cohorte Aquitaine ANRS CO3. La cohorte Aquitaine est une cohorte ouverte prospective de patients infectés par le VIH et suivis dans les centres Aquitains participant.

La période d'inclusion s'étend de janvier 1996 à décembre 2017 et regroupe l'ensemble des patients suivis pour une multi-infection par les virus hépatites sur ces 21 années, indépendamment de la date de contamination.

3.2 Source des données

A. Aspect éthique

Tous les patients inclus dans la Cohorte Aquitaine ANRS CO3 ont signé à leur inclusion un consentement éclairé autorisant que les données recueillies les concernant soient utilisées pour des recherches épidémiologiques par le Groupe d'Épidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine (GECSA).

Lorsque des données étaient manquantes et que le retour au dossier des patients était nécessaire, la levée de l'anonymat était autorisée par le médecin en charge du patient et réalisée soit par un technicien d'étude clinique, soit par moi-même, dans le strict respect de la confidentialité des données.

B. Recueil des données

a. Au sein de la base de données de la Cohorte Aquitaine

Les données ont été sélectionnées au sein de la base de données du GECSA par Mme Adélaïde PERRIER (data manager à l'ISPED) en fonction des variables d'intérêt que nous avons définies au préalable.

b. Au sein des dossiers médicaux

Les données complémentaires des patients multi-infectés ont été extraites de la base de données, ainsi que des dossiers médicaux informatisés et/ou des dossiers médicaux papiers pour les patients les plus anciens. Mme Bellancille UWAMALIYA, Mme Madeleine DECOIN (attachées de recherche clinique) et moi-même, ainsi que plusieurs attachés de recherche d'autres centres d'Aquitaine avons réalisé ce recueil.

3.3 Critères d'inclusion et d'exclusion

A. Critères d'inclusion

Tous les patients infectés par le VIH-1 sont inclus dans la Cohorte ANRS CO3 Aquitaine à condition :

- Que l'infection par le VIH-1 soit confirmée, quel que soit le stade clinique.
- Qu'il y ait deux contacts au moins (en consultation ou en hospitalisation) avec les services participant ou un contact lors de l'inclusion, suivi d'une date de décès documentée.
- Un âge supérieur ou égal à 13 ans.
- Un consentement éclairé signé par le patient.

Les patients inclus dans l'étude remplissaient les critères suivants :

- Une co-infection par le virus de l'hépatite B, définie par la positivité de l'Ag HBs supérieure à 6 mois, associée ou non à une co-infection par l'hépatite delta, définie par une sérologie positive.

- Une co-infection par l'hépatite C, définie par une sérologie positive associée à un dosage de l'ARN VHC positif supérieur à 6 mois.

B. Critères d'exclusion

Ont été exclus les patients ne présentant pas avec certitude une multi-infection par le VHB et/ou le VHC ou si la durée de l'hépatite était inférieure à 6 mois, correspondant alors à des hépatites aiguës.

3.4 Variables cliniques et biologiques

Les différentes variables d'intérêt ont pour la plupart été récupérées à partir de la base de données grâce à l'utilisation d'un thésaurus spécifique au GECSA ou à partir des dossiers médicaux (informatisés ou papiers).

◉ Dates et durées considérées

- Date de séropositivité pour le VIH : date de première sérologie VIH positive,
- Date de la multi-infection : date à laquelle nous avons connaissance de l'infection conjointe par le VIH, l'hépatite B et l'hépatite C
- Date de séroconversion de l'Ag HBs
- Date de guérison de l'hépatite C, définie par un ARN VHC négatif
- Date de décès
- Patients perdus de vue quand le délai entre la date de dernière visite et de la date de point est supérieure ou égale à 2 ans
- La durée de suivi était définie par le délai entre la découverte de la multi-infection et la date de censure ou de point.

L'ensemble des données des patients inclus et le recueil ont été mis à jour jusqu'à la fin de l'année 2017.

○ Certaines variables sont fixes et ont été mesurées à la date d'inclusion :

- Date de naissance, sexe, origine géographique du patient
- Tabagisme au moment de la multi-infection
- Consommation d'alcool au moment de la multi-infection
- Mode de transmission du VIH, date de la première sérologie VIH positive, stade CDC de l'infection par le VIH (Annexe 4), nadir de CD4 et nombre de CD4 à la découverte de la multi-infection
- Date de la découverte de la multi-infection, co-infection par l'hépatite delta définie par des Ac anti-VHD (IgM) ou Ac anti-VHD totaux (IgM + IgG) positifs durant le suivi, génotype du VHC.

○ Variables dépendantes et changeantes avec le temps

- Taux de lymphocytes T CD4 > 500/ mm³, charge virale VIH indétectable définie par < 50 copies/ml, délais entre séropositivité VIH et prise en charge thérapeutique, durée de la multi-infection.
- Traitements du VIH :
 - Traitement de type HAART
 - Pas de traitement type HAART
- ADN VHB indétectable, statut HBe (Ac anti HBe+, Ag HBe+, conversion Ag HBe en Ac anti HBe), séroconversion Ag HBs (guérison)
- Traitements du VHB :
 - Pas de traitement
 - Ténofovir seul ou avec l'emtricitabine
- ARN VHC indétectable
- Traitements du VHC :
 - Pas de traitement
 - Interféron + ribavirine
 - AAD (agents antiviraux directs)

3.5 Mesure de la fibrose hépatique

- Différentes méthodes d'analyse de la fibrose
 - PBH
 - FibroScan®, échographie ARFI
 - Fibrotest®, Actitest®
 - FIB-4, APRI et Forns

- Les stades de Fibrose (F) et d'Activité (A) et les valeurs numériques
 - Fibrose de F0 à F4
 - Activité de A0 à A3
 - Valeurs du FibroScan® en kPa
 - Valeurs des scores biochimiques de type : APRI, FIB-4 et Forns

Toutes les valeurs numériques ont été transposées en score semi-quantitatif METAVIR (Tableau 2).

- Les cut-offs

Compte tenu de l'absence d'étude validée portant sur l'utilisation des tests non invasifs chez les patients multi-infectés, les valeurs seuils utilisées ont été les valeurs les plus sévères, correspondant le plus souvent à celles validées dans la co-infection VIH-VHB (Tableau 3 et Figure 5) afin de ne pas risquer de sous-estimer le stade de cirrhose. La cirrhose, correspondant au stade F4, est définie par un score au FibroScan® $\geq 9,4$ kPa.

3.6 Méthodes d'analyse statistique

L'analyse statistique des données a été rendue possible grâce à l'aide précieuse de Mr Fabien LE MAREC (statisticien à l'ISPED), elle comprend :

- Le diagramme de flux

Celui-ci permet de décrire les différents critères d'inclusion et d'exclusion utilisés afin de déterminer la population finale de l'étude.

- Description générale des caractéristiques des patients multi-infectés.
- Comparaison des patients ayant une cirrhose (stade F4) aux autres patients afin de déterminer les facteurs liés au stade cirrhotique.
- Comparaison du sous-groupe de patients VIH-VHB-VHC et VIH-VHB-VHC-VHD en fonction des variables précédentes.

Les variables dépendantes du temps seront décrites soit à la date de fin de recueil ou à la date de décès.

Les variables générales et celles liées à l'infection VIH, VHB ou VHC seront comparées selon le degré d'atteinte hépatique (cirrhose/non cirrhose).

La comparaison des variables quantitatives se fera par les tests de Student ou de Mann-Whitney-Wilcoxon. La comparaison des variables qualitatives se fera par les tests du Khi-2 ou de Fisher exact.

L'analyse en sous-groupe des patients VIH-VHB-VHC et VIH-VHB-VHC-VHD sera réalisée par l'utilisation de pourcentages compte tenu du petit effectif.

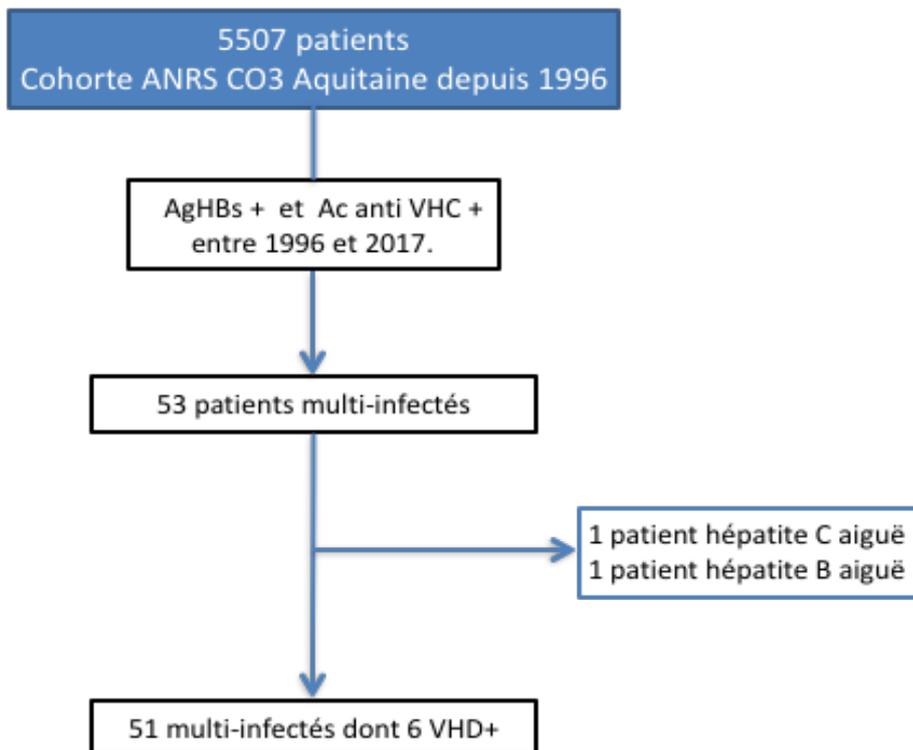
4. Résultats

4.1 Population étudiée

De 1996 à 2017, 5507 patients infectés par le VIH-1 ont été inclus dans la cohorte ANRS CO3 Aquitaine (Figure 6). Parmi ceux-ci, 51 patients présentaient une co-infection par les virus des hépatites B et C. La prévalence de la multi-infection par l'hépatite B et C chez les patients infectés par le VIH inclus dans la cohorte Aquitaine est donc de 0,92%.

Dans cette population de patients co-infectés, 29 (56,7%) ont bénéficié d'une recherche de l'hépatite delta, dont 6 sont revenues positives.

Figure 6 - Diagramme de flux



4.2 Caractéristiques des patients multi-infectés

Ces caractéristiques sont résumées dans le tableau 4. La durée médiane de suivi était de huit années (5.0-15.0). La durée médiane de l'infection VIH était de 22 années (16.0-27.0).

Dix-sept patients (33,3%) sont décédés durant le suivi et quatre patients ont été perdus de vue.

Tableau 4 : Caractéristiques générales de l'atteinte hépatique et de l'infection par le VIH des patients multi-infectés

Caractéristiques	Total (%)
Sexe, n (%)	
Homme	45 (88,2)
Origine, n (%)	
Africaine	2 (3,9)
Caucasienne	49 (96,1)
Mode de contamination du VIH, n (%)	
UDI	33 (64,7)
HSH	9 (17,6)
Hétérosexuels	5 (9,8)
Transfusion	2 (3,9)
SLAM	2 (3,9)
Consommation de tabac, n (%)	34 (66,7)
Consommation d'alcool, n (%)	6 (11,8)
Décédés, n (%)	17 (33,3)
Caractéristiques de l'atteinte hépatique	
Stades de fibrose, n (%)	
F0F1	7 (13,7)
F2	11 (21,6)
F3	5 (9,8)
F4	28 (54,9)
Caractéristiques liées au VIH	
Classification CDC, n (%)	
A	19 (37,3)
B	16 (31,4)
C	16 (31,4)
Nadir CD4, médiane (Q1;Q3)	196 (117; 304)
Traitement par HAART, n (%)	47 (92,2)

- *Description de l'atteinte hépatique (Tableau 4)*

Au total, 17 (33%) des 51 patients multi-infectés ont bénéficié d'une PBH au cours de leur suivi dont deux des six patients surinfectés par le virus de l'hépatite delta. Sept patients n'ont bénéficié d'aucune évaluation hépatique.

Au total, le diagnostic de cirrhose a été posé chez 28 patients (55%).

Tableau 5 : Caractéristiques de l'hépatite B, C et delta des patients multi-infectés

Caractéristiques	Total (%)
Caractéristiques de l'hépatite B	
ADN VHB indétectable, n (%)	35 (81,4)
Conversion Ag HBs, n (%)	6 (11,8)
Ag HBe+, n (%)	9 (23,4)
Conversion Ag Hbe, n (%)	5 (13,5)
Ac anti HBe+, n (%)	23 (62,2)
Traitement par ténofovir, n (%)	40 (80,0)
Caractéristiques de l'hépatite C	
Génotypes, n (%)	
1	17 (65,4)
4	7 (26,9)
ARN VHC indétectable, n (%)	32 (68,1)
Guérison spontanée, n (%)	10 (21)
Traitements, n (%)	
Interféron + ribavirine	23 (46)
AAD	11 (22)
Caractéristiques de l'hépatite delta	
VHD -, n (%)	23 (45,1)
VHD +, n (%)	6 (11,8)
VHD non fait, n (%)	22 (43,1)

- *Caractéristiques de l'infection par le virus de l'hépatite B (Tableau 5)*

Neuf (24%) patients sont restés avec un Ag HBe positif. La conversion de l'Ag HBe en Ac anti-HBe a été observée chez 5 (13%) patients. Les 23 (62%) autres patients, pour lesquels nous avons des données, sont restés avec un Ac anti-HBe positif. Par ailleurs, six (12%) patients ont eu une séroconversion de l'Ag HBs au cours du suivi.

La charge virale VHB était indétectable chez 35 (81,4%) des patients pour qui nous avons des données. Huit patients n'ont pas eu de suivi de l'ADN VHB.

Un traitement incluant du ténofovir a été retrouvé chez 40 (80%) patients, 38 (78%) ont reçu une association TDF+FTC.

- *Caractéristiques de l'infection par le virus de l'hépatite C (Tableau 5)*

Dix-sept (65%) patients étaient infectés par un VHC de génotype 1. Un ARN VHC négatif était observé chez 32 (68%) des patients. Parmi ces patients, 10 (21%) ont eu une guérison spontanée sans traitement.

Sur les 15 patients non guéris, 11 sont décédés. Parmi les quatre toujours en vie, un est incarcéré et l'autre, récemment inclus, présente une infection par les virus de l'hépatite B et du VIH non contrôlées, dans un contexte de pratique du « SLAM ». Aucun de ces quatre patients présentant une hépatite C chronique, n'a bénéficié d'un traitement par AAD.

Au total, trois patients ont guéri à la fois de l'hépatite B et de l'hépatite C au cours du suivi.

4.3 Les facteurs associés à la cirrhose

L'ensemble des données permettant de définir les facteurs associés à la cirrhose sont présentées dans les tableaux 6, 7 et 8.

Un âge plus avancé lors de la découverte de la multi-infection était associé de manière significative à la cirrhose. La durée de survie au décours de la découverte de la multi-infection était significativement plus faible chez les patients cirrhotiques comparativement aux patients non cirrhotiques. Le nombre de patients décédés était significativement plus élevé dans le groupe cirrhose comparativement au groupe non cirrhose (Tableau 6).

Concernant les caractéristiques liées à l'infection VIH, un nombre de lymphocytes T CD4 plus bas lors de la découverte de la multi-infection était associé à un risque de cirrhose (Tableau 7).

La prise en charge du virus de l'hépatite B par TDF +/- FTC était associée de manière significative à un risque moindre de cirrhose (Tableau 8).

Tableau 6 : Comparaison des groupes cirrhose et non cirrhose en fonction des caractéristiques générales

Caractéristiques	Pas de cirrhose		Cirrhose		p*	Total	
	N=23		N=28			N=51	
Sexe, n (%)	23		28		1.0000	51	
Femme	3	(13.0)	3	(10.7)		6	(11.8)
Homme	20	(87.0)	25	(89.3)		45	(88.2)
Origine, n (%)	23		28		0.8849	51	
Africaine	1	(4.3)	1	(3.6)		2	(3.9)
Caucasienne	22	(95.7)	27	(96.5)		49	(96.1)
Consommation de tabac, n (%)	23		28		0.8423	51	
Non	8	(34.8)	9	(32.1)		17	(33.3)
Oui	15	(65.2)	19	(67.9)		34	(66.7)
Consommation d'alcool, n (%)	23		28		1.0000	51	
Ancienne	2	(8.7)	2	(7.1)		4	(7.8)
Non	18	(78.3)	23	(82.1)		41	(80.4)
Oui	3	(13.0)	3	(10.7)		6	(11.8)
Décès, n (%)	23		28		0.0053	51	
Non	20	(87.0)	14	(50.0)		34	(66.7)
Oui	3	(13.0)	14	(50.0)		17	(33.3)
Age multi-infection (années), n	23		28			51	
Moyenne (ET)	39.2	(7.3)	44.6	(7.2)	0.0112	42.2	(7.7)
Durée de survie après multi-infection (années), n	23		28			51	
Médiane (Q1;Q3)	13.0	(7.0;16.0)	6.0	(3.0;12.0)	0.0072	8.0	(5.0;15.0)

Tableau 7 : Comparaison des groupes cirrhose et non cirrhose en fonction des caractéristiques de l'infection VIH

Caractéristiques	Pas de cirrhose		Cirrhose		p*	Total	
	N=23		N=28			N=51	
Classification CDC, n (%)	23		28		0.2854	51	
A	11	(47.8)	8	(28.6)		19	(37.3)
B	5	(21.7)	11	(39.3)		16	(31.4)
C	7	(30.4)	9	(32.1)		16	(31.4)
Mode de contamination pour le VIH, n (%)	23		28		0.9734	51	
UDI	14	(60.9)	19	(67.9)		33	(64.7)
HSH	4	(17.4)	5	(17.9)		9	(17.6)
Hétérosexuel	3	(13.0)	2	(7.1)		5	(9.8)
Transfusion	1	(4.3)	1	(3.6)		2	(3.9)
SLAM	1	(4.3)	1	(3.6)		2	(3.9)
Nadir CD4 (cellules/mm3), n	23		28		0.6264	51	
Médiane (Q1;Q3)	202	(125;320)	186	(115;304)		196	(117;304)
CD4* (cellules/mm3), n	22		28		0.0277	50	
Moyenne (ET)	545	270	367	280		445	287
Charge virale VIH indétectable, n (%)	23		28		0.7338	51	
Non	4	(17.4)	7	(25.0)		11	(21.6)
Oui	19	(82.6)	21	(75.0)		40	(78.4)
CD4 > 500/mm3, n (%)	23		28		0.3039	51	
Non	9	(39.1)	15	(53.6)		24	(47.1)
Oui	14	(60.9)	13	(46.4)		27	(52.9)
Traitement par HAART, n (%)	23		28		1.0000	51	
Oui	21	(91.3)	26	(92.9)		47	(92.2)
Non	2	(8.7)	2	(7.1)		4	(7.8)

* Au moment de la découverte de la multi-infection

Tableau 8 : Comparaison des groupes cirrhose et non cirrhose selon les caractéristiques des infections par l'hépatite B et l'hépatite C

Caractéristiques	Pas de cirrhose N=23	Cirrhose N=28	P*	Total N=51
Caractéristiques de l'hépatite B				
VHB, n (%)	22	21	1.0000	43
ADN VHB détectable	4 (18.2)	4 (19.0)		8 (18.6)
ADN VHB indétectable	18 (81.8)	17 (81.0)		35 (81.4)
Conversion Ag HBs, n (%)	23	28	0.3902	51
Non	19 (82.6)	26 (92.9)		45 (88.2)
Oui	4 (17.4)	2 (7.1)		6 (11.8)
Statut HBe, n (%)	16	21	0.7998	37
Ac anti HBe+	9 (56.3)	14 (66.7)		23 (62.2)
Ag HBe+	4 (25.0)	5 (23.8)		9 (24.3)
Conversion Ag HBe	3 (18.8)	2 (9.5)		5 (13.5)
Traitement par TDF+FTC, n (%)	23	27	0.0361	50
Non	2 (8.7)	9 (33.3)		11 (22.0)
Oui	21 (91.3)	18 (66.7)		39 (78.0)
VHD, n (%)	13	16	0.1834	29
Négatif	12 (92.3)	11 (68.8)		23 (79.3)
Positif	1 (7.7)	5 (31.3)		6 (20.7)
Non fait	10	12		22
Caractéristiques de l'hépatite C				
Génotype, n (%)	8	18	1.0000	26
1	6 (75.0)	11 (61.1)		17 (65.4)
3	0 (0.0)	2 (11.1)		2 (7.7)
4	2 (25.0)	5 (27.8)		7 (26.9)
Guérison, n (%)	22	25	0.5219	47
Non	6 (27.3)	9 (36.0)		15 (31.9)
Oui	16 (72.7)	16 (64.0)		32 (68.1)

4.4 Comparaison des patients en fonction de leur statut VHD (VHD+/VHD-)

Cette analyse en sous-groupe compare le groupe de patients VHD- (non surinfectés par le virus de l'hépatite delta) composé de 23 patients au groupe VHD+ comprenant six patients (Tableau 9).

La ponction biopsie hépatique a été réalisée chez 50% des patients VHD+.

Il existait un plus grand nombre de patients décédés dans le groupe de patients VHD+ comparativement au groupe VHD-, respectivement 50% et 21%. La cirrhose était plus importante dans le groupe VHD+ comparativement au groupe VHD-, 83% et 48% respectivement avec une médiane des résultats du FibroScan® à 16,8 kPa (10,9-17,3) pour le groupe VHD+ et 12 kPa (4,6-17,1) pour le groupe VHD-.

Concernant la comparaison en fonction des caractéristiques liées au VHC, dans le sous-groupe VHD+, 75% des patients avaient obtenu une négativation ARN VHC sans mise en place d'un traitement spécifique contre 31% dans le sous-groupe VHD-.

La prise en charge thérapeutique des patients infectés par l'hépatite delta ne différait pas de celle des patients non infectés. Aucun des patients VHD+ n'a reçu un traitement par IFN au cours de leur suivi.

Tableau 9 : Comparaison en sous-groupe selon le statut VHD

Caractéristiques	VIH-VHC-VHB N=23		VIH-VHB-VHC-VHD N=6		Total N=29	
Sexe, n (%)	23		6		29	
Homme	19	(82.6)	6	(100.0)	25	(86.2)
Décès, n (%)	23		6		29	
Oui	5	(21.7)	3	50	8	(27.6)
Non	18	(78.2)	3	50	21	(72.4)
Caractéristiques du VIH						
Charge virale indétectable, n (%)	23		6		29	
Non	4	(17.4)	0	(0.0)	4	(13.8)
Oui	19	(82.6)	6	(100.0)	25	(86.2)
Lymphocytes T CD4 > 500/mm³, n (%)	23		6		29	
Non	9	(39.1)	4	(66.7)	13	(44.8)
Oui	14	(60.9)	2	(33.3)	16	(55.2)
Caractéristiques du VHB						
ADN VHB, n (%)	22		5		27	
ADN VHB détectable	4	(18.2)	1	(20.0)	5	(18.5)
ADN VHB indétectable	18	(81.8)	4	(80.0)	22	(81.5)
Traitement par TNF +/- FTC, n (%)	23		6		29	
Non	1	(4.4)	1	(16.7)	2	(6.9)
Oui	22	(95.6)	5	(83.3)	27	(93.1)
Caractéristiques du VHC						
Guérison VHC, n (%)	21		6		27	
Non	5	(23.8)	2	(33.3)	7	(25.9)
Oui	16	(76.2)	4	(66.7)	20	(74.1)
Caractéristiques hépatique						
Statut cirrhotique, n (%)	23		6		29	
Non	12	(52.2)	1	(16.7)	13	(44.8)
Oui	11	(47.8)	5	(83.3)	16	(55.1)

5. Discussion

Notre étude a permis de faire une description générale des patients multi-infectés par le VIH et les virus des hépatites. La gravité de l'atteinte hépatique est une des caractéristiques principales de ces patients et en fait un élément important que nous avons décidé d'étudier afin d'observer les facteurs qui y sont associés.

Nous discuterons de la validité externe de l'étude, des choix méthodologiques, des résultats et de ses limites. Enfin, nous conclurons par les perspectives à envisager.

5.1 La validité externe de l'étude

Parmi les 5507 patients suivis de janvier 1996 à décembre 2017, au sein de la cohorte ANRS CO3 Aquitaine, 51 patients ont eu un diagnostic de multi-infection par les virus des hépatites B et C. La prévalence de la multi-infection était de 0,9%. Ce résultat est cohérent avec les études épidémiologiques citées précédemment **(1)**, notamment une étude épidémiologique datant de 2004, dans laquelle la multi-infection VHB-VHC était présente chez 0,8% des patients infectés par le VIH.

Du fait de modes de transmission similaires, les patients sont le plus souvent des UDI, des HSH et des hétérosexuels dans une moindre proportion. Cette répartition est retrouvée dans une étude française en 2000 **(28)**.

La prévalence du VHC de génotype 1 est retrouvée en proportion plus élevée dans notre étude que dans la cohorte HEPAVIH de 2001 (65% vs 58%), tout comme le génotype 4 (27% versus 22% dans la cohorte HEPAVIH). La prédominance des génotypes 1 et 4 objectivée dans notre étude est retrouvée dans l'ensemble des études françaises.

La validité externe de notre étude est difficile à établir du fait d'une littérature pauvre sur la description des patients multi-infectés.

5.2 Les choix méthodologiques

A. Choix des outils d'évaluation de la fibrose

Lors de la multi-infection, la PBH est actuellement le seul outil validé pour l'évaluation hépatique. L'utilisation de méthodes telles que le FibroScan®, l'écho ARFI, le Fibrotest® et Actitest® n'est validée qu'en cas de co-infection VIH-VHB ou VIH-VHC, alors qu'ils sont utilisés en pratique courante lors de la multi-infection, compte tenu de leurs caractères non invasifs.

Dans notre étude, nous avons utilisé les résultats obtenus par ces différentes méthodes d'évaluations hépatiques invasives et non invasives afin de pouvoir différencier les patients au stade de cirrhose.

Pour les sept patients multi-infectés qui n'avaient bénéficié d'aucune évaluation de la fibrose, nous avons dû utiliser des tests biochimiques de type APRI, FIB-4 et FORNS afin de pouvoir les inclure dans notre étude. Ces tests présentent l'inconvénient de n'être validés qu'en cas de co-infection VIH-VHB ou VIH-VHC.

B. Choix des cut-off pour définir la cirrhose

Il n'existe pas de validation scientifique pour l'utilisation des méthodes non invasives d'évaluation hépatique lors de la multi-infection. De plus, il existe des cut-off différents pour l'interprétation des résultats en fonction du type de co-infection (VIH-VHB ou VH-VHC) (Tableau 3).

Nous avons décidé d'utiliser les cut-off les plus sévères, ceux associés à la co-infection VIH-VHB. La justification de ce choix était que nous ne voulions pas méconnaître une cirrhose.

Pour s'assurer de ne pas avoir surestimé le risque de cirrhose, nous avons par ailleurs revu les résultats en utilisant les cut-off spécifiques de la co-infection VIH-VHC. Trois patients sont passés du groupe F4 au groupe F3 (pré-cirrhotique), lors de l'analyse des résultats de leur FibroScan® **(39, 40)**. Le nombre de patients cirrhotiques aurait alors été de 25 (versus 28 patients dans notre étude), sachant que le stade F3 est considéré comme un stade à haut risque. Notre choix de cut-off ne paraît donc pas abusif.

C. Choix du score METAVIR pour classer les patients dans le groupe cirrhose

Nous avons choisi de classer les patients en deux groupes selon leur degré d'atteinte hépatique : le groupe « non cirrhose », correspondant aux patients ayant un score METAVIR F1, F2, F3 et le groupe « cirrhose » correspondant aux patients ayant un score METAVIR F4. Nous avons fait le choix de mettre dans le groupe cirrhose seulement les patients F4 et de ne pas inclure les patients F3 considérés pré-cirrhotiques.

Ce choix s'est fait devant la présence de sept patients ne présentant aucune évaluation hépatique et pour lesquels nous avons dû utiliser les scores biochimiques APRI, FIB-4 et FORNS. Ces scores ont l'avantage de pouvoir classer les patients en stade F4 mais ont l'inconvénient d'être peu discriminants pour les autres stades de fibrose.

Du fait de l'utilisation de méthodes d'évaluation non validées dans le cas de la multi-infection et des biais de classement que cela engendre, notre choix paraissait être le plus juste afin de ne pas majorer ce biais.

5.3 Les résultats

A. Incidence de la cirrhose

Dans notre étude, l'incidence de la cirrhose était de 54,9% chez les patients multi-infectés VIH-VHB-VHC +/- VHD. Dans l'étude en sous-groupe, comparant les patients selon leur statut VHD, l'incidence était plus élevée dans le groupe VHD+ comparativement au groupe VHD-, respectivement 83% et 47%.

Il existe peu d'études évaluant le pourcentage de patients cirrhotiques lors de multi-infection VIH-VHB-VHC +/- VHD mais il est admis qu'il existe un sur-risque hépatique :

- Dans l'étude de ARRIBAS et al, il était montré que la prévalence de la cirrhose était de 25% chez les patients VIH-VHB-VHC et de 80% chez les patients VIH-VHB-VHC-VHD **(29)**.
- Dans une autre étude réalisée en 2007 **(32)**, visant à évaluer le retentissement hépatique de l'hépatite C chronique et/ou de l'hépatite delta dans une population co-infecté VIH-VHB, il était montré une association significative entre la quadri-infection VIH-VHB-VHC-VHD et un score METAVIR F3-F4. Ce sur-risque lié à la présence d'une hépatite delta est aussi mis en avant dans notre étude.

L'ensemble de ces résultats est en faveur du sur-risque hépatique en cas de multi-infection par les virus des hépatites mais les données de la littérature sont restreintes.

B. Facteurs associés à la cirrhose

La cirrhose était associée de manière significative à un risque de décès plus important. Même si l'étiologie hépatique paraît être la cause de décès prédominant, il aurait été intéressant de connaître la cause de décès de ces patients afin d'estimer la part des étiologies hépatiques. Si on se réfère à l'étude française Mortavic de 2005, étudiant les causes de mortalité chez les patients VIH co-infectés par les virus des hépatites, sur 36 patients VIH-VHB-VHC, 44% étaient décédés d'une cause hépatique contre 31% et 22% en cas de co-infection VIH-VHC et VIH-VHB respectivement.

Dans notre étude, 78% des patients ont bénéficié d'une prise en charge de l'hépatite B par du TDF +/- FTC, associée de manière significative à une diminution du risque de cirrhose. Les patients traités par TDF + FTC étaient 91,3% dans le groupe non cirrhose contre 66,7% dans le groupe cirrhose. Au total, 96% des patients avaient reçu au moins un traitement anti-VHB. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus dans une étude épidémiologique réalisée en France en 2004 **(1)**, où 81% des patients VIH-VHB recevaient un traitement anti-VHB.

C. Interactions virologiques

Les interactions virologiques sont un thème souvent abordé dans les études portant sur les infections multiples par les virus des hépatites chez les patients VIH. Le phénomène le plus souvent décrit est l'inhibition du VHB et du VHC lors d'une surinfection par l'hépatite delta **(14, 29)**.

Dans notre étude en sous-groupe, l'effectif étant très réduit, nous n'avons pu mettre en évidence d'interaction significative.

D. La prise en charge des patients

Conformément aux recommandations, 78% des patients ont reçu un traitement actif contre le virus de l'hépatite B et le VIH comprenant au minimum du ténofovir, sachant que 2 des 11 patients qui n'ont pas reçu ce traitement sont décédés avant que le ténofovir ait l'AMM. Nous n'avons pas pu trouver dans les dossiers les raisons pour lesquelles les autres patients n'ont pas bénéficié de ce traitement.

Aucun des patients présentant une surinfection par le virus de l'hépatite delta n'a bénéficié d'un traitement par interféron. Cinq patients sur six avaient un traitement comprenant du ténofovir +/- emtricitabine, qui permettrait par l'intermédiaire du contrôle du VHB, un contrôle de l'hépatite delta, malheureusement inconstant **(17)**.

Concernant les recommandations sur la prise en charge des patients VIH infectés par le VHC, l'ensemble des patients encore vivants auraient dû être traités et guéris. Quatre patients ne sont

toujours pas traités. Parmi eux, un patient présente un suivi très aléatoire et un autre est actuellement incarcéré. Cette situation soulève la problématique de l'accessibilité aux soins en prison. Chez les deux autres patients non traités, nous n'avons aucune information pour l'expliquer.

5.4 Les limites de l'étude

Les principales limites de ce travail découlent de son caractère rétrospectif. Certains éléments n'ont pu être recueillis dans la base de données ou être retrouvés dans les dossiers électroniques ou papiers, notamment quand le centre ne se trouvait pas en Gironde.

A. Les informations liées aux hépatites

L'ensemble des génotypes du VHC n'ont pu être recueillis car souvent non faits. Il aurait été intéressant d'avoir une description plus large de ces génotypes, sachant que le génotype 3, bien que plus minoritaire, est communément associé à une stéatose hépatique plus importante **(50)**. Le statut VHD est connu chez seulement 43 % de nos patients. Cette situation est expliquée par l'absence de dépistage systématique de l'hépatite delta en cas d'hépatite B. Ce manque de dépistage de l'hépatite delta est récurrent dans l'ensemble des études françaises et peut aller jusqu'à 70% **(1)**.

B. Les comorbidités

Les comorbidités hépatiques telles que les dyslipidémies, le syndrome métabolique, l'utilisation de médicaments hépatotoxiques, pouvant majorer le pronostic hépatique, n'ont pu être recueillies de manière exhaustive et donc non décrites.

C. Les outils d'évaluation de l'atteinte hépatique

La PBH est la seule méthode d'évaluation hépatique validée en cas de multi-infection. Notre étude ne pouvait pas reposer sur les seuls patients ayant bénéficié de cette méthode, car trop peu nombreux. L'utilisation des autres méthodes d'évaluation et des cut-off, non validés dans ce contexte, sont les principaux biais pour le classement des patients au stade de cirrhose. Toutefois, notre analyse est transposable à la pratique courante du fait de leur large utilisation.

5.5 Les perspectives

Compte tenu des modes de transmission similaires entre le VIH et les virus des hépatites, ainsi que le sur-risque de morbi-mortalité présenté dans notre étude, il paraît important de rappeler l'importance du dépistage (comprenant le dépistage de l'hépatite delta) et de la prévention de la transmission des hépatites au cœur de la prise en charge des patients VIH.

De plus, proposer une méthode d'évaluation hépatique non invasive et validée chez ces patients paraît également souhaitable mais difficile compte tenu du faible nombre de patients multi-infectés. En attendant, il est souhaitable de privilégier la réalisation conjointe de tests non invasifs et d'utiliser la PBH en cas de discordance dans les résultats.

Conclusion

Dans notre étude, la cirrhose hépatique est retrouvée chez 54% des patients VIH multi-infectés par les virus des hépatites. La gravité de l'atteinte hépatique nécessite une surveillance accrue de ces patients incluant la réalisation de PBH ou l'association de tests non invasifs.

Un effort doit être fait pour le dépistage des hépatites, notamment de l'hépatite delta. Ce dépistage doit être répété régulièrement chez l'ensemble des patients infectés par le VIH.

Il est nécessaire de proposer une prise en charge thérapeutique conjointe et spécifique de chacune des hépatites à l'ensemble des patients, surtout quand celle-ci peut mener à une guérison.

Le changement des pratiques associé à une augmentation des contaminations par voie sexuelle (notamment pour l'hépatite C) doit adapter et encourager les campagnes de prévention et promouvoir la vaccination contre l'hépatite B.

Bibliographie

1. 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. *Eurosurveillance* 2008;13:4-6.
2. Barth RE, Huijgen Q, Taljaard J, Hoepelman AIM. Hepatitis B/C and HIV in sub-Saharan Africa: an association between highly prevalent infectious diseases, a systematic review and meta-analysis. *Intern J Inf Dis* 2010;14:1024-31.
3. Piroth L, Pol S, Lacombe K, Miaillhes 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.
4. Hézode C. Histoire naturelle de l'hépatite B. *Rev Virologie* 2010;14:5-11.
5. Hughes S, Wedemeyer H, Harisson P et al. Hépatites delta virus. *The Lancet* 2011;378:73-85.
6. Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, Russo A, Sangiovanni A, de Franchis R, et al. A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;136(5):1629-38.
7. Colin J-F, Cazals-Hatem D, Lorient MA, Martinot-Peignoux M, Pham BN, Auperin A, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology* 1999;29(4):1306-10.
8. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Phair J, Visscher B, Muñoz A, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *The Lancet* 2002;360:1921-6.
9. Piroth L, Pol S, Miaillhes P, Lacombe K, Lopes A, Fillion A, et al. Therapeutic management and evolution of chronic hepatitis B: does HIV still have an impact? The EPIB 2012 study. *Liver Int* 2015.
10. Phung B-C. Hepatitis B and human immunodeficiency virus co-infection. *World J Gastroenterol* 2014;20(46):17360.
11. Konopnicki D, Mocroft A, De Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS* 2005;19(6):593-601.

12. Rosenthal E, Roussillon C, Salmon-Céron D, Georget A, Hénard S, Huleux T, et al. Liver-related deaths in HIV-infected patients between 1995 and 2010 in France: the Mortavic 2010 study in collaboration with the Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS) EN 20 Mortalité 2010 survey: Liver-related causes of death in HIV-infected patients in France, 1995-2010. *HIV Med* 2015;16(4):230-9.
13. Soriano V, Grint D, D'Arminio Monforte A et al. Hépatitis delta in HIV-infected individuals in Europe. *AIDS* 2011;25:1987-1992.
14. Boyd A, Lacombe K, Miaillhes 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.
15. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. World Health Organization 2015.
16. Morlat P, Conseil National du Sida, Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales, Ministère des Affaires sociales et de la santé. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH : Actualisation 2014 du rapport 2013: recommandations du groupe d'experts. La documentation française 2014.
17. Sheldon J, Ramos B, Toro C et al. Does treatment of hepatitis B virus (HBV) infection reduce hepatitis delta virus (HDV) replication in HIV-HBV-HDV-coinfected patients? *Antivir Ther* 2008;13(1):97-102.
18. Cacoub P, Dabis F, Costagliola D, Almeida K, Lert F, Piroth L, Semaille C. Burden of HIV and hepatitis C co-infection: the changing epidemiology of hepatitis C in HIV-infected patients in France. *Liver Int* 2015;35:65-70.
19. De Ledinghen, V., [Natural history of hepatitis C virus infection]. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:9-22.
20. Marcellin, P., Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J Hepatol* 1999;31:9-16.
21. Salmon D, Arvieux C, Bourliere M, Cacoub P, Halfon P, Lacombe K, et al. Use of first generation hcv protease inhibitors in patients coinfecting by HIV and HCV genotype 1. *Liver Int* 2014;34:869-89.

22. Poizot-Martin I, Bonnard P, Wimmock M et al. Prévalence de la fibrose hépatique F3/F4 au sein de la cohorte ANRS C013-HEPAVIH. *Médecine et maladies infectieuses* 2008;38:110.
23. AFEF, recommandations AFEF pour l'élimination de l'infection par le virus de l'hépatite C en France. 2018; site internet :
<http://www.afef.asso.fr/ckfinder/userfiles/files/recommandations-textes-officiels/recommandations/VF%20INTERACTIF-%20RECO%20VHC%20AFEF%20v2103.pdf>.
24. Mandorfer M, Schwabl P, Steiner S, Reiberger T, Peck-Radosavljevic M. Advances in the management of HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2016;10:424-435.
25. Cohort ACH. Regression of liver stiffness after sustained hepatitis C virus (HCV) virological responses among HIV/HCV-coinfected patients. *AIDS* 2015;29(14):1821-1830.
26. 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.
27. Mathurin P, Thibault V, Kadidja K, Ganne-Carrié N, Moussalli J, El Younsi M et al. Replication status and histological features of patients with triple (B, C, D) and dual (B, C) hepatic infections. *J Viral Hepat* 2000;7:15-22.
28. Arribas JR, González-García JJ, Lorenzo A, et al. Single (B or C), dual (BC or BD) and triple (BCD) viral hepatitis in HIV-infected patients in Madrid, Spain. *AIDS* 2005;19:1361-1365.
29. Wang C, Ji D, Chen J, Shao Q, Li B, Liu J, Wu V, et al. Hepatitis due to Reactivation of Hepatitis B Virus in Endemic Areas Among Patients With Hepatitis C Treated With Direct-acting Antiviral Agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:132-136.
30. Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P et al. Liver disease as a major cause of death in HIV-infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol* 2005;42:799-805.
31. Lacombe K, Boyd A, Desvarieux M, Serfaty L, Bonnard P, Gozlan J, et al. Impact of chronic hepatitis C and/or D on liver fibrosis severity in patients co-infected with HIV and hepatitis B virus. *AIDS* 2007;21(18):2546-9.
32. Pol S, Lebray P, Vallet-Pichard A. HIV infection and hepatic enzyme abnormalities: intricacies of the pathogenic mechanisms. *Clin Infect Dis* 2004;38:65-72.
33. Soriano V, Puoti M, Garcia-Gasco P, Rockstroh JK, Benhamou Y, Barreiro P, et al. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS* 2008;22(1):1-13.

34. Birkus G, Hitchcock MJ, Cihlar T. Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with Tenofovir: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(3):716-23.
35. Machado MV, Oliveire AG, Cortez-Pinto H. Hepatic steatosis B virus infected patients: meta-analysis of risk factors and comparison with hepatitis C infected patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:1361-1367.
36. Neau D, Winnock M, Castera L, Bail BL, Loko MA, Geraut L, et al. Prevalence of and factors associated with hepatic steatosis in patients coinfectd with hepatitis C virus and HIV: Agence Nationale pour la Recherche contre le SIDA et les hepatites virales CO3 Aquitaine Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45:168-173.
37. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289-293.
38. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology* 2000;32:477-481.
39. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343-350.
40. 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-coinfectd patients and correlation with noninvasive serum markers. *J Viral Hepat* 2010;17:280-286.
41. De Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Zioli M, Roulot D, Marcellin P, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfectd patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41:175-179.
42. Mialhes P, Pradat P, Chevallier M, Lacombe K, Bailly F, Cotte L, et al. Proficiency of transient elastography compared to liver biopsy for the assessment of fibrosis in HIV/HBV-coinfectd patients. *J Viral Hepat* 2011;18:61-69.

43. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici C, Strobel D, Takahashi H, Yoneda M, Suda T, Zeuzem S, Herrmann E. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *J Viral Hepat* 2012;19(2):212-9.
44. Cassinotto C, Lapuyade B, Mouries A, Hiriart JB, Vergniol J, Gaye D, Castain C, Le Bail B, Chermak F, Foucher J, Laurent F, Montaudon M, De Ledinghen V. Non-invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: comparison of Supersonic Shear Imaging with ARFI and FibroScan®. *J Hepatol* 2014;61(3):550-7.
45. 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.
46. Bottero J, Lacombe K, Guéchet J, et al. Performance of 11 biomarkers for liver fibrosis assessment in HIV/HBV co-infected patients. *J Hepatol* 2009;50:1074-1083.
47. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis patients with HIV/HCV co-infection. *Hepatology* 2006;43:1317-1325.
48. Forn X, Ampurdanès S, Llovet JM, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;36:986-92.
49. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38(2):518-26.

Annexes

Annexe 1 - Formule pour l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique par la méthode FIB-4 (d'après (47))

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}}$$

Annexe 2 - Formule pour l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique par la méthode Forns (d'après (48))

$$\text{Forns Index} = 7.811 - 3.131 \times \ln(\text{platelet count [10}^9\text{/L)}) + 0.781 \times \ln(\text{GGT [IU/L)}) + 3.467 \times \ln(\text{age}) - 0.014 \times \text{cholesterol [mg/dL]}$$

ln = natural logarithm

GGT = gamma glutamyl transpeptidase

Annexe 3 - Formule pour l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique par la méthode APRI (d'après (49))

$$\text{APRI} = \frac{\frac{\text{AST Level}}{\text{AST (Upper Limit of Normal)}}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)}} \times 100$$

Annexe 4 - Tableau de classification CDC de l'infection VIH (d'après (16))

Stade	Symptômes	Anomalie
N	Asymptomatique	
A	Mineurs	Lymphadénopathie, hépatosplénomégalie, dermatose, parotidite, infection ORL et/ou bronchiques récurrentes
B	Modérés	Infection bactérienne, pneumopathie lymphoïde, thrombopénie, anémie, neutropénie, zona, candidose ou herpès buccal récurrent, néphropathie, cardiopathie, léiomyosarcome
C	Sévères	Infections opportunistes, infections bactériennes sévères ou répétées, encéphalopathie, lymphome ou cancer, cachexie

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.