

Novembre 2010

La prise en charge

**et le traitement des personnes
co-infectées par le virus de
l'immunodéficience humaine (VIH)
et le virus de l'hépatite B (VHB)**

**Guide pour
les professionnels
de la santé du Québec**

Québec 

Édition :

La Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec

Le présent document s'adresse spécifiquement aux intervenants du réseau québécois de la santé et des services sociaux et n'est accessible qu'en version électronique à l'adresse :

<http://intranetreseau.rtss.qc.ca> ou www.msss.gouv.qc.ca section **Documentation, rubrique **Publications****

Le genre masculin utilisé dans ce document désigne aussi bien les femmes que les hommes.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2010

Bibliothèque et Archives Canada, 2010

ISBN : 978-2-550-60493-8 (version PDF)

Tous droits réservés pour tous pays. La reproduction, par quelque procédé que ce soit, la traduction ou la diffusion du présent document, même partielles, sont interdites sans l'autorisation préalable des Publications du Québec. Cependant, la reproduction partielle ou complète du document à des fins personnelles et non commerciales est permise, uniquement sur le territoire du Québec et à condition d'en mentionner la source.

© Gouvernement du Québec, 2010

Comité de rédaction

D^r Jean-Guy Baril

Médecin

Clinique médicale du Quartier Latin, Montréal
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc
Service de lutte contre les infections transmissibles sexuellement et par le sang (SLITSS), ministère de la Santé et des Services sociaux

D^r Marc-André Charron

Médecin

Clinique médicale du Quartier Latin, Montréal
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc

D^r Claude Fortin

Microbiologiste infectiologue

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Notre-Dame

D^{re} Marina Klein

Interniste infectiologue

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre universitaire de santé McGill, Hôpital Royal Victoria, Montréal

D^r Richard Lalonde

Interniste infectiologue

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre universitaire de santé McGill, Hôpital Royal Victoria, Montréal

M^{me} Marie-France Matte

Recherchiste

Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH, Programme national de mentorat sur le VIH-sida (PNMVS)

D^r Marc Poliquin

Gastro-entérologue

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Notre-Dame

D^{re} Annie Talbot

Médecin

Clinique médicale du Quartier Latin, Montréal
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc

M^{me} Rachel Therrien

Pharmacienne

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Hôtel-Dieu de Montréal

D^{re} Cécile Tremblay

Microbiologiste infectiologue

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Hôtel-Dieu de Montréal, Association des médecins microbiologistes infectiologues du Québec

D^r Benoît Trottier

Médecin

Clinique médicale L'Actuel, Montréal
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc

M^{me} Irina Tsarevsky

Agente de recherche

Service de lutte contre les infections transmissibles sexuellement et par le sang (SLITSS), ministère de la Santé et des Services sociaux

D^r Jean-Pierre Villeneuve

Hépatologue

Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc

Remerciements

D^r Donald Murphy

Consultant

Responsable, biologie moléculaire et hépatites virales
Laboratoire de santé publique du Québec
Institut national de santé publique du Québec

M. Jérémie Tapiero

Recherchiste

Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH

M. Louis-Philippe Vézina

Recherchiste

Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH
Programme national de mentorat sur le VIH-sida (PNMVS)

D^r Philip Wong

Révision du document

Directeur de programme, Gastroenterology Training Program,
Centre universitaire de santé McGill,
Hôpital Royal Victoria

Membres du Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH

D^r Jean-Guy Baril

Médecin

Président du Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH
Clinique médicale du Quartier Latin, Montréal
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc
Service de lutte contre les infections transmissibles sexuellement et par le sang (SLITSS), ministère de la Santé et des Services sociaux

D^r Pierre Côté

Médecin

Clinique médicale du Quartier Latin, Montréal
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc
Programme national de mentorat sur le VIH-sida

D^r Patrice Junod

Médecin

Clinique médicale du Quartier Latin, Montréal

D^r Richard Lalonde

Interniste infectiologue

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre universitaire de santé McGill, Hôpital Royal Victoria, Montréal

D^r Normand Lapointe

Pédiatre et immunologue

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Hôpital Sainte-Justine, Centre maternel et infantile sur le sida, Montréal

D^r Bernard Lessard

Médecin

Clinique médicale du Quartier Latin, Montréal
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc
Membre liaison pour le Collège des médecins de famille du Canada

M. Ken Monteith

Directeur général

Coalition des organismes communautaires québécois de lutte contre le sida (COCQ-sida), Montréal

D^r Alain Piché

Microbiologiste infectiologue

Clinique VIH-sida, Centre hospitalier de l'Université de Sherbrooke

D^{re} Danielle Rouleau

Microbiologiste infectiologue

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal

M^{me} Rachel Therrien

Pharmacienne

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Hôtel-Dieu de Montréal

D^{re} Cécile Tremblay

Microbiologiste infectiologue

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Hôtel-Dieu de Montréal,
Membre liaison pour l'Association des médecins microbiologistes infectiologues du Québec

D^r Benoît Trottier

Médecin

Clinique médicale L'Actuel, Montréal
Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Saint-Luc

D^{re} Sylvie Trottier

Microbiologiste infectiologue

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre hospitalier universitaire de Québec

M^{me} Irina Tsarevsky

Agente de recherche et de planification

Service de lutte contre les infections transmissibles sexuellement et par le sang (SLITSS), ministère de la Santé et des Services sociaux

D^r Chris Tsoukas

Interniste immunologue

Unité hospitalière de recherche, d'enseignement et de soins sur le sida (UHRESS), Centre universitaire de santé McGill, Hôpital général de Montréal

Table des Matières

Introduction.....	7
1. Épidémiologie	8
2. Histoire naturelle et marqueurs biologiques de l'infection à VHB	11
2.1. Les marqueurs biologiques.....	11
2.1.1. L'antigène de surface (AgHBs) et l'anticorps de surface (anti-HBs) de l'hépatite B.....	11
2.1.2. L'antigène (AgHBc) et l'anticorps (anti-HBc) du noyau (core) de l'hépatite B.....	12
2.1.3. L'antigène e (AgHBe) et l'anticorps e (anti-HBe) de l'hépatite B.....	12
2.1.4. L'ADN-VHB.....	13
2.1.5. Les génotypes de l'hépatite B.....	13
2.2. L'infection à VHB.....	14
2.2.1. Infection aiguë.....	14
2.2.2. Infection chronique.....	15
2.2.2.1. Phase de tolérance immune.....	15
2.2.2.2. Phase d'immunocompétence.....	15
2.2.2.3. Phase de porteur inactif.....	15
2.2.2.4. Phase de clairance de l'AgHBs.....	16
2.2.2.5. Hépatite chronique à AgHBe négatif.....	16
2.2.2.6. La présence isolée de l'anti-HBc.....	17
2.2.2.7. Complications de l'hépatite B.....	19
2.3. Co-infection par l'hépatite D.....	21
2.4. Co-infection VHB/VIH.....	21
2.4.1. Effet du VIH sur l'histoire naturelle de l'hépatite B.....	21
2.4.2. Effet du VHB sur l'évolution naturelle de l'infection à VIH.....	22
3. Prévention primaire de l'hépatite B par la vaccination chez les personnes vivant avec le VIH	23
3.1. Évaluation du statut immunologique des personnes vivant avec le VIH au regard du VHB.....	23
3.2. Vaccination des personnes vivant avec le VIH non immunes et non infectées par le VHB.....	23
3.3. Vaccination des contacts de patients porteurs du VHB.....	27
3.4. Vaccination chez les PVVIH co-infectées par le VHB.....	27
4. Évaluation initiale et suivi avant traitement des patients infectés par le VIH et le VHB	29
4.1. L'évaluation initiale.....	29
4.2. La biopsie hépatique.....	29
4.3. Le suivi pré-traitement.....	30
4.4. Dépistage du carcinome hépatocellulaire.....	30
4.5. Suivi des patients cirrhotiques.....	31
5. Traitement et suivi de l'hépatite B	32
5.1. Buts du traitement.....	32
5.2. Indications du traitement de l'hépatite B.....	33
5.3. Durée de traitement.....	34
5.4. Médicaments de première intention pour le traitement du VHB.....	34
5.4.1. Traitement simultané des infections à VIH et à VHB.....	35
5.4.1.1. Traitements à base de ténofovir.....	36
5.4.1.2. Traitements sans ténofovir.....	37
5.4.2. Traitement de l'infection à VHB sans traitement du VIH.....	38
5.4.3. Suivi en cours de traitement.....	39
5.4.4. Augmentation des transaminases.....	40

5.5. Réponse au traitement	41
6. La résistance	42
6.1. Définition de la résistance et de l'échec.....	42
6.2. Mutations conférant la résistance aux antiviraux	44
6.3. Stratégies contre la résistance.....	48
6.4. Traitement des patients porteurs de souches résistantes du VHB	48
7. Les médicaments contre l'hépatite B	50

Liste des tableaux, des figures et des annexes

Tableau 1. Les codes de classification des recommandations et leur signification	7
Tableau 2. Équivalences entre les mesures de l'ADN-VHB.....	13
Tableau 3. Histoire naturelle de l'hépatite B	15
Tableau 4. Diagnostic clinique du stade de l'hépatite B	19
Tableau 5. Calendrier vaccinal.....	24
Tableau 6. Indications de dépistage du carcinome hépatocellulaire	31
Tableau 7. Échec du traitement : définitions de l'American Association for the Study of Liver Diseases.....	43
Tableau 8. Mutations associées à la résistance aux médicaments anti-VHB.....	44
Tableau 9. Options thérapeutiques pour les patients infectés par le VIH et le VHB sans cirrhose, sans maladie hépatique décompensée et sans indication pour un traitement anti-VIH immédiat (CD4 > 350)	57
Tableau 10. Options thérapeutiques pour les patients infectés par le VIH et le VHB sans maladie hépatique décompensée et avec indication pour un traitement anti-VIH immédiat (CD4 < 350) ou recevant déjà une thérapie antirétrovirale	58
Tableau 11. Schéma de suivi de traitement avec les analogues nucléos(t)idiques	59
Tableau 12. Ajustement de la thérapie anti-VHB en cas d'échec ou de non-réponse virologique.....	60
Figure 1. Distribution géographique globale de l'infection chronique à VHB et de l'infection à VIH.....	9
Figure 2. Réponses sérologiques de l'infection à VHB	14
Figure 3. Histoire naturelle de l'infection à VHB	20
Figure 4. Procédure à suivre selon le résultat de la sérologie post-vaccination chez les PVVIH	26
Annexe 1. Détermination de la résistance aux antiviraux du virus de l'hépatite B (Requête).....	61
Annexe 2. Rapport d'analyse : Virus de l'hépatite B – résistance aux antiviraux.....	62

Introduction

La prise en charge clinique et le traitement des personnes co-infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le virus de l'hépatite B (VHB) posent des défis particuliers aux cliniciens. La mise au point d'antiviraux agissant contre les deux infections complexifie les décisions thérapeutiques. En outre, la morbidité et la mortalité associées à cette co-infection demeurent préoccupantes. Ce guide s'adresse aux professionnels de la santé visés par les soins des personnes co-infectées par le VIH et le VHB. Il est basé sur une revue de la littérature et sur des données présentées à des conférences internationales qui vont jusqu'au 1^{er} mars 2009. La littérature a été révisée par un comité de rédaction composé d'intervenants expérimentés dans le traitement du VIH et du VHB. Les représentants de la santé publique ont été sollicités pour la mise à jour des recommandations relatives à la vaccination des personnes vivant avec le VIH, pour les hépatites A et B. En l'absence de données probantes, les recommandations sont basées sur des opinions d'experts. Ce document a été entériné par le Comité consultatif sur la prise en charge clinique des personnes vivant avec le VIH.

Les recommandations sont classées selon leur force et leur fondement (tableau 1).

Tableau 1. **Les codes de classification des recommandations et leur signification**

Force de la recommandation	
A	Le médicament ou le traitement devrait toujours être offert.
B	Le médicament ou le traitement devrait habituellement être offert.
C	L'application de la recommandation est optionnelle.
D	Le médicament ou le traitement ne devrait généralement pas être offert.
E	Le médicament ou le traitement ne devrait jamais être offert.

Fondement de la recommandation	
I	Au moins une étude clinique comparative à répartition aléatoire
II	Études cliniques non comparatives, cohortes ou études cas-témoins
III	Opinions d'experts

1. Épidémiologie

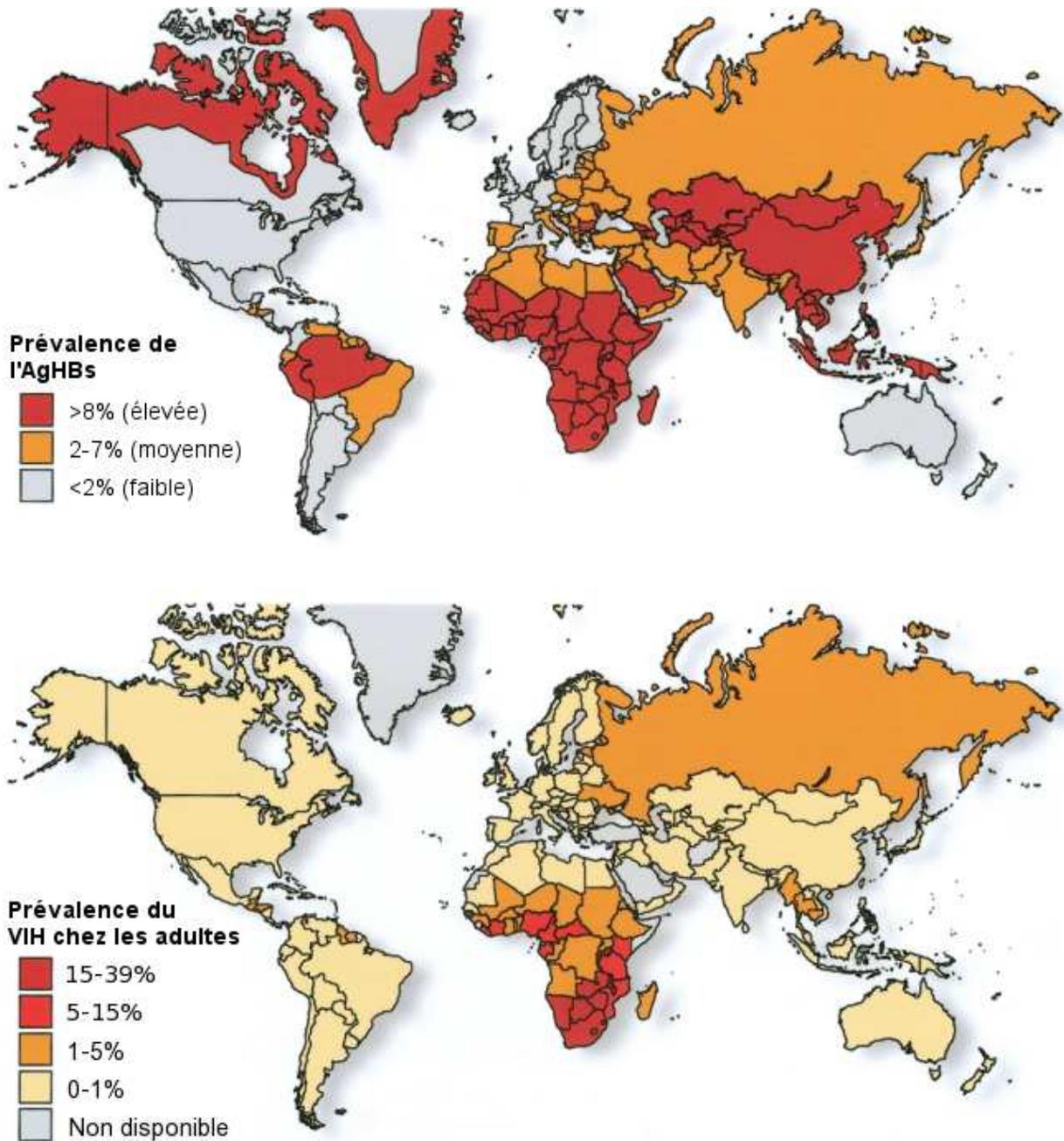
On estime à 33,2 millions le nombre de personnes infectées par le VIH à l'échelle mondiale¹. Parmi celles-ci, entre deux et quatre millions seraient co-infectées par le virus de l'hépatite B (VHB)². Les prévalences de co-infection VIH/VHB rapportées par différentes études de cohorte dans des populations séropositives des États-Unis, d'Australie et d'Europe de l'Ouest sont assez similaires. Elles se situent entre 6 et 14 %². Par exemple, cette prévalence est de 8,7 % dans la cohorte EuroSIDA³, et entre 5 et 8 % dans deux cohortes de patients séropositifs pour le VIH suivis dans des cliniques montréalaises^{4,5}.

Le virus de l'hépatite B et le VIH ont des modes de transmission similaires, soit l'exposition des muqueuses ou l'exposition percutanée à du sang ou à des liquides corporels contaminés. Les expositions sexuelle et périnatale, l'injection de drogues par voie intraveineuse ainsi que l'exposition à des instruments thérapeutiques et à des produits sanguins contaminés sont des modes de transmission efficaces de l'hépatite B. La transmission par transfusion est virtuellement éliminée (1 cas pour 275 000 produits transfusés, selon des données du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec) dans les pays où les produits et les donneurs sont testés pour le VHB. L'infectiosité du VHB est plus grande que celle du VIH; elle a été démontrée comme étant de 100 fois plus élevée chez les travailleurs de la santé exposés à des aiguilles contaminées². Selon certaines études, le VHB pourrait survivre dans l'environnement durant sept jours ou plus^{6,7}.

La prévalence de la co-infection varie selon les groupes d'individus infectés par le VIH : entre 4 et 6 % chez les hétérosexuels, entre 9 et 17 % chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH), et entre 7 et 10 % chez les utilisateurs de drogues injectables (UDI)².

La prévalence de l'infection chronique à VHB diffère selon la situation géographique et l'âge auquel l'infection est acquise, puisqu'elle se chronicise plus souvent lorsqu'elle est contractée durant la période périnatale et la jeune enfance, comme c'est le cas en Asie du Sud-Est et en Afrique subsaharienne².

Figure 1. Distribution géographique globale de l'infection chronique à VHB et de l'infection à VIH



Source : Levy et Grant, 2006⁸.

Il existe huit génotypes majeurs du virus de l'hépatite B, nommés de A à H. Leur distribution varie selon la localisation géographique, et ils peuvent influencer l'évolution de la maladie hépatique ainsi que la réponse aux agents antiviraux. En Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest, les génotypes A et D sont les plus fréquents chez les patients caucasiens co-infectés par le VIH⁹.

Il est difficile d'avoir une valeur exacte de la prévalence des cas d'hépatite B chronique au Canada, puisque seuls les résultats de laboratoire associés à une infection aiguë font l'objet d'un suivi. Statistique Canada a tenté d'estimer le nombre total de cas en déterminant un taux de 6 % pour les immigrants, de 1 % pour les personnes nées au Canada et de 4 % pour les Autochtones, ce qui donne un total d'environ 600 000 cas¹⁰. Pour ce qui est du VIH, le nombre total de cas serait d'environ 58 000, toutes populations confondues¹¹.

2. Histoire naturelle et marqueurs biologiques de l'infection à VHB

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus hépatotropique à double brin d'ADN circulaire¹². En règle générale, le VHB n'est pas cytopathique. Il cause des dommages par l'induction de mécanismes immuns. Les cellules CD8 cytotoxiques reconnaissent les antigènes du VHB exprimés et détruisent les hépatocytes infectés, ce qui se traduit par une augmentation des aminotransférases. L'inflammation hépatique soutenue peut mener à la cirrhose. Contrairement au virus de l'hépatite C qui se réplique dans le cytosol des hépatocytes infectés, le VHB établit une infection persistante avec un réservoir stable de matériel génétique sous forme d'ADN circularisé dans le noyau cellulaire⁹. Ce réservoir à demi-vie variable constitue un obstacle à l'éradication du VHB¹³. La réplication du VHB comprend une étape de transcription qui fait intervenir une transcriptase inverse.

Les différentes phases de l'infection à VHB se caractérisent par la présence de certains marqueurs viraux et immunologiques (voir la figure 2 et le tableau 3). Ces marqueurs sont utilisés pour orienter la décision thérapeutique et évaluer la réponse au traitement.

2.1. Les marqueurs biologiques

2.1.1. L'antigène de surface (AgHBs) et l'anticorps de surface (anti-HBs) de l'hépatite B

La présence de l'AgHBs signe l'infection par le VHB. L'AgHBs se détecte dans le sérum entre une et douze semaines après l'exposition au VHB, avant l'apparition des symptômes ou l'augmentation de l'alanine aminotransférase (ALT)^{14,15}.

La disparition de l'AgHBs est suivie par l'apparition de l'anticorps anti-HBs. Toutefois, chez certains patients, l'anti-HBs et l'AgHBs seront indétectables durant la période de latence sérologique^{15,16}. L'anti-HBs est considéré comme l'anticorps neutralisant et est reconnu comme un marqueur de protection contre la maladie et de guérison¹⁵. Chez la plupart des patients, l'anti-HBs persiste toute la vie, ce qui confirme une immunité à long terme.

En cas de guérison de l'hépatite aiguë, l'AgHBs devient habituellement indétectable après quatre à six mois. La persistance de l'AgHBs plus de six mois signifie une infection chronique.

La coexistence de l'AgHBs et de l'anti-HBs a été rapportée jusque chez 24 % des porteurs chroniques du virus de l'hépatite B¹⁷. Dans la majorité des cas, les anticorps sont incapables de neutraliser les virions circulants¹⁸. Ces individus doivent être considérés comme des porteurs chroniques du VHB.

L'anti-HBs sera le seul marqueur sérologique chez les individus qui ont une réponse immunitaire après la vaccination contre l'hépatite B.

2.1.2. L'antigène (AgHBc) et l'anticorps (anti-HBc) du noyau (core) de l'hépatite B

L'AgHBc est un antigène intracellulaire exprimé dans les hépatocytes infectés. Il n'est pas détecté dans le sérum, contrairement à l'anticorps anti-HBc qui peut être détecté durant l'évolution de l'infection à VHB.

Durant l'infection aiguë, l'anti-HBc de la classe des IgM prédomine. L'anti-HBc IgM est souvent le seul marqueur de l'infection à VHB durant la période de latence sérologique, entre la disparition de l'AgHBs et l'apparition de l'anti-HBs¹⁵. L'anti-HBc IgM est généralement considéré comme un marqueur de l'infection aiguë à VHB. Il disparaît habituellement après quelques mois, au moment où apparaît l'anti-HBc IgG, mais peut demeurer détectable jusqu'à deux ans ou plus après l'infection aiguë. De plus, le titre de l'anti-HBc IgM peut augmenter à un niveau détectable durant les exacerbations de l'hépatite B chronique, ce qui laisse croire erronément à une hépatite B aiguë¹⁸.

L'anti-HBc IgG persiste avec l'anti-HBs chez les patients qui guérissent de l'hépatite B aiguë. Il persiste aussi en association avec l'AgHBs chez ceux qui évoluent vers une hépatite B chronique. La présence simultanée de l'anti-HBc et de l'anti-HBs est synonyme d'une immunité contre le VHB acquise par une infection plutôt que par la vaccination.

Il est à noter que les laboratoires dosent les anti-HBc totaux et les anti-HBc IgM, mais non les anti-HBc IgG.

2.1.3. L'antigène e (AgHBe) et l'anticorps e (anti-HBe) de l'hépatite B

L'AgHBe est produit à partir de la protéine précore et de la protéine du core. L'AgHBe est généralement considéré comme le marqueur de la réplication et de la contagiosité du VHB. La présence de l'AgHBe est associée à des taux élevés d'ADN-VHB plasmatique et à un plus haut taux de transmission périnatale et de transmission professionnelle de l'infection à VHB¹⁹.

Chez les patients atteints d'une infection aiguë, la séroconversion de l'AgHBe à l'anti-HBe se produit tôt, avant la séroconversion de l'AgHBs à l'anti-HBs^{14,15}. Chez les patients atteints d'une infection chronique à VHB, la séroconversion de l'AgHBe à l'anti-HBe se produit entre quelques années et quelques décennies après le début de l'infection. La séroconversion de l'AgHBe à l'anti-HBe est associée à une diminution de la charge virale d'ADN-VHB dans le sang et à la rémission de la maladie hépatique chez la majorité des patients^{20,21}.

Des patients continuent d'avoir une maladie hépatique active après la séroconversion de l'AgHBe à l'anti-HBe. Ils peuvent présenter des taux peu élevés du virus sauvage et développer des variants du VHB. Ces variants résultent de mutations introduisant un codon d'arrêt au

niveau du gène du précore ou une double substitution des nucléotides dans la région du gène promoteur du core qui empêchent ou réduisent la production d'AgHBe²².

2.1.4. L'ADN-VHB

L'ADN-VHB est utilisé pour mesurer l'ampleur de la réplication (ou charge virale) du VHB. Plusieurs tests qualitatifs et quantitatifs de l'ADN du VHB permettent d'évaluer cette réplication. La sensibilité des tests dépend des techniques employées^{15,23}.

En général, les tests par amplification en chaîne par polymérase (PCR) ont une plus grande sensibilité et un seuil de détection atteignant jusqu'à 6 UI/ml. Ils sont donc recommandés pour la détection de l'ADN-VHB^{10,15}. Les valeurs de l'ADN-VHB sont exprimées en unités internationales (UI/ml), en copies (c/ml) ou en picogrammes (pc/ml). Les laboratoires du Québec utilisent maintenant la trousse Cobas Taqman avec un seuil de détection de 12 UI/ml.

Tableau 2. **Équivalences entre les mesures de l'ADN-VHB**

Résultats	Unités internationales/ml	Copies/ml	Picogrammes/ml
Équivalences	1	5,26	
	0,19	1	
	50 000	283 000	1

2.1.5. Les génotypes de l'hépatite B

En analyse phylogénétique, le VHB est classé en huit génotypes (A à H), pour une divergence intergroupe de 8 % ou plus dans la séquence complète nucléotidique²⁴. De plus en plus d'études montrent que les génotypes du VHB influencent l'évolution clinique, les taux de séroconversion de l'AgHBe, les schémas de mutations dans les régions du précore et du promoteur du core ainsi que la réponse au traitement antiviral²⁵. Par exemple, comparativement aux génotypes A et B, les génotypes C et D sont associés à des taux plus faibles de réponse à l'interféron²⁶, et comparativement au génotype B, le génotype C est associé à une persistance de l'AgHBe plus longue et plus fréquente²⁷⁻³⁰ ainsi qu'à un risque plus élevé d'hépatocarcinome^{31,32}. Diverses méthodes sont utilisées pour déterminer les génotypes. L'utilité clinique de ces tests reste à établir, mais le fait de connaître le génotype peut aider à choisir la thérapie antivirale. Le génotypage du VHB peut être effectué sur demande au Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ).

Figure 2. Réponses sérologiques de l'infection à VHB

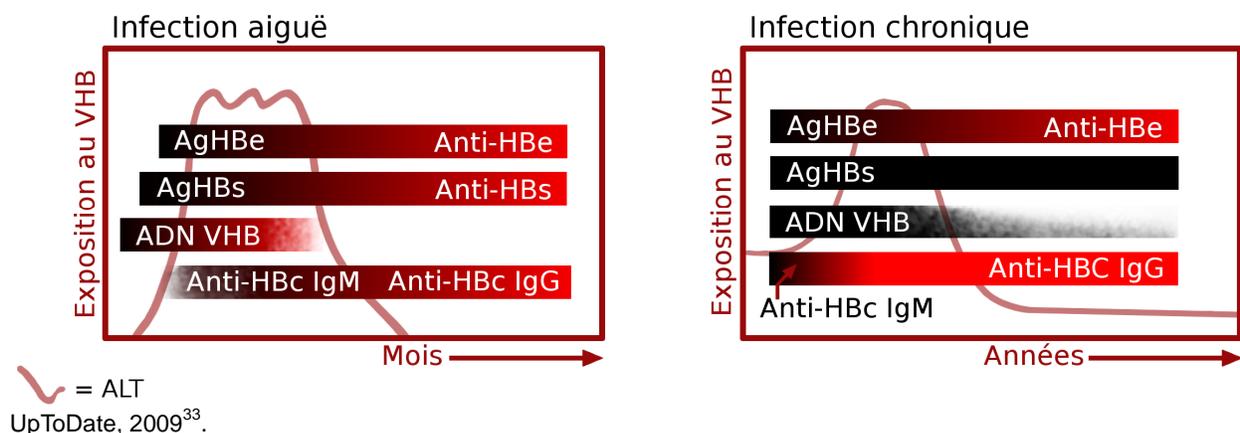


Tableau de gauche : l'infection aiguë est caractérisée initialement par la présence de l'AgHBe, de l'AgHBs et de l'ADN-VHB, qui apparaissent durant la phase préclinique. L'anti-HBc IgM apparaît rapidement durant la phase clinique; la combinaison de cet anticorps avec l'AgHBs prouve l'infection aiguë. La guérison est accompagnée de la normalisation des ALT, de la disparition de l'ADN-VHB, de la séroconversion de l'AgHBe à l'anti-HBe, de la séroconversion de l'AgHBs à l'anti-HBs et de la transformation des anti-HBc IgM en anti-HBc IgG. Ainsi, une infection antérieure au VHB est caractérisée par la présence de l'anti-HBs et de l'anti-HBc IgG.

Tableau de droite : l'infection chronique est caractérisée par la persistance de l'AgHBs et de l'ADN-VHB dans la circulation; l'AgHBe peut persister durant une période variable. L'anti-HBs n'est pas détectable, mais une forme non neutralisante d'anti-HBs peut être détectée chez environ 20 % des patients. La persistance de l'AgHBs plus de six mois après l'infection aiguë est considérée comme une infection chronique.

2.2. L'infection à VHB

2.2.1. Infection aiguë

Une période d'incubation de deux à six semaines en moyenne, parfois plus, précède l'hépatite aiguë et l'augmentation des aminotransférases. Après la phase aiguë, qui s'accompagne de symptômes chez environ 33 % des cas adultes³⁴, l'hépatite B se résorbe avec la normalisation des enzymes hépatiques. Entre 0,1 % et 1 % des cas qui présentent des symptômes évolueront vers une hépatite fulminante³⁵. En l'absence de transplantation du foie, environ 80 % des cas d'hépatite fulminante décéderont en quelques jours.

La phase aiguë est habituellement suivie d'une période de guérison. Indépendamment du caractère symptomatique ou non de l'hépatite aiguë, 95 % des patients adultes contaminés par le VHB guérissent spontanément et 5 % deviennent des porteurs chroniques³⁶. L'AgHBs peut persister dans le sérum durant quelques mois avant de disparaître, disparition habituellement suivie par l'apparition d'anticorps anti-HBs. Le virus de l'hépatite B persiste cependant dans le foie sous forme d'ADN circularisé et, dans de rares cas, se réactivera³⁶.

2.2.2. Infection chronique

Les stades cliniques de l'infection chronique à VHB peuvent être divisés en quatre phases comparables à celles de l'hépatite B aiguë, mais de durée prolongée et variable (voir le tableau 3).

Tableau 3. Histoire naturelle de l'hépatite B

Infection aiguë	Infection chronique
Incubation	Tolérance immune
Hépatite symptomatique	Immunocompétence
Période de guérison	Porteur inactif
Clairance de l'AgHBs	Clairance de l'AgHBs

Villeneuve, 2005³⁶.

2.2.2.1. Phase de tolérance immune

La phase de tolérance immune de l'hépatite chronique correspond à la période d'incubation de l'infection aiguë. Durant cette période, la réplication virale est intense mais la réponse immune est faible. On observe la présence de l'AgHBs et de l'AgHBe, une charge virale d'ADN-VHB habituellement supérieure à 10^6 UI/ml, un taux normal d'ALT et peu de lésions histologiques hépatiques³⁷. Cette phase se manifeste surtout chez les personnes infectées à la naissance et peut durer plusieurs décennies.

2.2.2.2. Phase d'immunocompétence

La phase d'immunocompétence se produit lorsque l'organisme développe une réponse immune qui entraîne la nécrose des hépatocytes. Cette phase se caractérise par la présence de l'AgHBs et de l'AgHBe, une charge virale supérieure à 10^4 UI/ml, ainsi que par une augmentation des ALT due à une inflammation hépatique qui peut mener à la fibrose et à la cirrhose. Le passage de la phase d'immunocompétence à celle de porteur inactif peut être ponctué d'épisodes abortifs de séroconversion, avec disparitions et réapparitions séquentielles de l'AgHBe.

2.2.2.3. Phase de porteur inactif

Cette phase se caractérise par la disparition de l'AgHBe et l'apparition d'anti-HBe. Cette séroconversion se produit de façon spontanée à une fréquence annuelle de 5 à 15 %^{38,39}. Elle correspond à une baisse du nombre d'hépatocytes infectés, à une baisse de la charge virale du

VHB à moins de 10^4 UI/ml³⁶, à une normalisation des ALT, à un arrêt du processus de nécrose hépatique et à un arrêt de la progression histologique de la maladie. Les prédictors de la séroconversion à l'anti-HBe sont un niveau élevé d'ALT, une faible charge virale, un âge de moins de 40 ans et l'absence de cirrhose⁹.

Quatre scénarios sont possibles lorsqu'un patient est devenu porteur inactif :

- une rémission prolongée avec un bon pronostic (les deux tiers des cas);
- la clairance de l'AgHBs (un petit nombre de cas);
- la réactivation de l'hépatite B avec réapparition de l'AgHBe (entre 5 et 10 % des cas);
- la réactivation de l'hépatite B sans réapparition de l'AgHBe (hépatite chronique à AgHBe négatif)^{35,40}.

2.2.2.4. Phase de clairance de l'AgHBs

La clairance spontanée de l'AgHBs se produit annuellement chez 0,5 à 1 % des porteurs inactifs caucasiens^{9,35,41}. Cette étape peut être considérée comme une guérison. Elle s'accompagne d'une séroconversion à l'anti-HBs, d'un AgHBe négatif, d'une charge virale d'ADN-VHB indétectable ou faible (ex. : < 2000 UI/ml), d'une normalisation soutenue des ALT et de l'arrêt de la progression histologique de la maladie^{9,34}. Il est rare qu'une faible charge virale persiste en phase de clairance de l'AgHBs. Cet état est décrit comme une hépatite B occulte (anti-HBc +, AgHBs -, anti-HBs -, ADN-VHB > 400 UI/ml). Comme le VHB peut subsister à l'état non intégré dans le noyau cellulaire des hépatocytes, une réactivation de l'hépatite B est aussi possible, mais rare. Elle a été décrite surtout en cas d'immunosuppression ou de chimiothérapie³⁵.

2.2.2.5. Hépatite chronique à AgHBe négatif

Cette forme d'hépatite B résulte de la sélection de variants viraux qui n'expriment pas l'AgHBe en raison de mutations dans la région du promoteur basal du core ou dans la région du précore du génome viral. Ces mutations atténuent ou freinent la production de l'AgHBe, sans nuire à la synthèse du virus complet. L'hépatite chronique à AgHBe négatif apparaît généralement après une durée variable chez les porteurs inactifs, mais la sélection des virus mutants responsables de cette forme d'hépatite peut aussi se produire durant une période d'immunocompétence de l'hépatite B⁹. La fréquence des hépatites B chroniques à AgHBe négatif varie selon la région géographique et l'âge des personnes infectées. La proportion d'infections par l'hépatite B chronique à AgHBe négatif est plus élevée dans les régions qui accusent un taux élevé de transmission à la naissance ainsi que chez les personnes d'âge avancé. L'hépatite chronique à AgHBe négatif est rare au Québec et fréquente chez les personnes originaires du bassin

méditerranéen et du Moyen-Orient⁴¹. Elle varie de 50 à 60 % dans ces deux régions et se situe à environ 14 % en Amérique du nord⁴². Les variants viraux responsables de l'hépatite chronique à AgHBe négatif sont généralement acquis durant l'infection aiguë et persistent comme population virale minoritaire au début de la maladie en raison d'une capacité répliquative plus faible. Ils réapparaissent sous pression sélective immunitaire en cours d'évolution de la maladie. Les patients porteurs d'hépatite à AgHBe négatif sont plus âgés, ont une incidence plus élevée de fibrose avancée et de cirrhose et ont des charges virales d'ADN-VHB plus faibles⁴³. Bien qu'elle semble peu évolutive et soit asymptomatique pendant de nombreuses années, l'hépatite B à AgHBe négatif est une forme d'hépatopathie chronique potentiellement grave.

Trois profils d'activité biochimique peuvent être observés⁴⁴ :

- exacerbations soudaines des ALT (cinq à dix fois la limite supérieure de la normale) entrecoupées de normalisation. Une normalisation des ALT avec AgHBe négatif n'indique donc pas toujours un état de porteur inactif. En période de rémission temporaire, seul un suivi étroit et continu permet de différencier cet état d'une hépatite chronique à AgHBe négatif;
- exacerbations soudaines des ALT sans normalisation complète entre les exacerbations⁹;
- augmentation persistante des taux d'ALT.

L'ADN du VHB est aussi détectable chez les individus ayant une hépatite chronique à AgHBe négatif, bien que les taux soient généralement plus bas que chez les individus présentant une hépatite chronique à AgHBe positif. Parce que les taux d'ADN-VHB fluctuent, il n'y a pas de valeur seuil absolue pour différencier les porteurs inactifs des individus ayant une hépatite chronique à AgHBe négatif. Cependant, une valeur inférieure à 2000 UI/ml est généralement considérée comme indicatrice d'une hépatite B inactive⁹.

2.2.2.6. La présence isolée de l'anti-HBc

La présence isolée de l'anti-HBc (en l'absence de l'AgHBs et de l'anti-HBs) a été rapportée chez 0,4 à 1,7 % des donneurs de sang dans les régions où la prévalence est faible^{16,45}, et entre 9 et 23 % dans les pays endémiques⁴⁶. La présence isolée de l'anti-HBc peut être détectée dans trois situations :

- durant la période de latence sérologique de l'infection aiguë du VHB, alors que les anti-HBc sont principalement de la classe des IgM;
- plusieurs années après la guérison de l'hépatite aiguë, alors que l'anti-HBs est devenu indétectable;

- plusieurs années après une infection chronique au VHB, alors que les titres de l'AgHBs ont diminué sous le seuil de détection (hépatite B occulte)^{47,48}.

La présence isolée de l'anti-HBc est fréquente chez les patients co-infectés par l'hépatite C ou le VIH^{49,50}.

La signification clinique de l'anti-HBc isolé n'est pas claire. L'ADN-VHB a été détecté par PCR chez plus de 20 % des individus présentant un anti-HBc isolé. Un test PCR de l'ADN-VHB hautement sensible et spécifique est essentiel pour déterminer la présence d'une hépatite B occulte^{16,47}. L'incidence de l'infection à VHB chez des personnes qui ont reçu du sang ou des organes de donneurs présentant un anti-HBc isolé varie de 0,4 à 78 %^{51,52}.

Pour évaluer les individus présentant un anti-HBc isolé, il faut d'abord répéter les tests anti-HBc, AgHBs et anti-HBs. Lorsque la présence isolée d'anti-HBc est confirmée, l'anti-HBc IgM doit être recherché afin d'exclure une infection récente par le VHB. Ces individus devraient aussi être testés pour l'ADN-VHB afin d'exclure une infection occulte.

Tableau 4. Diagnostic clinique du stade de l'hépatite B

Anti-HBc	AgHBs	Anti-HBs	AgHBe*	Anti-HBe	ADN-VHB (UI/ml)*	ALT	Phase
+	+	-	+	-	De $> 10^6$ à $> 10^8$ UI/ml	N	Incubation ou tolérance immune
+	+	-	+	-	De $> 10^8$ à $> 10^{10}$ UI/ml	N ou ↑	Immunocompétence
+	+	-	-	+	< 2000 UI/ml	N	Porteur inactif
+	+	-	-	+	De indétectable à $> 10^6$ UI/ml	N ou ↑	Hépatite chronique à AgHBe négatif
+	+	+	+ ou -	+ ou -	Détectable	N ou ↑	Infection chronique avec anti-HBs non neutralisants
+	-	+	-	+	Indétectable	N	Hépatite B résolue
+	-	-	-	-	Détectable	N	Hépatite B occulte
+	-	+	-	+	Indétectable	N	Immunité secondaire à une infection naturelle
+	-	-	-	-	Indétectable	N	Trois situations possibles**
-	-	+	-	-	Indétectable	N	Immunité secondaire à la vaccination contre hépatite B***

Source : Sherman et autres, 2007¹⁰, et NIH, CDC et HIVMA/IDSA, 2008⁵³.

* Ces tests ne doivent être prescrits qu'en présence d'un AgHBs positif.

** Soit : 1) guérison d'une hépatite B aiguë; 2) manque de sensibilité du test pour détecter un niveau très bas d'anti-HBs dans le sang; 3) peut être susceptible à une infection avec un anti-HBc faux positif.

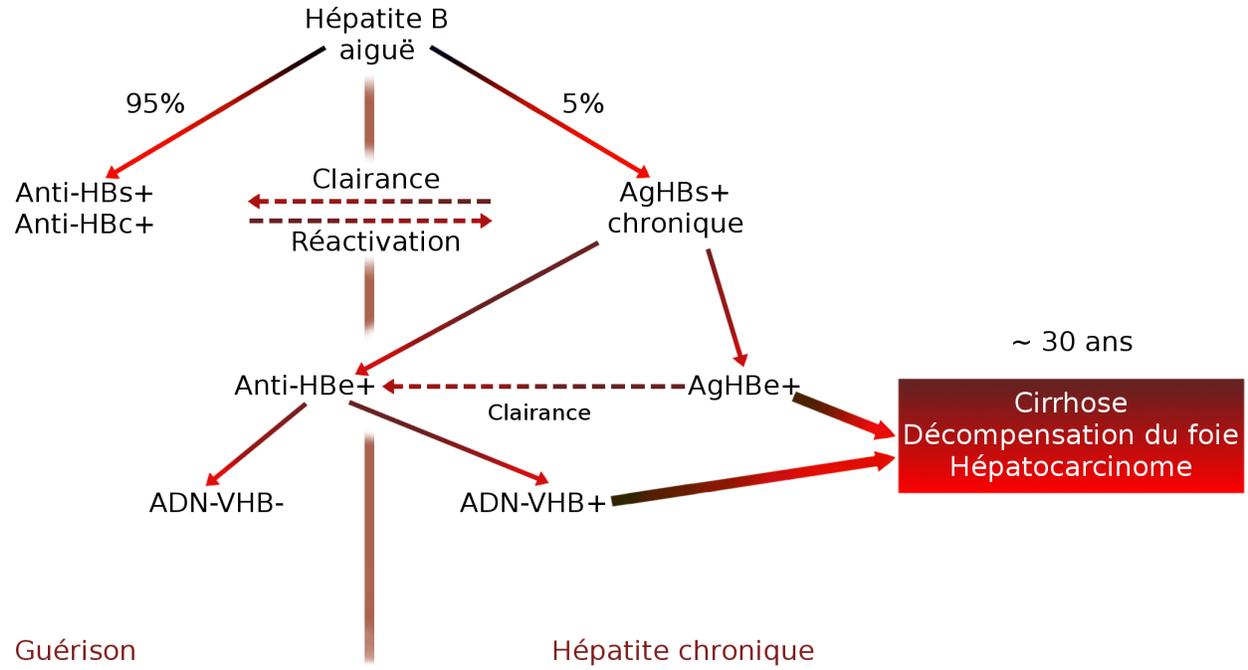
*** La réponse des anticorps (anti-HBs) peut être mesurée quantitativement ou qualitativement. Une réponse de 10 UI/ml ou plus du taux d'anticorps est considérée quantitativement comme protectrice ou qualitativement comme positive.

2.2.2.7. Complications de l'hépatite B

L'hépatite B cause des inflammations hépatiques et des fibroses susceptibles de mener à la cirrhose, à la décompensation hépatique et au carcinome hépatocellulaire. L'hépatocarcinome peut survenir même en l'absence de cirrhose^{9,54}. Le risque de cirrhose ou d'hépatocarcinome est multifactoriel mais est corrélé positivement au degré et à la gravité de l'inflammation hépatique, à l'âge, au sexe masculin, à l'origine ethnique, aux co-infections par le VHC, le virus de l'hépatite D ou le VIH, au génotype du VHB, à la consommation d'alcool et à la charge virale de l'ADN-VHB. L'hépatite B chronique évolue vers la cirrhose à une fréquence estimée entre 2 et 10 % par année. L'évolution subséquente vers la cirrhose décompensée ou l'hépatocarcinome se produit à un taux de 5 à 10 % par année, avec un taux de mortalité annuel de 20 à 50 % chez ces personnes⁹. L'incidence cumulative de cirrhose après cinq ans est de 8 à 20 % pour les hépatites à AgHBe positif et de 40 % pour les hépatites à AgHBe négatif⁴³. Le

rôle des mutations virales associées à l'hépatite chronique à AgHBe négatif dans l'apparition du carcinome hépatocellulaire n'est pas clairement établi⁵⁵.

Figure 3. Histoire naturelle de l'infection à VHB



Source : Soriano et autres, 2005⁹.

2.3. Co-infection par l'hépatite D

Le virus de l'hépatite D (VHD) est un virus défectif qui ne peut causer d'infection qu'en présence de l'AgHBs car le VHB est nécessaire à l'assemblage de son virion. Il peut y avoir infection concomitante par les deux virus, ce qui augmente le risque d'hépatite fulminante, ou surinfection à hépatite D chez un porteur chronique de VHB, ce qui peut entraîner une hépatite aiguë. Environ quinze millions des porteurs d'hépatite B pourraient être infectés par le VHD⁵⁶; cette co-infection est associée à un plus mauvais pronostic, surtout en présence du VIH⁵⁷.

Le diagnostic de l'hépatite à VHD est établi par la présence d'anticorps circulants contre le VHD (anti-VHD). La distinction entre les anti-VHD IgM et IgG n'est pas faite en laboratoire car sur le plan clinique, il n'est pas nécessaire de savoir si l'infection est récente ou non. Pour cette raison, le diagnostic est établi par le dosage des anti-VHD totaux⁵⁸. Le dosage de l'ARN-VHD, effectué par PCR, n'est pas disponible en dehors des centres spécialisés et des centres de recherche (ex. : laboratoire de lutte contre les maladies ou LCDC). Le dosage de l'ARN-VHD n'est donc pas recommandé pour le diagnostic mais peut être utile lorsqu'un traitement est prévu. Les traitements à base d'analogues des nucléos(t)ides⁵⁹⁻⁶⁶ ne semblent pas donner de résultats à court terme. Les traitements à base d'interféron alpha semblent plus prometteurs^{61,66-68}.

2.4. Co-infection VHB/VIH

2.4.1. Effet du VIH sur l'histoire naturelle de l'hépatite B

Toutes les personnes séropositives pour le VIH devraient être dépistées pour le VHB à l'aide des tests AgHBs, Anti-HBs et Anti-HBc (All). L'histoire naturelle de l'hépatite B est modifiée par la co-infection par le VIH. Le taux d'évolution vers l'infection chronique à VHB est d'ailleurs beaucoup plus élevé chez les porteurs du VIH : environ 25 %, contre 5 % chez les personnes séronégatives⁶⁹. Cela s'explique par une moins bonne défense de l'hôte contre le VHB⁴⁹ due généralement à une faible numération de CD4^{70,71}. Dans la co-infection VHB/VIH, un taux moins élevé d'aminotransférases, un taux plus élevé de répllication du VHB et une plus grande persistance de l'AgHBs ont été observés. La réactivation de l'hépatite B est aussi plus fréquente⁷². Une perte d'immunité avec réapparition de l'AgHBs peut se produire chez les individus apparemment guéris de la maladie et ayant développé des anti-HBs positifs (de 0,02 à 0,2 cas pour 100 personnes-années)⁷³. Ce phénomène appelé « séroréversion » est le plus souvent associé à un mauvais contrôle virologique du VIH. Il peut avoir des conséquences fatales⁷³.

Une fréquence plus élevée d'hépatite B occulte a aussi été observée⁴⁹. La prévalence de l'anti-HBc isolé est estimée entre 10 et 15 % chez les patients co-infectés par le VHB et le VIH^{49,74,75}. Pour cette raison, il est recommandé que tous les patients séropositifs pour le VIH soient testés pour l'anti-HBc (AII). Si ce test est positif, l'ADN-VHB doit être recherché (BII)⁷⁶.

Le taux élevé de réplication virale du VHB prédit en général une évolution défavorable. Avant l'avènement des thérapies antirétrovirales puissantes, le taux élevé de réplication virale était associé à une plus grande tolérance immune, celle-ci ayant pour effet de restreindre l'augmentation des aminotransférases et la progression histologique⁷⁷⁻⁸⁰. Des études récentes montrent toutefois une plus grande incidence de cirrhose du foie et de mortalité chez les individus co-infectés par le VIH et le VHB, comparativement aux individus infectés par le VIH seul⁸¹⁻⁸⁵. La thérapie antirétrovirale puissante peut influencer l'histoire naturelle de l'hépatite B de diverses façons. En prolongeant la survie de l'infection à VIH, elle permet le développement des complications à long terme de l'hépatite B. En améliorant le système immunitaire, elle permet de diminuer la tolérance immune et d'activer l'inflammation, ce qui peut entraîner une exacerbation aiguë de l'hépatite B (syndrome de reconstitution immunitaire)⁸⁶⁻⁹¹. La toxicité hépatique des antirétroviraux est un autre facteur possiblement contributif. Par contre, une meilleure réponse immune a été associée dans certains cas à la clairance de l'AgHBs et de l'AgHBe⁹²⁻⁹⁵. Les traitements anti-VIH comprenant du 3TC ou du ténofovir peuvent aussi avoir eu un effet favorable sur l'histoire naturelle de l'hépatite B⁹⁶.

2.4.2. Effet du VHB sur l'évolution naturelle de l'infection à VIH

La plupart des études sur l'histoire naturelle ne montrent pas de différences dans l'évolution de l'infection à VIH chez les individus co-infectés par le VHB⁹⁷⁻¹⁰⁰. On ne note pas de différences en ce qui concerne la baisse des cellules CD4, la progression vers le stade sida et la réponse à long terme aux traitements antirétroviraux^{3,101}.

3. Prévention primaire de l'hépatite B par la vaccination chez les personnes vivant avec le VIH

Tous les patients infectés par le VIH et non immuns pour le VHB devraient être vaccinés contre ce virus (AII). Comme les deux virus se transmettent par les mêmes voies, ces personnes font souvent partie de groupes présentant un risque accru de contracter l'hépatite B. L'indication de vacciner contre le VHB est universelle pour cette population¹⁰²⁻¹⁰⁴.

3.1. Évaluation du statut immunologique des personnes vivant avec le VIH au regard du VHB

Les personnes exposées à un haut risque de contracter le VHB devraient être vaccinées le plus tôt possible, et ce, sans même attendre le résultat du dépistage des marqueurs sérologiques de l'infection par le VHB (AIII). Les tests sérologiques doivent être faits avant l'administration de la première dose de vaccin, ou en même temps, et la vaccination sera poursuivie si les résultats montrent que la personne n'est pas immune (anti-HBs négatifs) et n'est pas infectée par le VHB (anti-HBc et AgHBs négatifs) (AIII)^{103,104}. La présence isolée d'anti-HBc (AgHBs négatif, anti-HBs négatifs et anti-HBc positifs) peut témoigner d'une exposition antérieure au VHB, mais la protection immune conférée par un tel profil est incertaine.

3.2. Vaccination des personnes vivant avec le VIH non immunes et non infectées par le VHB

La réponse immunitaire post-vaccinale peut être sous-optimale en raison de plusieurs facteurs, soit l'âge avancé, le tabagisme, l'obésité, le sexe masculin¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ et les maladies chroniques, notamment l'insuffisance rénale au stade de l'hémodialyse¹⁰⁸⁻¹¹⁰. L'infection par le VIH est elle aussi associée à un plus faible taux de réponse immunitaire au vaccin contre l'hépatite B¹¹¹⁻¹¹⁴. Dans cette population, une charge virale du VIH contrôlée et un décompte élevé des lymphocytes CD4 sont prédictifs d'une immunité post-vaccinale. En effet, une charge virale de moins de 400 copies/ml au moment de la vaccination est associée à un plus haut taux de réponse immunitaire¹¹⁵, tandis qu'un décompte bas de CD4 (particulièrement si inférieur à 200 cellules/ μ l) est associé à un plus faible taux de réponse immunitaire post-vaccinale¹¹⁶⁻¹²². Cependant, des calendriers modifiés comprenant l'administration de doses additionnelles et l'augmentation de la teneur en antigène (40 μ g/ml) du VHB peuvent améliorer la réponse immunitaire chez les personnes infectées par le VIH^{116,117,123}.

Par ailleurs, la présence isolée d'anti-HBc ne doit pas être considérée comme le reflet d'une protection immune contre le VHB. En effet, on a constaté un très faible taux de réponse anamnestic un mois après l'administration d'une dose de vaccin dans deux cohortes de

personnes vivant avec le VIH (PVVIH) qui présentaient préalablement un anti-HBc isolé^{124,125}. Les personnes présentant un anti-HBc isolé devraient donc recevoir le vaccin comme les individus anti-HBs négatifs^{103,126}, après qu'aura été établie, par la mesure de l'ADN-VHB, l'absence d'hépatite B occulte (AIII).

Deux vaccins inactivés contre l'hépatite B sont distribués au Canada : Engerix B^{MD} et Recombivax HB^{MD}. Seules les doses de 40 µg d'antigène sont recommandées pour les personnes vivant avec le VIH (AII). Le calendrier recommandé pour le Recombivax HB^{MD} consiste en trois injections de 40 µg selon le schéma 0, 1 et 6 mois (un mois d'intervalle entre les deux premières doses, et la troisième six mois après la première). Pour l'Engerix B^{MD}, le calendrier consiste en deux doses de 20 µg (total : 40 µg) administrées selon le schéma 0, 1, et 6 mois (trois injections). Au Québec, en date de mai 2009, seul l'Engerix B^{MD} est fourni gratuitement aux personnes séropositives pour le VIH.

Tableau 5. **Calendrier vaccinal**

Recombivax HB^{MD}

Dose	Intervalle	Posologie 40 µg/ml (individus ≥ 20 ans)	Voie d'administration
1 ^{re}		1,0 ml	IM
2 ^e	1 mois après la 1 ^{re} dose	1,0 ml	IM
3 ^e	5 mois après la 2 ^e dose	1,0 ml	IM

Engerix B^{MD}

Dose	Intervalle	Posologie 20 µg/ml (individus ≥ 20 ans)	Voie d'administration
1 ^{re}		2,0 ml	IM
2 ^e	1 mois après la 1 ^{re} dose	2,0 ml	IM
3 ^e	5 mois après la 2 ^e dose	2,0 ml	IM

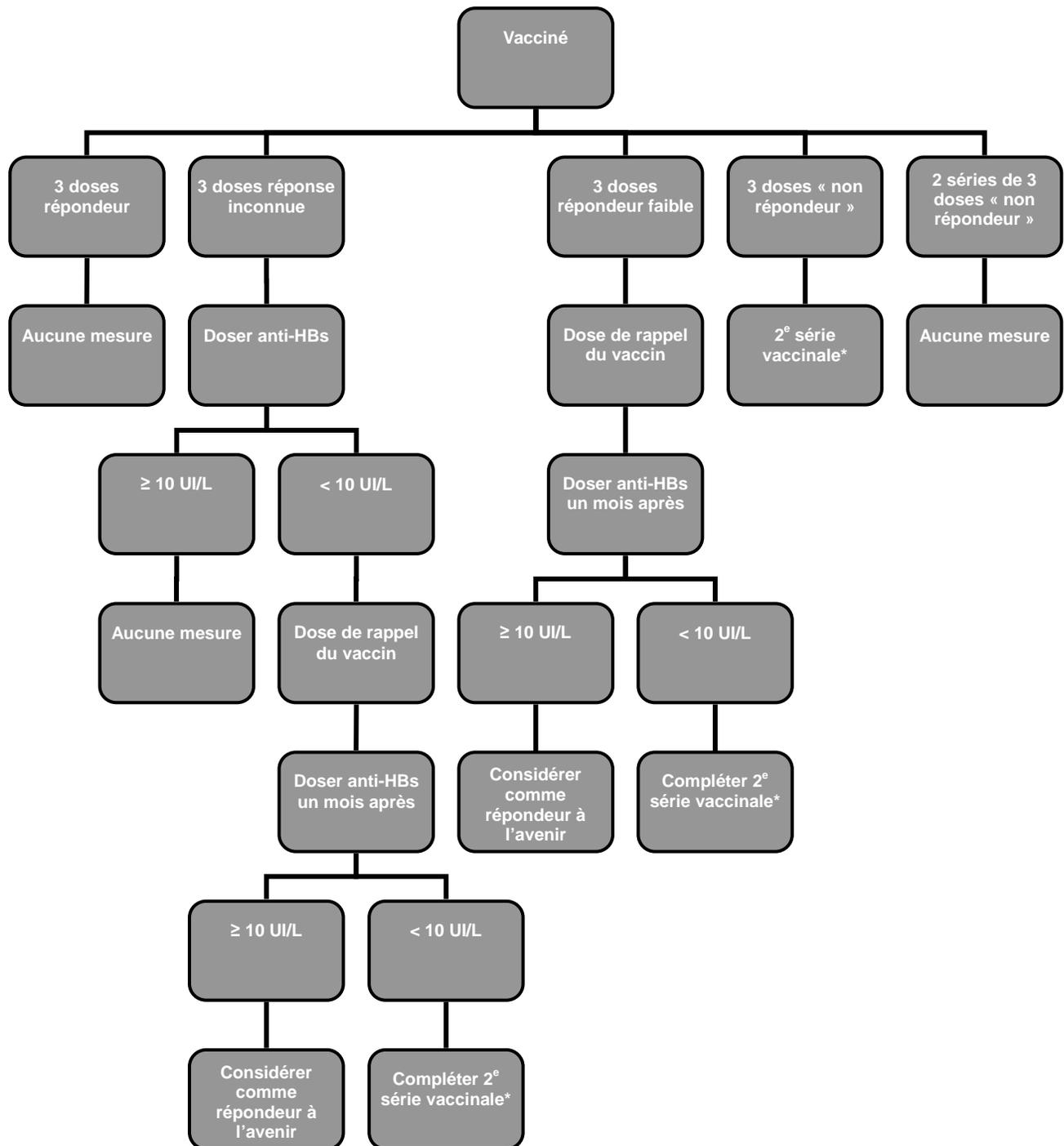
Vu la réponse sous-optimale de cette population, la sérologie des anti-HBs est recommandée entre un et deux mois après la dernière dose (au plus six mois) afin de vérifier la réponse immunitaire (AII)^{103,104}. Une réponse au vaccin est définie comme un niveau d'anti-HBs mesurables de 10 UI/L ou plus en post-vaccinal. À ce niveau d'anticorps, la personne est considérée comme « répondeur ». Entre 1 et 9 UI/L, la personne est considérée comme « répondeur faible », alors qu'à un dosage négatif, elle sera considérée comme « non-répondeur ». Des études de cohortes sur des patients non infectés par le VIH montrent que parmi ceux qui n'avaient pas répondu à une première série vaccinale (répondeurs faibles et non-répondeurs), entre 25 et 65 % avaient répondu à une dose supplémentaire, et entre 44 et

100 % avaient répondu à une seconde série complète¹²⁷⁻¹³². Les personnes qui ne répondent pas à une seconde série vaccinale complète sont considérées comme de « vrais » non-répondeurs. Pour les non-répondeurs et les répondeurs faibles, les recommandations de vaccination sont les suivantes (AII)^{103,104}.

- Non-répondeurs : administration d'une seconde série vaccinale complète et sérologie entre un et deux mois après la dernière dose; si le taux d'anti-HBs est toujours inférieur à 10 UI/L, n'administrer aucune autre dose de vaccin.
- Répondeurs faibles : revaccination avec une seule dose et sérologie des anti-HBs entre un et deux mois après la dose. Si le taux est toujours inférieur à 10 UI/L, la vaccination est poursuivie avec les doses restantes et la sérologie sera répétée; si le taux d'anti-HBs est toujours inférieur à 10 UI/L, n'administrer aucune autre dose de vaccin.
- La réponse immunitaire est meilleure si la dose ou la série vaccinale supplémentaire est administrée à un décompte de CD4 plus élevé (plus de 500 cellules/ μ l)¹¹⁶⁻¹²².

Si la sérologie des anti-HBs a été effectuée plus de six mois après la dernière dose d'une série vaccinale et que le résultat est négatif ou inférieur à 10 UI/L, on est en présence soit d'un vrai non-répondeur, soit d'un répondeur faible, soit d'un répondeur dont le niveau d'anticorps mesurable a décliné avec le temps. Il est alors recommandé de revacciner selon le protocole pour les répondeurs faibles (AII)^{103,104}.

Figure 4. Procédure à suivre selon le résultat de la sérologie post-vaccination chez les PVVIH



* Doser les anti-HBs entre un et six mois après la fin de la série vaccinale.

Les anticorps anti-HBs semblent diminuer à un niveau non protecteur (< 10 UI/L) plus rapidement chez les patients infectés par le VIH⁹⁵. Par conséquent, des experts recommandent de refaire un dosage occasionnel des anti-HBs chez les patients immunosupprimés, sans que

cela soit appuyé par des études réalisées exclusivement auprès des PVVIH (CIII). Les données qui fondent cette recommandation sont plus probantes chez les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique et hémodialysés. Cette recommandation s'applique surtout dans les cas où le risque d'exposition persiste. Par conséquent, l'administration d'une dose de rappel lorsque les anti-HBs baissent à moins de 10 UI/L sera fonction du risque d'exposition^{103,104,133,134}.

Le vaccin combiné contre le virus de l'hépatite A (VHA) et le VHB (Twinrix^{MD}) n'est généralement pas recommandé pour la vaccination des PVVIH parce qu'il ne contient que 20 µg d'antigène du VHB (DIII); il est donc préférable d'utiliser les vaccins monovalents contre le VHA et le VHB (BIII)¹⁰⁴. Cependant, pour les utilisateurs de drogues par injection, un calendrier adapté comprenant la formulation Twinrix^{MD} à double dose est proposé par le Protocole d'immunisation du Québec (PIQ) afin de provoquer plus rapidement l'apparition des anticorps. Ce calendrier adapté consiste en l'administration d'une double dose de Twinrix^{MD} au temps 0 suivie d'une dose du vaccin monovalent contre le VHB (40 µg) 7 jours et 21 jours plus tard, puis d'une nouvelle double dose de Twinrix^{MD} 11 mois plus tard^{103,104}.

3.3. Vaccination des contacts de patients porteurs du VHB

Toutes les personnes non immunes qui ont des contacts avec une personne porteuse du VHB (AgHBs ou ADN-VHB positif) devraient recevoir une série vaccinale contre le VHB (AI)^{103,104}.

3.4. Vaccination chez les PVVIH co-infectées par le VHB

Toutes les personnes co-infectées par le VIH et le VHB devraient être vaccinées contre certaines infections virales ou bactériennes, en particulier l'influenza, le pneumocoque et le VHA, vu la plus grande gravité de l'hépatite A aiguë chez les personnes ayant une maladie hépatique préexistante¹³⁵(AI).

Cette population doit recevoir le vaccin contre l'influenza chaque année et le Pneumovax^{MD} 23 (dose de 0,5 ml) contre le pneumocoque. La dose de Pneumovax^{MD} est répétée une seule fois, cinq ans plus tard^{103,104}. En ce qui concerne l'immunisation contre le VHA, le Vaqta^{MD} devrait être utilisé, en raison d'une immunogénicité mieux démontrée chez les personnes infectées par le VIH¹³⁶. La dose recommandée est de 50 unités (1 ml) à répéter 6 à 12 mois plus tard^{103,104}.

Chez les personnes infectées par le VIH, la réponse immunitaire au vaccin de l'hépatite A semble plus faible^{137,138}. Un décompte élevé des lymphocytes CD4 et une charge virale du VIH contrôlée sont prédictifs d'une immunité post-vaccinale. En effet, un décompte de CD4 de moins de 400 cellules/µl est associé à un plus faible taux d'anti-VHA IgG mesurables en post-vaccinal, tandis qu'une charge virale inférieure à 1000 copies/ml est associée à un taux post-

vaccinal de ces anticorps plus élevé^{138,139}. Il est recommandé de mesurer les anticorps anti-VHA un mois après une série vaccinale chez les PVVIH (CIII). Récemment, certaines autorités optent pour une deuxième série vaccinale chez les PVVIH n'ayant pas développé d'anti-VHA mesurables suite à la première série. Aucune autorité ne recommande de retarder la vaccination pour attendre une reconstitution immunitaire^{53,103,104}.

4. Évaluation initiale et suivi avant traitement des patients infectés par le VIH et le VHB

4.1. L'évaluation initiale

L'évaluation doit comprendre (AI) :

- l'anamnèse (avec une attention particulière aux facteurs de risque pour l'acquisition de l'hépatite B, à la consommation d'alcool et aux antécédents familiaux d'hépatite et de carcinome hépatocellulaire);
- l'examen physique (avec recherche de stigmates de cirrhose);
- le dosage des aminotransférases AST et ALT. Initialement, des mesures sériées sont souhaitables car celles-ci peuvent fluctuer de façon importante (voir la section 5.4.3);
- le dosage de l'AgHBe, des anti-HBe et de l'ADN-VHB;
- la détermination de la gravité de la maladie hépatique (dosage de la bilirubine, de l'albumine et du temps de prothrombine, antécédents de rupture de varices œsophagiennes, d'encéphalopathie hépatique ou d'ascite);
- la détermination des IgG-anti-VHA, et la vaccination contre l'hépatite A s'ils sont négatifs;
- la recherche d'anti-VHC;
- la recherche d'anti-VHD (en particulier chez les patients qui ont une évolution fulminante de l'infection à VHB ou si augmentation des aminotransférases chez un patient ayant une charge virale d'ADN-VHB faible ou indétectable);
- le dosage de la charge virale d'ADN-VHB dans le cas des patients présentant un anti-HBc isolé afin d'établir un diagnostic d'hépatite B occulte, car celle-ci est plus fréquente chez les personnes immunosupprimées⁷⁴.

4.2. La biopsie hépatique

Dans la plupart des cas, la biopsie n'est pas essentielle à la prise de décision thérapeutique. La décision de traiter ou non est plutôt basée sur la charge virale d'ADN-VHB et l'augmentation des aminotransférases. La biopsie demeure cependant le meilleur moyen d'évaluer la gravité de la maladie (activité inflammatoire et degré de fibrose) et peut ainsi aider à la prise de décision dans certains cas litigieux : par exemple, un patient qui présente une charge virale peu élevée et des transaminases à la limite supérieure de la normale. Si elle révèle une fibrose grave ou une cirrhose, la biopsie fera pencher la balance en faveur du traitement.

L'évaluation de la fibrose par des procédures non effractives est appelée à prendre une place grandissante dans un proche avenir¹⁴⁰ :

- marqueurs sériques de la fibrose (Fibrotest, index APRI, Fib 4)¹⁴¹;
- évaluation de la fibrose par impédance (FibroScan)¹⁴².

4.3. Le suivi pré-traitement

- **Patients en phase d'immunotolérance** (AgHBe positif et transaminases normales) : mesurer les transaminases tous les trois ou six mois afin de détecter le moment où elles augmenteront et de déterminer l'indication de traitement (AI). En présence de transaminases normales, il est peu pertinent de refaire le dosage de la charge virale et les sérologies plus d'une fois par un ou deux ans (CII).
- **Porteurs inactifs** (AgHBe négatif, ALT normales et charge virale d'ADN-VHB < 2000 UI/ml) : faire un bilan hépatique et un dosage de la charge virale aux six ou douze mois (BII). Toutefois, les patients ayant une hépatite B active à AgHBe négatif peuvent présenter de façon intermittente des ALT normales et une charge virale de moins de 2000 UI/ml. Un seul résultat normal des ALT avec charge virale de moins de 2000 UI/ml ne suffit donc pas à établir hors de tout doute le diagnostic de porteur inactif.
- **Patients avec une charge virale d'ADN-VHB < 2000 UI/ml mais ALT anormales** : rechercher d'autres causes d'hépatopathie chronique (AI).
- **Dans les autres cas** : un traitement est généralement indiqué (voir la section 5.2 pour les indications de traitement). En cas de refus du traitement, faire un suivi aux six-douze mois (CIII).

4.4. Dépistage du carcinome hépatocellulaire

Chez les patients avec hépatite B et cirrhose, le risque de développer un carcinome hépatocellulaire est de plus de 2 % par année^{143,144}. Ce risque est probablement plus élevé chez les patients co-infectés VIH/VHB⁵⁴. Chez les patients avec hépatite B sans cirrhose, le risque est moindre, mais il demeure néanmoins significatif, variant entre 0,2 % et 0,6 % par année selon l'origine ethnique¹⁴⁵. Le dépistage semestriel du carcinome hépatocellulaire, effectué au moyen d'une échographie abdominale (BI) et du dosage des alphafoetoprotéines (CII), est recommandé pour tous les patients cirrhotiques et certains patients à risque (voir le tableau 6). Cependant, la plus grande efficacité de l'échographie semestrielle par rapport à l'échographie annuelle et l'intérêt clinique du dosage des alphafoetoprotéines pour le dépistage ne sont pas clairement établis.

Tableau 6. **Indications de dépistage du carcinome hépatocellulaire**

Les porteurs de l'hépatite B qui doivent faire l'objet d'un dépistage régulier du carcinome hépatocellulaire sont :

- les cirrhotiques;
- les hommes et les femmes africains âgés de plus de 20 ans;
- les hommes asiatiques âgés de plus de 40 ans;
- les femmes asiatiques âgées de plus de 50 ans;
- les patients présentant des antécédents familiaux de carcinome hépatocellulaire;
- les patients dont la biopsie du foie révèle une inflammation active;
- les patients en attente d'une transplantation du foie.

Source : Sherman et autres, 2007¹⁰

4.5. Suivi des patients cirrhotiques

Pour les patients cirrhotiques, on recommande, en plus du dépistage du carcinome hépatocellulaire, le dépistage de varices œsophagiennes par endoscopie tous les deux ou trois ans, et la prophylaxie de rupture de varices avec des bêtabloqueurs ou ligature de varices si l'endoscopie révèle la présence de grosses varices (BIII)¹⁴⁶.

5. Traitement et suivi de l'hépatite B

Tous les patients atteints d'hépatite B devraient être informés de l'importance de limiter leur consommation d'alcool en raison des effets possibles sur le foie (AIII).

Deux types de médicaments peuvent être utilisés pour traiter l'infection à VHB : les immunomodulateurs et les analogues nucléos(t)idiques.

Les immunomodulateurs :

- interféron alpha (IFN α);
- interféron pégylé.

Les analogues nucléos(t)idiques :

- lamivudine (Heptovir^{MD});
- adéfovir (Hepsera^{MD});
- telbivudine (Sebivo^{MD});
- entécavir (Baraclude^{MD});
- ténofovir (Viread^{MD});
- emtricitabine (au Canada, commercialisée seulement en association avec le ténofovir, sous le nom de Truvada^{MD}).

L'interféron alpha combine des propriétés antivirales, immunomodulatrices et antiprolifératives. Il permet d'espérer une négativation durable de la multiplication du VHB dans environ 25 à 35 % des cas et une négativation de l'AgHBs dans environ 5 % des cas. La pégylation de l'interféron alpha dans sa forme retard (interféron pégylé) permet de prolonger la demie-vie du produit et d'augmenter son efficacité d'environ 10 %^{26,147,148}.

Les analogues nucléos(t)idiques permettent de diminuer l'ADN-VHB de 4 à 8 log¹⁰ à 48 semaines¹⁴⁹⁻¹⁵¹. Ils comportent toutefois des risques de récidence à l'arrêt du traitement et de résistance.

5.1. Buts du traitement

La suppression de la réplication du virus s'accompagne d'une amélioration de la survie et d'une diminution de la fréquence des complications^{152,153}, notamment chez les cirrhotiques¹⁵⁴.

Le traitement de l'hépatite B chez les personnes co-infectées par le VIH vise :

- l'éradication du VHB, soit la disparition de toutes les traces du virus dans le sang et dans le tissu hépatique aussi bien que la conversion à un état anti-HBs positif, ce qui est observé dans moins de 5 % des cas après traitement;
- la transition vers un stade moins agressif de l'infection (ex. : si AgHBe positif au départ, séroconversion à un état AgHBe négatif et anti-HBe positif);
- la réduction de la charge virale d'ADN-VHB à 400 UI/ml ou moins;
- l'arrêt de l'évolution vers la cirrhose et la régression de l'histologie hépatique vers la normalité;
- la prévention du carcinome hépatocellulaire;
- la prévention de la résistance aux médicaments antiviraux;
- l'amélioration à long terme de la tolérance aux médicaments antirétroviraux.

5.2. Indications du traitement de l'hépatite B

La décision de traiter l'hépatite B est prise en présence d'un AgHBs positif, en tenant compte de la présence ou de l'absence d'AgHBe, du niveau des transaminases sanguines, de la quantité d'ADN viral en circulation et, parfois, de l'histologie hépatique à la biopsie⁹.

Comme les personnes mono-infectées par le VHB, les personnes co-infectées par le VIH devraient recevoir un traitement contre le VHB lorsqu'elles sont dans une des situations suivantes (CIII) :

- AgHBe + : charge virale VHB > 20 000 UI/ml et augmentation du niveau des ALT; (à noter que pour les cas AgHBe +, la valeur seuil de la charge virale VHB pour laquelle un traitement est recommandé n'est pas bien déterminée et certains cliniciens considèrent qu'un traitement peut apporter des bénéfices lorsque le charge virale VHB est > 2000 UI/ml. Dans ces cas, une biopsie hépatique peut aider la prise de décision)¹⁵⁵;
- AgHBe - : charge virale VHB > 2000 UI/ml et augmentation du niveau des ALT;
- fibrose ou infiltrat inflammatoire hépatique modéré ou grave à la biopsie du foie et virémie décelable, même si la charge virale est faible ou que le niveau des ALT est normal (voir les indications de la biopsie, section 4.2)⁹.

5.3. Durée de traitement

L'éradication du virus, peu fréquente, est difficile à établir, car le génome ADNccc peut persister après une normalisation de tous les autres marqueurs et la séroconversion à l'anti-HBs. L'absence de test pour confirmer l'éradication virale rend difficile la décision d'arrêter le traitement. Un arrêt précoce du traitement peut provoquer une réactivation du VHB et une rechute brutale de l'hépatite; des cas d'hépatite fulminante sont survenus après l'arrêt de la thérapie anti-VHB¹⁵⁶. Les traitements contre l'hépatite B sont en général de durée mal définie, sauf dans le cas de l'interféron alpha, où la durée de traitement dans les études était de 16 à 24 semaines, ou de l'interféron pegylé, pour lequel la durée de traitement recommandée est de 24 à 48 semaines¹⁵⁷.

Dans les cas de mono-infection à VHB, des experts recommandent de prolonger les traitements avec des analogues nucléos(t)idiques six à douze mois après la séroconversion à l'anti-HBe afin de maximiser la durée de la réponse¹⁰. La négativation de l'AgHBs a été obtenue chez quelques patients traités avec les analogues nucléos(t)idiques. Chez les patients mono-infectés, on peut cesser le traitement si élimination de l'AgHBs et séroconversion à l'anti-HBs¹⁵⁸. Chez les patients co-infectés, le traitement concomitant des deux infections ne permet généralement pas l'arrêt des traitements.

5.4. Médicaments de première intention pour le traitement du VHB

Dans les cas de mono-infection par le VHB, le choix du traitement est fonction de son efficacité, de sa tolérabilité et de la vitesse à laquelle des souches résistantes sont sélectionnées. Ainsi, le traitement de première intention d'une mono-infection à VHB est généralement constitué d'interféron pegylé ou d'analogues nucléos(t)idiques. Les facteurs prédictifs d'une meilleure réponse aux traitements à base d'interféron sont un AgHBe positif, un VHB de génotype A, un niveau d'ALT supérieur à trois fois la normale et une charge virale inférieure à $7 \text{ Log}^{10} \text{ UI}^{159,160}$.

Parmi les analogues nucléos(t)idiques, l'entécavir est recommandé en raison de sa puissance, de son efficacité pour les charges virales élevées, de sa tolérabilité et de son profil de résistance^{10,161,162}. Le ténofovir, d'abord autorisé pour le traitement du VIH, a été approuvé récemment pour le traitement de l'hépatite B¹⁵⁸. Des essais ont montré une meilleure efficacité du ténofovir par rapport à l'adéfovir pour abaisser la charge virale d'ADN-VHB à 48 semaines¹⁶³.

La telbivudine est une autre option pour les traitements de première intention. Toutefois, un risque de résistance a été constaté pour les patients dont la charge virale n'était pas supprimée après six mois de traitement. Dans ce cas, le traitement devra donc être modifié¹⁰. L'adéfovir est

une option pour les patients présentant une charge virale plus faible (inférieure à 2×10^6 UI/ml), mais ce traitement doit être modifié après un an si la charge virale n'est pas inférieure à 200 UI/ml. La lamivudine (ou 3TC) est maintenant moins utilisée en raison du risque élevé de résistance. Elle est réservée aux patients présentant une faible charge virale d'ADN-VHB (probablement $< 2 \times 10^6$ UI/ml). Le traitement à la lamivudine doit être modifié après six mois si la charge virale n'est pas devenue inférieure à 60 UI/ml. L'emtricitabine n'est pas approuvée au Canada pour le traitement de l'hépatite B mais est disponible en coformulation avec le ténofovir¹⁵⁸.

Dans les cas de co-infection VIH/VHB, outre l'efficacité et la résistance, on doit prendre en compte l'effet du traitement anti-VHB sur le VIH et l'effet du traitement anti-VIH sur le VHB.

L'interféron est un traitement anti-VHB qui ne favorise pas l'émergence de résistance dans le génome de la transcriptase inverse ou de la protéase du VIH, mais il est moins efficace en cas de co-infection VIH/VHB^{10,72,164}. L'entécavir a une faible activité antivirale contre le VIH. Un traitement avec ce médicament lorsque le VIH n'est pas supprimé peut entraîner l'acquisition de la mutation M184V sur le gène codant pour la transcriptase inverse. Cette mutation risque de diminuer la réponse future aux traitements antirétroviraux¹⁶⁵. L'adéfovir aux doses utilisées contre le VHB ne semble pas favoriser la sélection de mutations dans le VIH, mais à plus fortes doses, il sélectionne dans le génome du VIH les mêmes mutations de résistance que le ténofovir^{166,167}. La telbivudine n'a pas d'effet antirétroviral in vitro mais son usage clinique a été associé à une diminution de la charge virale d'ARN-VIH^{168,169}. À l'inverse, un traitement dirigé uniquement contre le VIH mais à base de lamivudine, qui est aussi un médicament actif contre le VHB, entraînera souvent des mutations de résistance dans le génome du VHB¹⁶⁶. De fait, de nombreux patients sont actuellement dans cette situation car la lamivudine, disponible depuis 1993, a été utilisée dans la majorité des combinaisons antirétrovirales, et par conséquent une forte proportion des personnes co-infectées a déjà reçu un traitement contre l'hépatite B à base de ce médicament. Dans les cas de co-infection VIH/VHB, il est donc impératif de tenir compte de l'effet des médicaments anti-VHB sur l'infection à VIH.

5.4.1. Traitement simultané des infections à VIH et à VHB

Actuellement, les indications de traiter le VIH sont la présence de symptômes de l'infection chronique ou une diminution de la numération des CD4 sous le seuil de 350 cellules/ μ l. Il n'est pas recommandé d'offrir une thérapie antirétrovirale à toutes les personnes atteintes du VIH¹⁷⁰.

Toutefois, lorsqu'une personne est aussi atteinte d'une infection à VHB qui doit être traitée, il est souhaitable d'amorcer simultanément une thérapie antirétrovirale contre le VIH, même si

l'infection par le VIH n'en est pas encore au stade où il est normalement nécessaire de la traiter (CIII). Ce faisant, on vise à réduire la résistance du VIH aux antirétroviraux ainsi que le risque d'évolution de l'hépatite B vers la fibrose et la cirrhose, puisque le traitement contre le VIH pourrait retarder cette évolution^{9,10}.

Quand une personne doit être traitée pour le VIH sans que le traitement du VHB soit indiqué, on traitera avec des médicaments qui s'attaquent aux deux virus même si la charge virale d'ADN-VHB est faible (CIII), dans le but de prévenir un syndrome de reconstitution immunitaire et l'exacerbation de l'hépatite B, surtout chez les personnes gravement immunodéprimées.

5.4.1.1. Traitements à base de ténofovir

Plusieurs petites études rétrospectives et prospectives confirment l'utilité du ténofovir dans le traitement de l'hépatite B dans les cas de co-infection avec le VIH¹⁷¹⁻¹⁷⁹. Le ténofovir est plus efficace que l'adéfovir et il est actif contre des souches du VHB devenues résistantes à la lamivudine^{177,180-183}. Le ténofovir a aussi permis dans 5 % des cas une négativation de l'AgHBs à 64 semaines¹⁸⁴. Les études montrent une efficacité similaire avec ou sans résistance initiale à la lamivudine, en présence ou non de cirrhose, ou encore avec ou sans un traitement préalable de 48 semaines à l'adéfovir¹⁸⁵.

Pour le traitement de la mono-infection à VHB, aucune combinaison de médicaments ne s'est encore révélée supérieure à une monothérapie¹⁸⁶. Aucune étude ne démontre cependant que les combinaisons soient néfastes. Dans le cas du VIH, les combinaisons de médicaments se sont avérées grandement supérieures aux monothérapies. La réplication génomique du VHB et celle du VIH sont suffisamment semblables pour laisser croire à la supériorité probable de la combinaison de médicaments anti-VHB sur la monothérapie. Lorsque les thérapies antirétrovirales et anti-VHB sont amorcées simultanément, un traitement combinant le ténofovir avec l'emtricitabine (Truvada^{MD}) ou la lamivudine offrira la meilleure activité anti-VHB (BII).

Dans le cas des thérapies antirétrovirales puissantes combinant la lamivudine (3TC) avec un analogue nucléosidique, cet analogue devrait être autant que possible le ténofovir, afin de prévenir ou contrer la résistance du VHB au 3TC, ce qui implique, le cas échéant, de modifier le traitement (BII). En effet après quelques années, une monothérapie anti-VHB à la lamivudine favorise une émergence plus rapide de souches résistantes du VHB et entraîne la perte de bénéfices thérapeutiques¹⁸⁷.

Si un patient reçoit une thérapie antirétrovirale puissante ne contenant ni lamivudine ni ténofovir, les analogues nucléosidiques devraient si possible être remplacés par ces deux médicaments ou par du Truvada^{MD} afin de traiter simultanément le VIH et le VHB (BIII). En cas

de résistance du VIH au ténofovir, lorsque la charge virale du VIH est supprimée par un régime thérapeutique qui ne contient pas de ténofovir, il est possible d'ajouter le ténofovir à ce régime afin de traiter l'hépatite B, tout en tenant compte des toxicités et des interactions potentielles.

5.4.1.2. Traitements sans ténofovir

Dans de rares cas, soit en raison d'une intolérance, d'une insuffisance rénale, de la résistance du VIH ou d'interactions médicamenteuses délétères (ex. : avec l'atazanavir non potentialisé), le ténofovir ne pourra pas être utilisé pour le traitement de l'infection à VIH ou à VHB. Dans ces cas, il est possible de composer un régime anti-VHB sans ténofovir.

Lorsque la lamivudine est utilisée sans ténofovir pour le traitement du VIH, il est préférable d'ajouter un second médicament actif contre le VHB, par exemple l'adéfovir (BII).

Lorsque le traitement anti-VIH ne comprend ni lamivudine ni ténofovir, et que le traitement de l'hépatite B est indiqué, il faut ajouter l'un des médicaments anti-VHB suivants : adéfovir, interféron pégylé ou telbivudine (BII). Lorsque la réplication du VIH est contrôlée ou que la mutation M184V sur le gène du VIH est déjà présente, on peut ajouter l'entécavir si le VHB y est sensible, ce que démontrera au besoin un test de résistance (CIII).

Recommandations

Lorsqu'il est nécessaire de traiter l'hépatite B, il faut si possible instaurer d'emblée une trithérapie antirétrovirale avec des analogues des nucléos(t)ides qui s'attaquent aux deux virus (CIII).

Lorsqu'il est nécessaire de traiter l'infection à VIH sans que le traitement du VHB ne soit indiqué, il est recommandé de traiter avec des médicaments qui s'attaquent aux deux virus même si la charge virale d'ADN-VHB est faible (CIII).

Lorsque les thérapies antirétrovirales et anti-VHB sont amorcées simultanément, les analogues des nucléos(t)ides préconisés sont le ténofovir combiné à la lamivudine, ou le ténofovir combiné à l'emtricitabine (BII). Lorsque ces deux combinaisons doivent être exclues, en raison d'une résistance de l'un des virus ou d'intolérance :

- soit on optera pour un traitement antirétroviral incluant la lamivudine en y ajoutant l'adéfovir afin de prévenir la résistance du VHB à ces médicaments (BII);
- soit on ajoutera au traitement antirétroviral l'un des médicaments suivants : l'adéfovir, la telbivudine, l'interféron pégylé (BII) ou encore l'entécavir lorsque la réplication du VIH est contrôlée ou que le gène du VIH possède déjà la mutation M184V (CIII).

5.4.2. Traitement de l'infection à VHB sans traitement du VIH

Dans certaines circonstances, il faut traiter uniquement l'hépatite B sans viser le VIH. Ces circonstances rares comprennent le refus du patient de recevoir une thérapie antirétrovirale. L'interféron pégylé et l'adéfovir agiront sur le VHB sans entraîner de résistances dans le gène de la polymérase du VIH¹⁸⁸. L'interféron est un traitement anti-VHB moins efficace en présence d'une infection par le VIH, mais il demeure une option valable¹⁶⁴. Bien que la telbivudine n'ait pas été étudiée dans le contexte de la co-infection VIH/VHB, elle pourrait aussi constituer une option.

Recommandations

Offrir un traitement à l'interféron pégylé ou à l'adéfovir lorsque le traitement antirétroviral ne peut pas être amorcé simultanément (BII). La telbivudine pourrait aussi être considérée (CIII).

5.4.3. Suivi en cours de traitement

Après l'instauration d'un traitement anti-VHB, il est nécessaire de confirmer son activité antivirale, de surveiller les effets sur la fonction hépatique et de détecter l'émergence de souches virales résistantes. Idéalement, le traitement devrait permettre d'atteindre les résultats suivants : charge virale d'ADN-VHB indétectable ou inférieure à 2000 UI/ml, niveau normal des transaminases, séroconversion à l'anti-HBe lorsque l'antigène e est présent au départ et séroconversion à l'anti-HBs. Toutefois, même la disparition de la virémie et l'apparition des anti-HBs ne sont pas une garantie de l'éradication du virus de l'hépatite B^{156,189}.

Le suivi du traitement de l'hépatite B devrait comprendre le dosage, tous les trois mois, de la charge virale d'ADN-VHB, des transaminases (AST et ALT) et des antigènes et anticorps spécifiques de l'hépatite B (AgHBs, anti-Hbs et, le cas échéant, AgHBe et anti-HBe) (BII).

Les personnes traitées avec le ténofovir ou l'adéfovir devraient faire l'objet d'un suivi de la fonction rénale en raison de rares cas de néphrotoxicité (AI). Les personnes traitées avec la telbivudine doivent avoir un suivi de la créatine kinase (AII).

Les personnes recevant un traitement à base d'interféron devraient faire l'objet d'un suivi étroit (AI). (Voir aussi le guide sur le sujet publié par le MSSS en 2006¹⁹⁰).

5.4.4. Augmentation des transaminases

Après l'instauration d'une thérapie antirétrovirale et anti-VHB chez les personnes co-infectées, l'augmentation des transaminases est fréquente. Celle-ci peut être le résultat d'une hépatotoxicité médicamenteuse, d'un syndrome de reconstitution immunitaire, de l'émergence de souches virales du VHB résistantes aux médicaments ou, plus rarement, d'une nouvelle hépatite. L'hépatite virale chronique accroît les risques d'hépatotoxicité des médicaments antirétroviraux¹⁹¹. Le VHB est très peu cytotoxique. Les dommages hépatiques qui surviennent avec l'infection par le VHB sont causés par la réponse immunitaire dirigée contre le virus. La thérapie antirétrovirale accroît la capacité du système à réagir contre les agresseurs microbiologiques, ce qui se traduira parfois par des réactions inflammatoires très fortes. La reconstitution immunitaire contre le VHB peut se manifester par une augmentation des transaminases et une détérioration de la fonction hépatique. Les thérapies anti-VHB n'arrivent pas toujours à supprimer totalement la réplication du virus, qui peut devenir résistant et se réactiver. Cette réactivation se manifeste d'abord par une augmentation de la virémie puis par une dégradation de la fonction hépatique.

Recommandations

Le suivi du traitement de l'hépatite B devrait comprendre, tous les trois mois, le dosage :

- de la virémie (charge virale d'ADN-VHB);
- des transaminases;
- des antigènes et anticorps spécifiques de l'hépatite B (AgHBs, anti-HBs et, dans les cas d'hépatite à AgHBe positif, AgHBe et anti-HBe) (BII).

Lorsque les enzymes hépatiques augmentent après l'instauration d'un traitement antirétroviral et anti-VHB, il faut rechercher une hépatotoxicité médicamenteuse, un syndrome de reconstitution immunitaire, une résistance au traitement ou une nouvelle hépatite. Si la cause est une hépatotoxicité médicamenteuse, le médicament doit être cessé (AI). Si la cause est le syndrome de reconstitution immunitaire, un traitement systémique aux corticostéroïdes peut être offert (CIII). Pour déterminer s'il s'agit d'un échec virologique, le dosage de la charge virale d'ADN-VHB est nécessaire (BII).

5.5. Réponse au traitement

La réponse primaire est définie comme une baisse de la charge virale d'ADN-VHB d'au moins 2 Log¹⁰/ml, vingt-quatre semaines après le début du traitement¹⁰. Dans les cas de médicaments avec une faible barrière à la résistance, il faut viser une charge virale sous le seuil de quantification à six mois pour les traitements avec lamivudine ou telbivudine, ou à douze mois pour les traitements avec adéfovir¹⁰. Dans les cas d'infection à VHB à AgHBe positif, la séroconversion à l'anti-HBe est un indice important de réponse thérapeutique. La normalisation des ALT est aussi un élément de la réponse au traitement.

6. La résistance

À l'exception de l'interféron, les médicaments actuels contre l'hépatite B sont tous des analogues des nucléos(t)ides qui agissent en bloquant l'activité de la transcriptase inverse du VHB. Tout comme la transcriptase inverse du VIH, la transcriptase inverse du VHB ne possède pas de mécanismes d'édition/correction, ce qui l'amène à faire des erreurs. Il en résulte, au cours du processus de réplication virale pouvant entraîner la production de jusqu'à douze à treize Log^{10} de virions par jour¹⁹², un taux de mutation dix fois plus élevé que pour les autres virus à ADN. Certaines de ces mutations confèrent la résistance aux antiviraux. Ainsi, en présence de concentrations sub-inhibitrices d'antiviraux, la pression de sélection favorise l'émergence de ces souches résistantes.

6.1. Définition de la résistance et de l'échec

Dans le cas d'un patient fidèle au traitement, une augmentation des niveaux d'ADN-VHB de 1 Log^{10} ou plus comparativement au nadir est un indicateur de résistance virologique¹⁹³. Les niveaux d'ADN-VHB sérique peuvent rester bas au début de l'échappement virologique, étant donné que les mutations de résistance diminuent la capacité répliquative du virus. Toutefois, l'accumulation de mutations compensatoires a pour effet de restaurer la capacité répliquative du virus, et la charge virale augmente. Une augmentation du niveau d'ADN-VHB sérique au-dessus de 20 000 UI/ml ou du niveau pré-thérapie est considérée comme un rebond virologique. Ce rebond virologique est rapidement suivi d'un rebond clinique, avec une augmentation des enzymes hépatiques au-dessus du nadir pré-thérapie pouvant entraîner une décompensation hépatique. Il est donc important de détecter ces mutations précocement afin de modifier la thérapie.

Tableau 7. **Échec du traitement : définitions de l’American Association for the Study of Liver Diseases**

Terme	Définition
Échappement virologique	Augmentation de la charge virale d’ADN-VHB sérique $\geq 1 \text{ Log}^{10}$ au-dessus du nadir au cours d’un traitement continu à la suite d’une réponse virologique
Rebond virologique	Augmentation de la charge virale d’ADN-VHB sérique au-dessus de 20 000 UI/ml ou au-dessus du niveau initial au cours d’un traitement continu à la suite d’une réponse virologique
Échappement biochimique	Augmentation des ALT au-dessus des limites de la normale, au cours d’un traitement continu après normalisation des enzymes hépatiques
Résistance génotypique	Mutation de l’ADN-VHB qui a pour effet de diminuer l’efficacité des antiviraux
Résistance phénotypique	Confirmation <i>in vitro</i> de la diminution de l’inhibition de la réplication virale par les antiviraux

Source : Lok et autres, 2007¹⁹³; Yim et autres, 2006¹⁹⁴.

Depuis janvier 2008, le LSPQ offre une épreuve pour détecter les mutations génomiques associées à la résistance du VHB aux antiviraux, à l’aide de la trousse INNO-LiPA HBV DR (Innogenetics). Il s’agit d’un test d’hybridation inverse par sonde linéaire. Ce test est indiqué chez les individus traités avec des analogues des nucléos(t)ides. Il est techniquement plus facile à effectuer lorsque la charge virale est supérieure à 1000 UI/ml (environ 5000 copies/ml). Deux critères d’utilisation ont été établis :

- échappement virologique : augmentation de la charge virale supérieure de 1 Log^{10} (soit à un niveau dix fois plus élevé que le nadir) au cours du traitement, confirmée par un test effectué environ un mois plus tard;
- non-réponse primaire : diminution de la charge virale de moins de 2 Log^{10} après six mois de traitement.

Le rapport d’analyse mentionne les sites de mutation et comprend une grille d’interprétation de la sensibilité de l’échantillon aux antiviraux. Un exemple du formulaire de requête et du formulaire de résultats pour ce test est présenté aux annexes 1 et 2.

6.2. Mutations conférant la résistance aux antiviraux

Les mutations conférant la résistance aux antiviraux peuvent se situer dans plusieurs domaines de la polymérase (tableau 8). Historiquement, on a décrit la résistance à la lamivudine dans le motif conservé Tyr-Met-Asp-Asp (YMDD) qui fait partie du site actif (domaine C) de la transcriptase inverse.

Tableau 8. Mutations associées à la résistance aux médicaments anti-VHB

Agent	Domaine de la polymérase			
	A	B	C	D
Lamivudine	L80V/I*	A181T, V173L*, L180M*	M204V/I	
Adéfovir		A181V/T		N236T
Entécavir		L180M T184G/S	M204V/I S202G/I	M250V
Telbivudine			M204I	

* Mutations compensatoires de la résistance à la lamivudine.

La rapidité à laquelle la résistance se développe au cours du traitement dépend de plusieurs facteurs, dont la charge virale d'ADN-VHB de base, la rapidité de la suppression virologique, la durée du traitement et la barrière génétique du médicament utilisé.

Lamivudine

La résistance à la lamivudine¹⁹⁵⁻¹⁹⁷ se développe rapidement, à un taux de 15 à 32 % par année de traitement, si bien qu'après plusieurs années, de 70 à 90 % des patients traités en monothérapie sont résistants à la lamivudine^{166,187}. Dans les cas de co-infection VIH/VHB, l'incidence de la résistance du VHB à la lamivudine est d'environ 20 % par année de traitement¹⁸⁷. L'un des facteurs associés à ce taux de résistance élevé est la difficulté de la lamivudine à réduire rapidement la charge virale et à soutenir la suppression virologique de façon prolongée. Une étude montre que les individus ayant une charge virale supérieure à 200 copies/ml après six mois de traitement courent 7 fois plus de risques de développer de la

résistance que ceux ayant une suppression virologique inférieure à 200 copies/ml¹⁹⁸. De plus, la résistance à la lamivudine est associée à un plus haut taux de décompensation hépatique. La monothérapie à la lamivudine pour le traitement de l'hépatite B n'est plus recommandée (DII).

Adéfovir

Ce médicament est actif contre les virus présentant une résistance à la lamivudine. De plus, la résistance à l'adéfovir se développe plus lentement. Deux études chez les individus AgHBe + traités avec l'adéfovir n'ont pas démontré de mutations de résistance après un an¹⁹⁹. Cependant, dans une étude subséquente où était utilisé le séquençage direct de la polymérase, des mutations de résistance ont été détectées chez 3 % des patients après deux ans et chez 5,9 % après trois ans¹⁵¹. Une étude récente a toutefois révélé un taux de résistance à l'adéfovir de 29 % après cinq ans de traitement²⁰⁰. Dans une analyse par régression logistique, le seul prédicteur de résistance était une charge virale détectable à 48 semaines¹⁵¹. Certains polymorphismes au niveau du codon 233 (I233V) entraînent une résistance intrinsèque à l'adéfovir²⁰¹. L'activité du ténofovir n'est toutefois pas modifiée²⁰². La résistance à l'adéfovir apparaîtra plus rapidement en présence de résistance à la lamivudine²⁰³. Dans une étude visant à comparer l'apparition des mutations spécifiques de résistance à l'adéfovir entre des individus naïfs au traitement de l'hépatite B et des individus déjà traités à la lamivudine, aucun des sujets naïfs n'avait développé ces mutations, contre 18 % des exposés à la lamivudine²⁰³. Ces mutations spécifiques sont A181V/T et N236T. Elles confèrent un niveau modéré de résistance, avec une augmentation de la CI50 de deux à quatre fois et de sept à treize fois respectivement. Elles ont été associées à des échecs cliniques, dont la décompensation hépatique fulminante et le décès²⁰⁴.

Entécavir

La résistance à l'entécavir se développe lentement. Deux études, l'une réalisée auprès de sujets AgHBe + naïfs¹⁶¹ et l'autre auprès de sujets AgHBe -¹⁶², n'ont pas démontré de mutations de résistance à l'entécavir après un an de traitement, même parmi le petit nombre de sujets avec rebond virologique. La méta-analyse de 6 essais cliniques regroupant 633 patients traités à l'entécavir révèle une incidence de 1 % après 4 années de suivi²⁰⁵. Cependant, la résistance à l'entécavir se développe plus rapidement en présence de mutations conférant la résistance à la lamivudine, telles que la M204V/I et la L180M²⁰⁵⁻²⁰⁷. Si ces mutations sont présentes, l'entécavir peut sélectionner les mutations T184S/A/I/L/F/G, S202G/I et M250V. Dans ce contexte, les taux de résistance augmentent respectivement de 1 %, 10 % et 16 % après un, deux et trois ans²⁰⁸.

Chez les individus mono-infectés par le VHB, la dose d'entécavir doit être ajustée en cas de résistance à la lamivudine.

Telbivudine

La résistance à la telbivudine est moins fréquente que la résistance à la lamivudine. Dans l'essai de phase III GLOBE²⁰⁹, qui visait à comparer la lamivudine avec la telbivudine auprès de sujets infectés par le VHB (n = 1367), la résistance est apparue progressivement dans le groupe telbivudine, surtout après la première année de traitement. La principale mutation associée à la résistance à la telbivudine est la M204I, qui confère une résistance croisée à la lamivudine. Les mutations M204V et L180M associées à la résistance à la lamivudine ne sont pas apparues. Cependant, la présence préalable de ces mutations entraîne une résistance à la telbivudine. Une charge virale détectable à la semaine 24 était un prédicteur de résistance à la semaine 92. En effet, 80 % des patients présentant une charge virale supérieure à 3 Log¹⁰ copies/ml ont développé la résistance à la telbivudine, contre 2 % des sujets AgHBe - et 3 % des sujets AgHBe + avec charge virale indétectable.

Ténofovir

Le ténofovir est plus puissant que l'adéfovir dans le traitement de l'hépatite B et est actif contre les virus résistants à la lamivudine¹⁸³. Il est utilisé principalement dans le traitement de la co-infection VIH/VHB, et son profil de résistance par rapport au VHB n'est pas bien caractérisé. Le ténofovir sélectionnerait la mutation au codon A181V. Dans deux essais récents, aucun cas de résistance n'a été détecté à 72 semaines, même dans le groupe de sujets présentant un échec à 24 semaines^{182,183}. Le ténofovir est efficace chez les patients préalablement traités avec l'adéfovir ou la lamivudine^{182,183}.

Emtricitabine

L'emtricitabine est semblable à la lamivudine autant dans son mécanisme d'action que dans son profil de résistance. Dans une étude réalisée auprès de 248 sujets naïfs dont 167 avaient reçu de l'emtricitabine, la résistance a été détectée chez 13 % des 159 sujets dont le virus a été séquencé à la semaine 48. Parmi eux, 17 sujets AgHBe + sur 99 (soit 17 %) avaient des mutations dans le motif YMDD de la polymérase du VHB, comparativement à 2 sujets AgHBe - sur 60 (soit 3 %)²¹⁰.

Interféron

Aucune résistance à l'interféron n'a été rapportée. Il est en effet peu probable que ce médicament agissant comme immunomodulateur exerce une pression de sélection sur le génome de la polymérase du VHB.

6.3. Stratégies contre la résistance

Tout comme pour le VIH, le but du traitement contre l'hépatite B devrait être une charge virale indétectable. En éliminant la réplication virale, on réduit au minimum les risques de résistance, puisque les mutations qui la confèrent doivent leur apparition à une réplication active. Les principes appris dans le traitement du VIH devraient nous guider dans le traitement de l'hépatite B en co-infection. Logiquement, on peut croire que l'utilisation de combinaisons d'agents actifs contre l'hépatite B aurait pour effet d'optimiser la puissance virologique, mais les études réalisées à ce jour ne montrent pas que de telles combinaisons comportent des avantages. Un seul essai clinique a révélé une diminution de l'apparition de résistances grâce à la combinaison de deux agents (interféron et lamivudine)^{147,148}. Plusieurs études montrent en revanche que l'ajout séquentiel d'antiviraux après un premier échec contribue à l'émergence de virus multirésistants^{194,211,212}. De façon générale, les médicaments avec barrière génétique faible, tels que la lamivudine et l'emtricitabine, ne devraient pas être utilisés en monothérapie, surtout en traitement de première intention, car la résistance à ces médicaments peut compromettre les options thérapeutiques futures.

6.4. Traitement des patients porteurs de souches résistantes du VHB

Les études sur le traitement des personnes co-infectées devenues porteuses de souches du VHB résistantes à la lamivudine sont peu nombreuses¹⁶⁶. Dans le cas de la mono-infection par le VHB, des études montrent l'utilité de l'addition de l'adéfovir à la lamivudine pour les souches résistantes à la lamivudine²¹³⁻²¹⁶. La simple substitution de l'adéfovir à la lamivudine semble moins efficace^{213,216}. En cas de résistance à la lamivudine, il est donc préférable de maintenir la lamivudine afin de prévenir la résistance aux autres agents (CIII).

Des études montrent une efficacité moindre de l'entécavir contre les souches du VHB résistantes à la lamivudine²¹⁷. Les virus résistants à la lamivudine sont souvent résistants à la telbivudine. Le ténofovir est efficace contre les souches résistantes à la lamivudine²¹⁸. Chez des patients avec une suppression incomplète sous adéfovir (qui pour la plupart avaient pris, ou prenaient de la lamivudine), le ténofovir et la combinaison ténofovir/emtricitabine ont été bien tolérés et ont permis la suppression complète de la réplication virale pour 81 % d'entre eux à la semaine 48. La réponse virologique était indépendante des mutations pré-existantes contre l'adéfovir ou la lamivudine, mais était associée au degré d'adhésion au traitement. Une évaluation prolongée au-delà d'un an sera nécessaire pour observer des différences entre la combinaison ténofovir/emtricitabine et la monothérapie au ténofovir²¹⁹.

Recommandations

Faire un test de détection de la résistance du VHB aux antiviraux si la charge virale n'a pas diminué d'au moins 2 Log¹⁰ après six mois de traitement ou augmente de plus de 1 Log¹⁰ (soit à un niveau dix fois plus élevé que le nadir) en cours de traitement (valeurs confirmées par mesure séquentielle de l'ADN-VHB) (CIII).

En cas de résistance à la lamivudine :

- premier choix pour les patients recevant une thérapie antirétrovirale: ajouter ou substituer le ténofovir à la lamivudine. Cette option représente un premier choix lorsque le ténofovir est aussi requis comme traitement de l'infection à VIH (BII);
- deuxième choix : ajouter l'adéfovir à la lamivudine (BII);
- troisième choix : entécavir à la dose de 1 mg/jour (risque de favoriser l'émergence de souches résistantes à l'entécavir) (BII).

En cas d'échec à l'adéfovir :

- premier choix : instaurer une thérapie antirétrovirale à base de ténofovir + lamivudine ou emtricitabine (BII);
- deuxième choix : lorsque le traitement antirétroviral n'est pas approprié, ajouter la telbivudine à l'adéfovir (CIII).

7. Les médicaments contre l'hépatite B

	Mécanisme d'action	Posologie	Insuffisance rénale Insuffisance hépatique Femmes enceintes Allaitement
Interféron alfa-2b (Intron A^{MD})	<p>L'interféron agit en se fixant à des récepteurs membranaires situés à la surface des cellules.</p> <p>Une fois lié à la membrane cellulaire, il déclenche un enchaînement complexe de phénomènes intracellulaires, notamment la synthèse de certaines enzymes.</p> <p>Ce processus expliquerait, du moins en partie, les diverses réactions cellulaires à l'interféron, dont l'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées par un virus, le freinage de la prolifération cellulaire et des effets immunomodulateurs, comme l'amplification du pouvoir phagocytaire des macrophages et l'activation de la toxicité des lymphocytes vis-à-vis des cellules cibles.</p>	<p>10 millions sc. 3 fois/sem ou 5 millions sc. DIE (16-24 sem)</p> <p>Dose</p> <p><i>Granulocytes</i></p> <p>< 750/mm : ↓ dose de 50 %</p> <p>< 500/mm : interrompre le traitement</p> <p><i>Plaquettes</i></p> <p>< 50 000/mm : ↓ dose de 50 %</p> <p>< 30 000/mm : interrompre le traitement</p>	<p>Femmes enceintes</p> <p>Effets abortifs chez <i>Macaca mulatta</i> (singe rhésus) à des doses de 90 à 180 fois supérieures à la dose im. ou sc. de 2×10^6 UI/m².</p> <p>Les autres formes d'interféron alpha et d'interféron bêta administrées à fortes doses sont réputées avoir, chez le singe rhésus, des effets anovulatoires et abortifs proportionnels à la dose. Il n'y a pas de données probantes pour la femme enceinte (études trop peu nombreuses et pas assez rigoureuses). N'employer pendant la grossesse que si les bienfaits thérapeutiques l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus.</p> <p>Allaitement</p> <p>On ne sait pas si l'interféron alfa-2b est excrété dans le lait maternel. Toutefois, il est excrété dans le lait maternel de la souris. De plus, étant donné le risque de réactions défavorables graves que pourrait provoquer INTRON A chez les nourrissons, la décision d'employer le médicament doit être fondée sur l'évaluation des avantages par rapport aux risques.</p> <p>Une femme fertile ne devrait prendre l'interféron alfa-2b que si elle utilise un moyen de contraception efficace durant la période de traitement.</p> <p>Afin d'éviter la transmission du VHB après l'accouchement, l'allaitement n'est pas recommandé chez la femme infectée par le VHB.</p>
Peg interféron alfa-2a (Pegasys^{MD})	<i>Idem.</i>	180 ug sc. 1 fois/sem (24-48 sem)	<p>Insuffisance rénale</p> <p>La dose initiale recommandée de PEGASYS n'a pas besoin d'être modifiée lorsque la clairance de la créatinine dépasse 50 mL/min. Il faut surveiller de près l'apparition de signes ou de symptômes de toxicité par l'interféron chez les insuffisants rénaux.</p> <p>En présence d'une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse, une dose initiale de 135 µg doit être utilisée.</p>

	Mécanisme d'action	Posologie	Insuffisance rénale Insuffisance hépatique Femmes enceintes Allaitement
Lamivudine (Heptovir^{MD})	<p>La lamivudine est un analogue nucléosidique de la cytosine.</p> <p>La lamivudine inhibe la liaison de la cytidine avec les nucléosides au site de la polymérase du virus de l'hépatite B.</p>	<p>100 mg po DIE avec ou sans nourriture</p> <p>La dose de 300 mg po DIE est utilisée si le traitement de l'infection à VIH est aussi visé</p>	<p>Insuffisance rénale</p> <p>Réduire la dose lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min.</p> <p><i>Clairance de la créatinine</i></p> <p>30-49 ml/min : 1 dose de 100 mg (20 ml) suivie de 50 mg (10 ml)</p> <p>15-29 ml/min : 1 dose de 100 mg (20 ml) suivie de 25 mg (5 ml)</p> <p>5-14 ml/min : 1 dose de 35 mg (7 ml) suivie de 15 mg (5 ml)</p> <p>< 5 ml/min : 1 dose de 35 mg (7 ml) suivie de 10 mg (2 ml)</p> <p>Des doses supérieures sont recommandées si le traitement de l'infection à VIH est aussi visé.</p> <p>Insuffisance hépatique</p> <p>Aucune modification de la posologie n'est nécessaire.</p> <p>Femmes enceintes</p> <p>Catégorie selon la FDA : C</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aucun effet tératogène n'a été observé chez les rats et les lapins qui ont reçu de la lamivudine à des doses jusqu'à 60 fois supérieures à la dose humaine recommandée. • Transférée à ~ 100 % dans le placenta chez l'humain. <p>Allaitement</p> <p>Des concentrations similaires à celle du plasma sont retrouvées dans le lait maternel.</p> <p>Afin d'éviter la transmission du VHB après l'accouchement, l'allaitement n'est pas recommandé chez la femme infectée par le VHB.</p>

	Mécanisme d'action	Posologie	Insuffisance rénale Insuffisance hépatique Femmes enceintes Allaitement
Adéfovir (Hepsera^{MD})	<p>L'adéfovir est un analogue nucléotidique de l'adénosine.</p> <p>L'adéfovir diphosphate inhibe les polymérases virales par compétition directe de liaison avec le substrat naturel (désoxyadénosine triphosphate) et, après incorporation dans l'ADN viral, il provoque la terminaison de la chaîne d'ADN.</p>	10 mg po DIE avec ou sans nourriture	<p>Insuffisance rénale</p> <p>Réduire la dose lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min.</p> <p><i>Clairance de la créatinine</i></p> <p>≥ 50 ml/min : 10 mg 1 fois/jour</p> <p>20-49 ml/min : 10 mg toutes les 48 heures</p> <p>10-19 ml/min : 10 mg toutes les 72 heures</p> <p>Patients sous hémodialyse : 10 mg tous les 7 jours après la dialyse</p> <p>Insuffisance hépatique</p> <p>Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.</p> <p>Femmes enceintes</p> <p>Il n'existe pas de données pour la femme enceinte. L'adéfovir ne doit être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits pour la mère l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus.</p> <p>Allaitement</p> <p>On ne sait pas si l'adéfovir est sécrété dans le lait maternel.</p> <p>Afin d'éviter la transmission du VHB après l'accouchement, l'allaitement n'est pas recommandé chez la femme infectée par le VHB.</p>

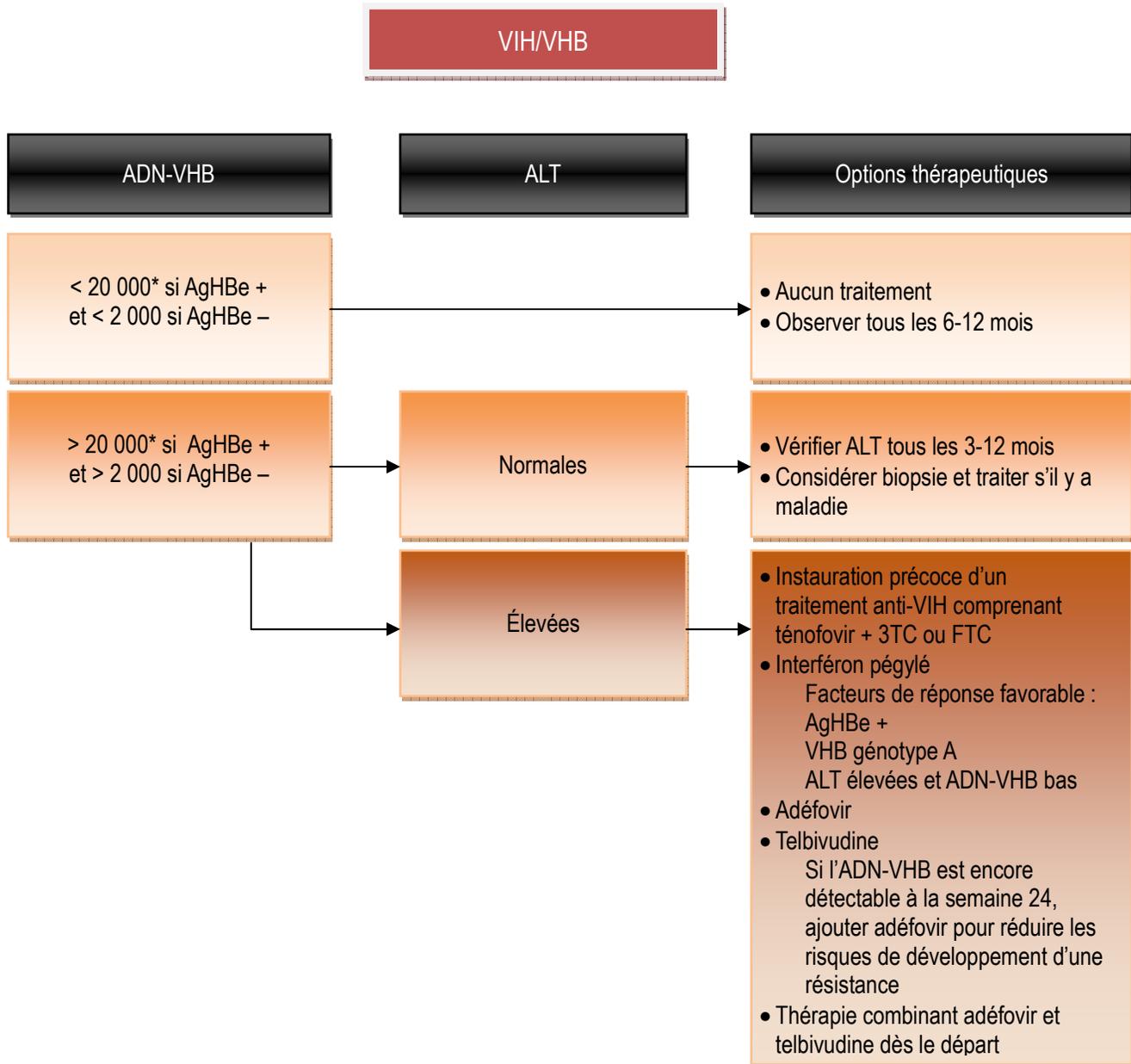
	Mécanisme d'action	Posologie	Insuffisance rénale Insuffisance hépatique Femmes enceintes Allaitement
Entécavir (Baraclude^{MD})	<p>L'entécavir est un analogue nucléosidique de la guanosine.</p> <p>Il agit contre la polymérase du VHB par compétition avec le substrat naturel de l'enzyme, le triphosphate de désoxyguanosine, et en inhibant ses activités fonctionnelles.</p>	<p>0,5 mg po DIE à jeun (au moins 2 heures après un repas et 2 heures avant le repas suivant)</p> <p>1 mg po DIE à jeun pour les patients avec résistance à la lamivudine</p>	<p>Insuffisance rénale</p> <p>L'entécavir est éliminé principalement par voie rénale.</p> <p>Adapter la posologie lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min, y compris chez les patients sous hémodialyse ou dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA).</p> <p>Dose pour les patients non réfractaires à la lamivudine, selon clairance de la créatinine</p> <p>≥ 50 ml/min : 0,5 mg 1 fois/jour</p> <p>30-49 ml/min : 0,25 mg 1 fois/ jour, ou 0,5 mg toutes les 48 heures</p> <p>10-29 ml/min : 0,15 mg 1 fois/jour, ou 0,5 mg toutes les 72 heures</p> <p>< 10 ml/min, hémodialyse ou DPCA : 0,05 mg 1 fois/jour, ou 0,5 mg 1 fois/sem</p> <p>Dose pour les patients réfractaires à la lamivudine, selon clairance de la créatinine</p> <p>≥ 50 ml/min : 1 mg 1 fois/jour</p> <p>30-49 ml/min : 0,5 mg 1 fois/jour, ou 1 mg toutes les 48 heures</p> <p>10-29 ml/min : 0,3 mg 1 fois/jour, ou 1 mg toutes les 72 heures</p> <p>< 10 ml/min, hémodialyse ou DPCA : 0,1 mg 1 fois/jour, ou 1 mg 1 fois/sem</p> <p>L'entacavir devrait être administré après l'hémodialyse.</p> <p>Insuffisance hépatique</p> <p>Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.</p> <p>Femmes enceintes</p> <p>Catégorie selon la FDA : C</p> <p>L'entécavir a été associé a des anomalies squelettiques chez le rat et le lapin mais seulement lorsque des doses très importantes ont été administrées. Il n'y aucune donnée chez l'humain. On ne doit administrer l'entécavir durant la grossesse que si les bienfaits pour la mère l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.</p>

	Mécanisme d'action	Posologie	Insuffisance rénale Insuffisance hépatique Femmes enceintes Allaitement
Entécavir (Baraclude ^{MD})			<p>Allaitement</p> <p>On ignore si l'entécavir est excrété dans le lait maternel.</p> <p>Afin d'éviter la transmission du VHB après l'accouchement, l'allaitement n'est pas recommandé chez la femme infectée par le VHB.</p>
Telbivudine (Sebivo ^{MD})	<p>La telbivudine est un analogue nucléosidique synthétique de la thymidine.</p> <p>La telbivudine-5'-triphosphate inhibe l'ADN polymérase du VHB par compétition avec le substrat naturel thymidine-5'-triphosphate. L'incorporation de telbivudine-5'-triphosphate dans l'ADN viral provoque la terminaison de la chaîne d'ADN et par conséquent, l'inhibition de la réplication du VHB.</p>	600 mg po DIE avec ou sans nourriture	<p>Insuffisance rénale</p> <p>La telbivudine est éliminée principalement par les reins. Un ajustement de l'intervalle posologique est donc recommandé lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min, y compris chez les patients sous hémodialyse.</p> <p>L'emploi de la telbivudine chez les patients sous DPCA (dialyse péritonéale continue ambulatoire) n'a fait l'objet d'aucune étude.</p> <p><i>Clairance de la créatinine</i></p> <p>≥ 50 ml/min : 600 mg 1 fois/jour</p> <p>30-49 ml/min : 600 mg 1 fois toutes les 48 heures</p> <p>< 30 ml/min (sans hémodialyse) : 600 mg 1 fois toutes les 72 heures</p> <p>Insuffisance rénale au stade terminal : 600 mg 1 fois toutes les 96 heures</p> <p>Insuffisance hépatique</p> <p>Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.</p> <p>Femmes enceintes</p> <p>L'emploi de la telbivudine chez la femme enceinte n'a fait l'objet d'aucune étude adéquate. Les études menées chez l'animal ne révèlent pas d'effets néfastes, directs ou indirects, sur la grossesse, le développement embryofœtal, la parturition ou le développement postnatal. On ne doit administrer la telbivudine durant la grossesse que si les bienfaits pour la mère l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.</p>

	Mécanisme d'action	Posologie	Insuffisance rénale Insuffisance hépatique Femmes enceintes Allaitement
Telbivudine (Sebivo ^{MD})			<p>Allaitement</p> <p>La telbivudine est excrétée dans le lait des rates. Toutefois, on ne sait pas si elle passe dans le lait maternel. Les femmes qui prennent le telbivudine ne doivent pas allaiter.</p> <p>Afin d'éviter la transmission du VHB après l'accouchement, l'allaitement n'est pas recommandé chez la femme infectée par le VHB.</p>
Ténofovir (Viread ^{MD})	<p>Le ténofovir est un analogue nucléotidique de l'adénosine.</p> <p>Le ténofovir diphosphate inhibe les polymérases virales par compétition directe de liaison avec le substrat naturel (désoxyadénosine triphosphate) et, après incorporation dans l'ADN viral, il provoque la terminaison de la chaîne d'ADN.</p>	300 mg po DIE avec ou sans nourriture	<p>Insuffisance rénale</p> <p>Le ténofovir est éliminé principalement par les reins. Un ajustement de l'intervalle posologique est donc recommandé lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min, y compris chez les patients sous hémodialyse.</p> <p><i>Clairance de la créatinine</i></p> <p>≥ 50 ml/min : 300 mg 1 fois/jour</p> <p>30-49 ml/min : 300 mg 1 fois toutes les 48 heures</p> <p>10-29 ml/min : 300 mg 2 fois/sem</p> <p>Hémodialyse : 300 mg 1 fois/semaine après la dialyse.</p> <p>Insuffisance hépatique</p> <p>Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.</p> <p>Femmes enceintes</p> <p>Catégorie selon la FDA : B</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une étude de phase 1 est en cours chez la femme enceinte <p>Le transfert placentaire du ténofovir chez l'humain est important.</p> <p>Des études chez les singes ont démontré une diminution de la croissance fœtale ainsi que de la porosité osseuse dans les deux premiers mois d'administration à la mère. Des études cliniques chez des enfants ont démontré une déminéralisation osseuse avec utilisation à long terme du ténofovir. Toutefois, on ne sait pas comment interpréter ces observations.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Étant donné le manque d'information sur les effets osseux chez le nouveau-né, le ténofovir devrait être utilisé en dernier recours, et seulement si les bienfaits pour la mère l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

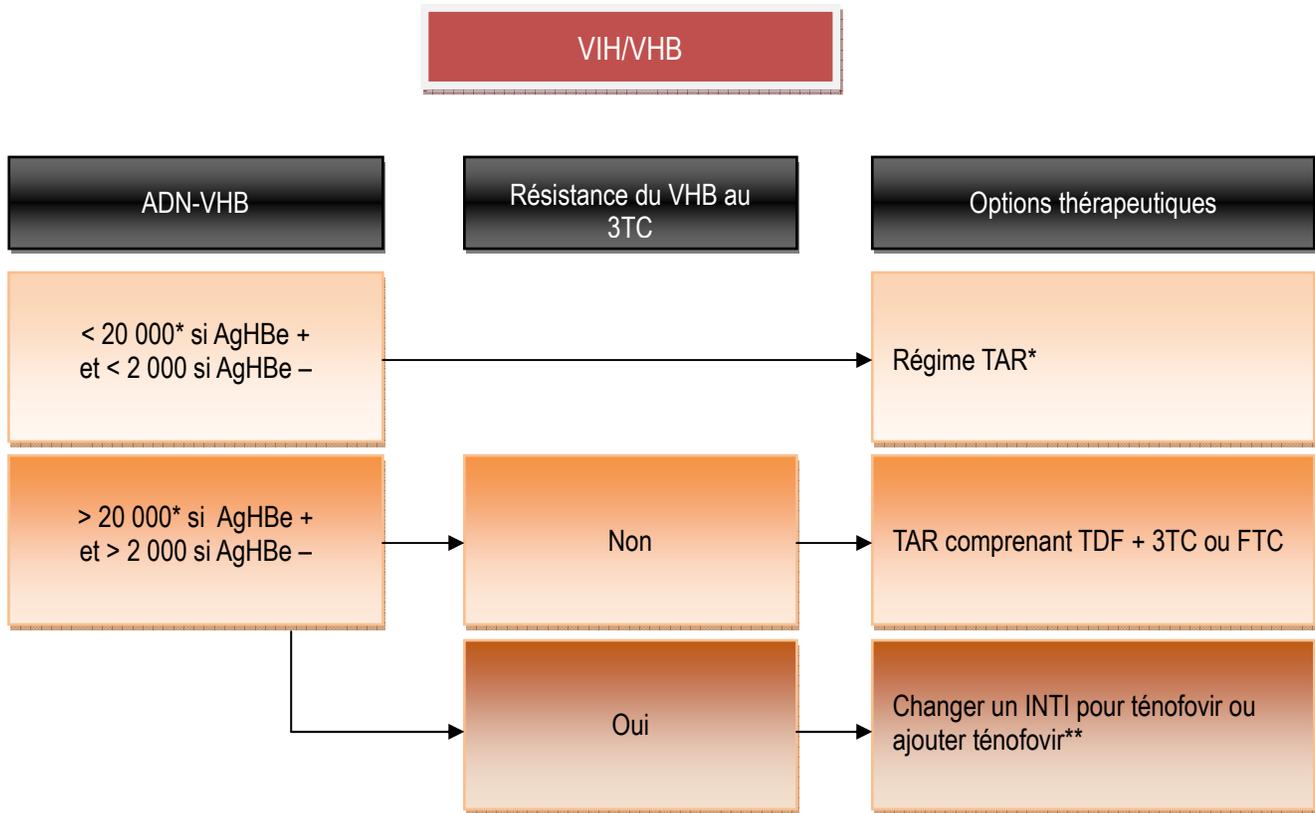
	Mécanisme d'action	Posologie	Insuffisance rénale Insuffisance hépatique Femmes enceintes Allaitement
Ténofovir (Viread^{MD})			<p>La femme co-infectée par le VIH et le VHB qui a besoin d'un traitement contre l'hépatite B devrait recevoir le ténofovir en association avec la lamivudine ou l'emtricitabine.</p> <p>Allaitement</p> <p>Des études chez le rat et le singe montrent que le ténofovir est excrété dans le lait maternel. Toutefois, on ne sait pas si le ténofovir est excrété dans le lait maternel chez l'humain.</p> <p>Afin d'éviter la transmission du VHB après l'accouchement, l'allaitement n'est pas recommandé chez la femme infectée par le VHB.</p>
Ténofovir + emtricitabine (Truvada^{MD})	<p>Le ténofovir est un analogue nucléotidique de l'adénosine.</p> <p>L'emtricitabine est un analogue nucléosidique de la cytosine.</p>	1 co de 300/200 mg po DIE avec ou sans nourriture	<p>Insuffisance rénale</p> <p>Le Truvada ne doit pas être administré lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min.</p> <p>Insuffisance hépatique</p> <p>Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.</p> <p>Femmes enceintes et allaitement</p> <p>Voir ténofovir (Viread^{MD}).</p> <p>Emtricitabine : aucune étude n'a été faite chez la femme enceinte ou qui allaite.</p>

Tableau 9. Options thérapeutiques pour les patients infectés par le VIH et le VHB sans cirrhose, sans maladie hépatique décompensée et sans indication pour un traitement anti-VIH immédiat (CD4 > 350)



* Pour les cas AgHBe +, la valeur seuil de la charge virale VHB pour laquelle un traitement est recommandé n'est pas bien déterminée et certains cliniciens considèrent qu'un traitement peut apporter des bénéfices lorsque la charge virale VHB est > 2000 UI/ml. Dans ces cas, une biopsie hépatique peut aider la prise de décision.

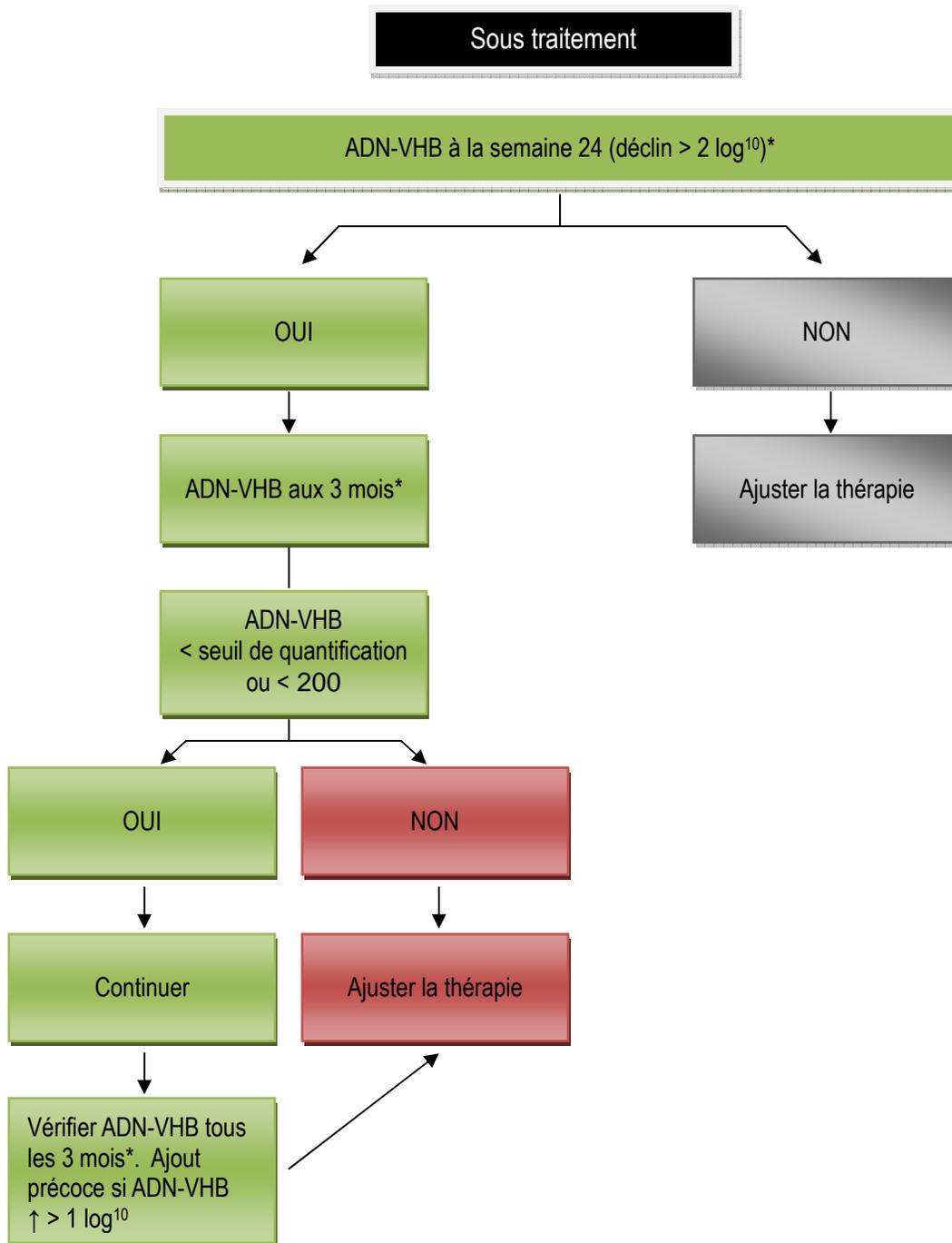
Tableau 10. Options thérapeutiques pour les patients infectés par le VIH et le VHB sans maladie hépatique décompensée et avec indication pour un traitement anti-VIH immédiat (CD4 < 350) ou recevant déjà une thérapie antirétrovirale



* Utiliser de préférence TDF + 3TC ou FTC sauf en cas d'intolérance ou de contre-indications au TDF. Éviter d'utiliser 3TC comme seul médicament actif contre le VHB pour prévenir la résistance du VHB au 3TC.

** Si absence de contre-indications et approprié pour maintenir la suppression virale du VIH. Dans certains cas de contre-indication au ténofovir (i.e. maladies rénales), l'entécavir à 1mg/jour peut être recommandé lorsque la charge virale pour le VIH est supprimée ou que la mutation M184V de la RT du VIH est déjà sélectionnée.

Tableau 11. Schéma de suivi de traitement avec les analogues nucléos(t)idiques

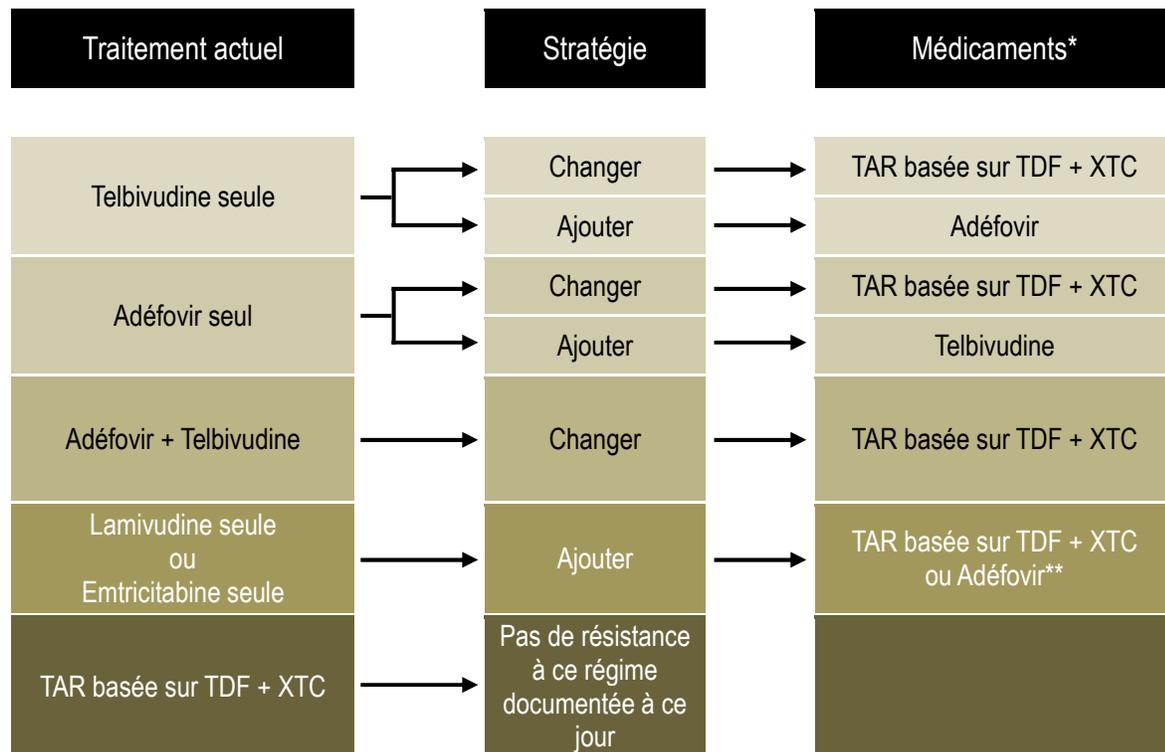


* Dans le cas de médicaments avec une faible barrière à la résistance, il faut viser à obtenir un ADN-VHB sous le seuil de quantification à 6 mois pour les traitements avec lamivudine ou telbivudine ou à 12 mois pour les traitements avec adéfovir.

Tableau 12. **Ajustement de la thérapie anti-VHB en cas d'échec ou de non-réponse virologique**

Comment adapter la thérapie antivirale?

Test de résistance par PCR et séquençage pour une non-réponse initiale, une réponse sous-optimale ou un échappement virologique



TAR : thérapie antirétrovirale.
 TDF + XTC : ténofovir + lamivudine ou emtricitabine.
 * Traitement défini selon l'historique des traitements et le profil de résistance génotypique de l'hépatite B.
 ** Si ténofovir est contre-indiqué ou non recommandé comme anti-VIH.

Annexe 1. **Détermination de la résistance aux antiviraux du virus de l'hépatite B (Requête)**

Nom du patient:

Date du prélèvement:

Thérapie antivirale

Médicament		Actuelle		Antérieure	
		Date de début	Date de fin	Date de début	Date de fin
Aucun					
Lamivudine	LAM				
Adéfovir	ADV				
Entécavir	ETV				
Ténofovir	TDF				
Telbivudine	LdT				
TDF + Emtricitabine	FTC				
Interféron pégylé	PEG-IFN				
Autres thérapies					

ADN VHB

	Date	Résultat	Manufacturier/Méthode	
Dernier			Roche RT-PCR	Siemens bDNA
Antérieur			Roche RT-PCR	Siemens bDNA
Antérieur			Roche RT-PCR	Siemens bDNA

Derniers résultats de laboratoire

Marqueur	Date	Résultat
ALT		
AgHBs		
Anti-HBs		
AgHBe		
Anti-HBe		

Facteurs de risque

Pays d'origine
Produits sanguins
Histoire familiale
Comportement sexuel à risque
Inconnu
Autre, préciser:

Source: Institut national de santé publique du Québec, formulaire #FO-BM-005 01.002.

Annexe 2. Rapport d'analyse : Virus de l'hépatite B – résistance aux antiviraux

ID patient		Requête LSPQ	
DDN		N° lab LSPQ	
Date du prélèvement		N° requérant	
Date du rapport		Validé par	

Résultats		
Codon rt	Résultat	Mutation
80	Sauvage	
173	Mutant	V/G173L
180	Mutant	L180M
181	Sauvage	
184	Sauvage	
194	Sauvage	
202	Sauvage	
204	Mutant	M204V
233	Sauvage	
236	Sauvage	
250	Sauvage	

Trousse:

Interprétation		
Médicaments		Interprétation
Lamivudine	LAM	Résistant
Emtricitabine	FTC	Résistant
Telbivudine	LdT	Résistant
Entécavir	ETV	Activité diminuée*
Adéfovir	ADV	Sensible
Ténofovir	TDF	Sensible

* La résistance à la lamivudine entraîne une résistance relative à l'entécavir; la posologie doit être ajustée en conséquence. Les mutations liées à la lamivudine, M204V et L180M, prédisposent au développement de résistance à l'entécavir.

Résultats rapportés aux fins de recherche seulement. Les décisions sur la prise en charge doivent être basées sur un jugement clinique approprié.

Source: Institut national de santé publique du Québec, Rapport d'analyse: Virus de l'hépatite B – Résistance aux antiviraux.

Références

1. UNAIDS. *AIDS Epidemic Update*, 2007, [En ligne].
[http://data.unaids.org/pub/EPISlides/2007/2007_epiupdate_en.pdf]
2. Miriam ALTER. « Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection », *Journal of Hepatology*, vol. 44, suppl. 1, 2006, p. S6-S9.
3. Deborah KONOPNICKI, et autres. « Hepatitis B and HIV: Prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort », *AIDS*, vol. 19, n° 6, 2005, p. 593-601.
4. Benoît TROTTIER, et autres. « How well do we manage HIV infection in intravenous drug users (IDU)? », 13th Canadian Conference on HIV/AIDS, Montréal, 2004, abrégé n° 314.
5. Jean-Marie BAMVITA. « Évolution de la mortalité dans une cohorte de patients VIH positifs de la CMQL », 4^e Conférence francophone VIH-SIDA, Paris, 2007, [En ligne].
[<http://62.50.131.112/vihparis/public/CommURL/3801.pdf>]
6. Alfredo ALBERTI, et autres. « Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients », *Journal of Hepatology*, vol. 42, n° 5, 2005, p. 615-624.
7. W.W. BOND, et autres. « Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week », *The Lancet*, vol. 1, n° 8219, 1981, p. 550-551.
8. Vivian LEVY, et Robert M. Grant. « Antiretroviral therapy for hepatitis B virus-HIV-coinfected patients: Promises and pitfalls », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 43, n° 7, 2006, p. 904-910.
9. Vincent SORIANO, et autres. « Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: Recommendations from an HIV-HBV international panel », *AIDS*, vol. 19, n° 3, 2005, p. 221-240.
10. Morris SHERMAN, et autres. « Management of chronic hepatitis B: Consensus guidelines », *Canadian Journal of Gastroenterology*, vol. 21, suppl. C, 2007, p. C5-C24.
11. UNAIDS. *North America, Western and Central Europe: AIDS Epidemic Update Regional Summary*, 2008, [En ligne].
[http://data.unaids.org/pub/Report/2008/jc1532_epibriefs_namerica_europe_en.pdf]
12. Jean-Pierre ZARSKI, et autres. « Biologie moléculaire du virus de l'hépatite B : importance de la détection de l'ADN du virus de l'hépatite B dans le sérum et le foie », *Gastroentérologie clinique et biologique*, vol. 15, n° 6-7, 1991, p. 489-508.
13. Mario RIZZETTO, et Alessia Ciancio. « Chronic HBV-related liver disease », *Molecular Aspects of Medicine*, vol. 29, n° 1-2, 2008, p. 72-84.
14. Scott KRUGMAN, et autres. « Viral hepatitis, type B. Studies on natural history and prevention re-examined », *The New England Journal of Medicine*, vol. 300, n° 3, 1979, p. 101-106.
15. Scott BOWDEN. « Serological and molecular diagnosis », *Seminars in Liver Disease*, vol. 26, n° 2, 2006, p. 97-103.
16. David DOUGLAS, et autres. « Absence of hepatitis B virus DNA detected by polymerase chain reaction in blood donors who are hepatitis B surface antigen negative and antibody to hepatitis B core antigen positive from a United States population with a

- low prevalence of hepatitis B serologic markers », *Transfusion*, vol. 3, n° 3, 1993, p. 212-216.
17. Tat-Kin TSANG, et autres. « Clinical significance of concurrent hepatitis B surface antigen and antibody positivity », *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 31, n° 6, 1986, p. 620-624.
 18. Takayuki MARUYAMA, et autres. « Distinguishing between acute and symptomatic chronic hepatitis B virus infection », *Gastroenterology*, vol. 106, n° 4, 1994, p. 1006-1015.
 19. Harrison ALTER, et autres. « Type B hepatitis: The infectivity of blood positive for e antigen and DNA polymerase after accidental needlestick exposure », *The New England Journal of Medicine*, vol. 295, n° 17, 1976, p. 909-913.
 20. Jay HOOFNAGLE, et autres. « Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis », *Annals of Internal Medicine*, vol. 94, n° 6, 1981, p. 744-748.
 21. Ferruccio BONINO, et autres. « Chronic hepatitis in HBsAg carriers with serum HBV-DNA and anti-HBe », *Gastroenterology*, vol. 90, n° 5, 1986, p. 1268-1273.
 22. William CARMAN, et autres. « Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection », *The Lancet*, vol. 2, n° 8669, 1989, p. 588-591.
 23. Ke-Qin HU, et John VIERLING. « Molecular diagnostic techniques for viral hepatitis », *Gastroenterology Clinics of North America*, vol. 23, n° 3, 1994, p. 479-498.
 24. Emilio PALUMBO. « Hepatitis B genotypes and response to antiviral therapy: A review », *American Journal of Therapeutics*, vol. 14, n° 3, 2007, p. 306-309.
 25. Anna LOK, et autres. « Long-term follow-up of chronic hepatitis B patients treated with interferon alfa », *Gastroenterology*, vol. 105, n° 6, 1993, p. 1833-1838.
 26. Harry L.A. JANSSEN, et autres. « Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: A randomised trial », *The Lancet*, vol. 365, n° 9454, 2005, p. 123-129.
 27. Jia-Horng KAO, et autres. « Clinical and virological aspects of blood donors infected with hepatitis B virus genotypes B and C », *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 40, n° 1, 2002, p. 22-25.
 28. E. ORITO, et autres. « Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan », *Hepatology*, vol. 34, n° 3, 2001, p. 590-594.
 29. Chi-Jen CHU, Monira HUSSAIN et Anna S. LOK. « Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C », *Gastroenterology*, vol. 122, n° 7, 2002, p. 1756-1762.
 30. Hajime SUMI, et autres. « Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease », *Hepatology*, vol. 37, n° 1, 2003, p. 19-26.
 31. Jia-Horng KAO, et autres. « Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B », *Gastroenterology*, vol. 118, n° 3, 2000, p. 554-559.
 32. Jia-Horng KAO, et autres. « Basal core promoter mutations of hepatitis B virus increase the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers », *Gastroenterology*, vol. 124, n° 2, 2003, p. 327-334.

33. UPTODATE. « *Serologic responses to HBV infection* », 2009, [En ligne].
[http://www.uptodate.com/home/content/image.do?sessionid=61EF92611FF5F147960160EB1E24B896.0602?imageKey=hepa_pix/serology.htm]
34. B.J. MCMAHON, et autres. « Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 151, n° 4, 1985, p. 599-603.
35. Anna LOK, et autres. « EASL International Consensus Conference on Hepatitis B », *Journal of Hepatology*, vol. 39, suppl. 1, 2003, p. S3-S25.
36. Jean-Pierre VILLENEUVE. « The natural history of chronic hepatitis B virus infection », *Journal of Clinical Virology*, vol. 34, suppl. 1, 2005, p. S139-S142.
37. Hyung Joon YIM, et Anna Lok. « Natural history of chronic hepatitis B virus infection : What we knew in 1981 and what we know in 2005 », *Hepatology*, vol. 43, suppl. 1, 2006, p. S173-S181.
38. Yun-Fan LIAW, et autres. « Clinical and histological events preceding hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis », *Gastroenterology*, vol. 84, n° 2, 1983, p. 216-219.
39. Giovanna FATTOVICH, et autres. « Clinical, virologic and histologic outcome following seroconversion from HBeAg to anti-HBe in chronic hepatitis type B », *Hepatology*, vol. 6, n° 2, 1986, p. 167-172.
40. Yao-Shih HSU, et autres. « Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B », *Hepatology*, vol. 35, n° 6, 2002, p. 1522-1527.
41. Yun-Fan LIAW, et autres. « Incidence, determinants, and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: A prospective study », *Hepatology*, vol. 13, n° 4, 1991, p. 627-631.
42. M.L. FUNK, D.M. Rosenberg, et Anna Lok. « World-wide epidemiology of HBeAg-negative chronic hepatitis B and associated precore and core promoter variants », *Journal of Viral Hepatitis*, vol. 9, n° 1, 2002, p. 52-61.
43. Jean-Pierre ZARSKI, et autres. « Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: Predominant frequency of HBe antigen negative cases », *Journal of Hepatology*, vol. 45, n° 3, 2006, p. 355-360.
44. Stephanos HADZIYANNIS, et George Papatheodoridis. « Hepatitis B e antigen-negative Chronic hepatitis B: Natural history and treatment », *Seminars in Liver Disease*, vol. 26, n° 2, 2006, p. 130-141.
45. Stephen HADLER, et autres. « Epidemiological analysis of the significance of low positive test results for antibody to hepatitis B surface and core antigens », *Microbiology*, vol. 19, n° 4, 1984, p. 521-525.
46. Anna LOK, et autres. « Prevalence of isolated antibody to hepatitis B core antigen in an area endemic for hepatitis B virus infection: Implication in hepatitis B vaccination programs », *Hepatology*, vol. 8, n° 4, 1988, p. 766-770.
47. Ke-Qin HU. « Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications », *Viral Hepatitis*, vol. 9, n° 4, 2002, p. 243-257.
48. Patricia MULROONEY-COUSINS, et Tomasz MICHALAK. « Persistent occult hepatitis B virus infection: Experimental findings and clinical implications », *World Journal of Gastroenterology*, vol. 13, n° 43, 2007, p. 5682-5686.

49. Vincent RE, et autres. « Prevalence, risk factors, and outcomes for occult hepatitis B virus infection among HIV-infected patients », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 44, n° 3, 2007, p. 315-320.
50. L. TAYLOR, et autres. « Occult hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) viremia in women with and at-risk for HIV/AIDS », XVIIth International AIDS Conference, Mexico, 2008, abrégé n° THAB0204.
51. Jay HOOFNAGLE, et autres. « Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen », *The New England Journal of Medicine*, vol. 298, n° 25, 1978, p. 1379-1383.
52. Rolland DICKSON, et autres. « Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen », *Gastroenterology*, vol. 113, n° 5, 1997, p. 1668-1674.
53. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, et HIV MEDICINE ASSOCIATION OF THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA. *Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents*, 2008, [En ligne]. [<http://AIDSinfo.nih.gov>]
54. Norbert BRÄU, et autres. « Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: A U.S.-Canadian multicenter study », *Journal of Hepatology*, vol. 47, n° 4, 2007, p. 527-537.
55. Hwai-I YANG, et autres. « Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma », *The New England Journal of Medicine*, vol. 347, n° 3, 2002, p. 168-174.
56. Patrizia FARCI. « Treatment of chronic hepatitis D: New advances, old challenges », *Hepatology*, vol. 44, n° 3, 2006, p. 536-539.
57. Wang-Huei SHENG, et autres. « Impact of hepatitis D virus infection on the long-term outcomes of patients with hepatitis B virus and HIV coinfection in the era of highly active antiretroviral therapy: A matched cohort study », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 44, n° 7, 2007, p. 988-995.
58. John P. MONJARDINO, et A. SALDANHA JONAS. « Delta hepatitis. The disease and the virus », *British Medical Bulletin*, vol. 46, n° 2, 1990, p. 399-407.
59. Cihan YURDAYDIN, et autres. « Famciclovir treatment of chronic delta hepatitis », *Journal of Hepatology*, vol. 37, n° 2, 2002, p. 266-271.
60. L.M. WOLTERS, et autres. « Lamivudine-high dose interferon combination therapy for chronic hepatitis B patients co-infected with the hepatitis D virus », *Journal of Viral Hepatitis*, vol. 7, n° 6, 2000, p. 428-434.
61. Grazia Anna NIRO, et autres. « Lamivudine therapy in chronic delta hepatitis: a multicentre randomized-controlled pilot study », *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 22, n° 3, 2005, p. 227-232.
62. Cihan YURDAYDIN, et autres. « Treatment of chronic delta hepatitis with lamivudine vs lamivudine + interferon vs interferon », *Journal of Viral Hepatitis*, vol. 15, n° 4, 2008, p. 314-321.
63. Grazia Anna NIRO, et autres. « Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta », *Hepatology*, vol. 44, n° 3, 2006, p. 713-720.
64. A. GARRIPOLI, et autres. « Ribavirin treatment for chronic hepatitis D: A pilot study », *Liver*, vol. 14, n° 3, 1994, p. 154-157.

65. F. GUNSAR, et autres. « Two-year interferon therapy with or without ribavirin in chronic delta hepatitis », *Antiviral Therapy*, vol. 10, n° 6, 2005, p. 721-726.
66. Grazia Anna NIRO, et autres. « Treatment of hepatitis D », *Journal of Viral Hepatitis*, vol. 12, n° 1, 2005, p. 2-9(8).
67. V. DI MARCO, et autres. « Long-term interferon- α treatment of children with chronic hepatitis delta: A multicentre study », *Journal of Viral Hepatitis*, vol. 3, n° 3, 1996, p. 123-128.
68. Patrizia FARCI, et autres. « Treatment of chronic hepatitis D with interferon alpha-2a », *The New England Journal of Medicine*, vol. 330, n° 2, 1994, p. 88-94.
69. H. GATANAGA, et autres. « Influence of prior HIV-1 infection on the development of chronic hepatitis B infection », *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, vol. 19, n° 3, 2000, p. 237-239.
70. Neil BODSWORTH, et autres. « The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 163, n° 5, 1991, p. 1138-1140.
71. Richard GILSON, et autres. « Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men: Effects on the natural history of infection », *AIDS*, vol. 11, n° 5, 1997, p. 597-606.
72. Vincent DI MARTINO, et autres. « Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B », *Gastroenterology*, vol. 123, n° 6, 2002, p. 1812-1822.
73. Nadine ROUPHAEL, Naasha TALATI et David RIMLAND. « Hepatitis B reverse seroconversion in HIV-positive patients: Case series and review of the literature », *AIDS*, vol. 21, n° 6, 2007, p. 771-774.
74. Michael HOFER, et autres. « Frequent chronic hepatitis B virus infection in HIV-infected patients positive for antibody to hepatitis B core antigen only. Swiss HIV Cohort Study », *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, vol. 17, n° 1, 1998, p. 6-13.
75. Norah SHIRE, et autres. « Occult hepatitis B in HIV-infected patients », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 36, n° 3, 2004, p. 869-875.
76. Marion PETERS. « Diagnosis and management of hepatitis B virus and HIV coinfection », *Topics in HIV Medicine*, vol. 15, n° 5, 2007, p. 163-166.
77. Vinod RUSTGI, et autres. « Hepatitis B virus infection in the acquired immunodeficiency syndrome », *Annals of Internal Medicine*, vol. 101, n° 6, 1984, p. 795-797.
78. Patricia E. TAYLOR, et autres. « Hepatitis B virus and human immunodeficiency virus: Possible interactions », *Viral hepatitis and liver disease: Proceedings of the International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease held at the Barbican Centre, London, May 26-28, 1987*, New York, Alan R. Liss, 1988, p. 198-200.
79. Robert PERILLO, Swan REGENSTEIN et Stanford ROODMAN. « Chronic hepatitis B in asymptomatic homosexual men with antibody to the human immunodeficiency virus », *Annals of Internal Medicine*, vol. 105, n° 3, 1986, p. 382-383.
80. William RECTOR Jr, et autres. « Hepatic inflammation, hepatitis B replication, and cellular immune function in homosexual males with chronic hepatitis B and antibody to human immunodeficiency virus », *American Journal of Gastroenterology*, vol. 83, n° 3, 1988, p. 262-266.

81. Yves BENHAMOU, et autres. « Antiretroviral therapy and HIV/hepatitis B virus coinfection », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 38, suppl. 2, 2004, p. S99-S103.
82. Jean-François COLIN, et autres. « Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men », *Hepatology*, vol. 29, n° 4, 1999, p. 1306-1310.
83. Massimo PUOTI, et autres. « Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 24, n° 3, 2000, p. 211-217.
84. Chloé THIO, et autres. « Multicenter AIDS Cohort Study: HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study », *The Lancet*, vol. 360, n° 9349, 2002, p. 1921-1926.
85. Maurizio BONACINI, et autres. « Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: A cohort study », *AIDS*, vol. 18, n° 15, 2004, p. 2039-2046.
86. Anna LOK, et autres. « Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study », *Gastroenterology*, vol. 100, n° 1, 1991, p. 182-188.
87. Karin KIDD-LJUNGGREN, et Ole SIMONSEN. « Reappearance of hepatitis B 10 years after kidney transplantation », *The New England Journal of Medicine*, vol. 341, n° 2, 1999, p. 127-128.
88. Yamina LAZIZI, et autres. « Reappearance of hepatitis B virus in immune patients infected with the human immunodeficiency virus type 1 », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 158, n° 3, 1988, p. 666-667.
89. John WAITE, et autres. « Hepatitis B virus reactivation or reinfection associated with HIV-1 infection », *AIDS*, vol. 2, n° 6, 1988, p. 443-448.
90. Bernard VANDERCARN, et autres. « Reactivation of hepatitis B virus in a previously immune patient with human immunodeficiency virus infection », *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, vol. 9, n° 9, 1990, p. 701-702.
91. Sandro VENTO, et autres. « Clinical reactivation of hepatitis B in anti-HBs-positive patients with AIDS », *The Lancet*, vol. 1, n° 8633, 1989, p. 332-333.
92. Yves BENHAMOU. « Hepatitis B in the HIV-coinfected patient », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 45, suppl. 2, 2007, p. S57-S65.
93. Andrew CARR, et David COOPER. « Restoration of immunity to chronic hepatitis B infection in HIV-infected patient on protease inhibitor », *The Lancet*, vol. 349, n° 9057, 1997, p. 995-996.
94. Martin VELASCO, Arie MORAN et Maria TELLEZ. « Resolution of chronic hepatitis B after ritonavir treatment in an HIV-infected patient », *The New England Journal of Medicine*, vol. 340, n° 22, 1999, p. 1765-1766.
95. Lionel PIROTH, et autres. « Hepatitis B virus seroconversion in HIV-HBV coinfecting patients treated with highly active antiretroviral therapy », *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 23, n° 4, 2000, p. 356-357.
96. Massimo PUOTI, et autres. « The management of hepatitis B virus/HIV-1 co-infected patients starting their first HAART regimen. Treating two infections for the price of one drug? », *Antiviral Therapy*, vol. 9, n° 5, 2004, p. 811-817.
97. Jürgen ROCKSTROH. « Influence of viral hepatitis on HIV infection », *Journal of Hepatology*, vol. 44, suppl. 1, 2006, p. S24-S27.

98. Martin SCHECHTER, et autres. « Progression to AIDS and predictors of AIDS in seroprevalent and seroincident cohorts of homosexual men », *AIDS*, vol. 3, n° 6, 1989, p. 347-353.
99. Bruce SCHARSCHMIDT, et autres. « Hepatitis B in patients with HIV infection: relationship to AIDS and patient survival », *Annals of Internal Medicine*, vol. 117, n° 10, 1992, p. 837-838.
100. Raymond CHUNG, Arthur KIM et Bruce POLSKY. « HIV/Hepatitis B and C co-infection: Pathogenic interactions, natural history and therapy », *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, vol. 12, suppl. 1, 2001, p. S73-S91.
101. Philip LAW, et autres. « Impact of viral hepatitis co-infection on response to antiretroviral therapy and HIV disease progression in the HIV-NAT cohort », *AIDS*, vol. 18, n° 8, 2004, p. 1169-1177.
102. Henry MASUR, Jonathan KAPLAN et King HOLMES. « Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons — 2002: Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America », *Annals of Internal Medicine*, vol. 137, n° 5, 2002, p. 435-478.
103. COMITÉ CONSULTATIF NATIONAL DE L'IMMUNISATION. *Guide canadien d'immunisation*, Ottawa, Agence de la santé publique du Canada, 2006, 372 p.
104. COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC. *Protocole d'immunisation du Québec*, Québec, ministère de la Santé et des Services sociaux, 2004, 471 p.
105. Francisco AVERHOFF, et autres. « Immunogenicity of hepatitis B Vaccines. Implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection », *American Journal of Preventive Medicine*, vol. 15, n° 1, 1998, p. 1-8.
106. Francis SHAW, et autres. « Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination », *Vaccine*, vol. 7, n° 5, 1989, p. 425-430.
107. David WEBER, et autres. « Obesity as a predictor of poor antibody response to hepatitis B plasma vaccine », *The Journal of the American Medical Association*, vol. 254, n° 22, 1985, p. 3187-3189.
108. Cladd STEVENS, et autres. « Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis. Immunogenicity and efficacy », *The New England Journal of Medicine*, vol. 311, n° 8, 1984, p. 496-501.
109. Barbara SEAWORTH, et autres. « Hepatitis B vaccines in patients with chronic renal failure before dialysis », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 157, n° 2, 1988, p. 332-337.
110. Gillian FRASER, et autres. « Increasing serum creatinine and age reduce the response to hepatitis B vaccine in renal failure patients », *Journal of Hepatology*, vol. 21, n° 3, 1994, p. 450-454.
111. Ann COLLIER, et autres. « Antibody to human immunodeficiency virus (HIV) and suboptimal response to hepatitis B vaccination », *Annals of Internal Medicine*, vol. 109, n° 2, 1988, p. 101-105.
112. Miguel BRUGUERA, et autres. « Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected persons », *Journal of Clinical Gastroenterology*, vol. 14, n° 1, 1992, p. 27-30.
113. Richard LOKE, et autres. « Diminished response to recombinant hepatitis B vaccine in homosexual men with HIV antibody: An indicator of poor prognosis », *Journal of Medical Virology*, vol. 31, n° 2, 2005, p. 109-111.

114. Neelam PASRICHA, et autres. « Poor responses to recombinant HBV vaccination in patients with HIV infection », *Tropical Gastroenterology*, vol. 26, n° 4, 2005, p. 178-182.
115. Edgar OVERTON, et autres. « Undetectable plasma HIV RNA load predicts success after hepatitis B vaccination in HIV-infected persons », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 41, n° 7, 2005, p. 1045-1048.
116. David REY, et autres. « Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load », *Vaccine*, vol. 18, n° 13, 2000, p. 1161-1165.
117. Marise FONSECA, et autres. « Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients: Comparing a standard dose to a double dose », *Vaccine*, vol. 23, n° 22, 2005, p. 2902-2908.
118. Neelam PASRICHA, et autres. « Immune responses in patients with HIV infection after vaccination with recombinant Hepatitis B virus vaccine », *BMC Infectious Diseases*, vol. 6, n° 2006, p. 65.
119. Patricia CORNEJO-JUAREZ, et autres. « Randomized controlled trial of Hepatitis B virus vaccine in HIV-1-infected patients: Comparing two different doses », *AIDS Research and Therapy*, vol. 6, n° 3, 2006, p. 9.
120. Prayut UNGULKRAIWIT, et autres. « Factors for predicting successful immune response to hepatitis B vaccination in HIV-1 infected patients », *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, vol. 38, n° 4, 2007, p. 680-685.
121. Ana VEIGA, Jorge CASSEB et Alberto DUARTE. « Humoral response to hepatitis B vaccination and its relationship with T CD45RA+ (naive) and CD45RO+ (memory) subsets in HIV-1-infected subjects », *Vaccine*, vol. 24, n° 49-50, 2006, p. 7124-7128.
122. Craig WILSON, et autres. « Serologic response to hepatitis B vaccine in HIV infected and high-risk HIV uninfected adolescents in the Reaching for Excellence in Adolescent Care and Health cohort (REACH) », *Journal of Adolescent Health*, vol. 29, n° 3, 2001, p. 123-129.
123. Sibgat CHOUDHURY, et Peters VIKI. « Responses to hepatitis B vaccine boosters in human immunodeficiency virus-infected children », *Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 14, n° 1, 1995, p. 65-67.
124. Yongyuth JONGJIRAWISAN, Prayut UNGULKRAIWIT et Somnuek SUNGKANUPARPH. « Isolated antibody to hepatitis B core antigen in HIV-1 infected patients and a pilot study of vaccination to determine the anamnestic response », *Journal of the Medical Association Thai*, vol. 89, n° 12, 2006, p. 2028-2034.
125. Rajesh GANDHI, et autres. « Response to hepatitis B vaccine in HIV-1-positive subjects who test positive for isolated antibody to hepatitis B core antigen : implications for hepatitis B vaccine strategies », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 191, n° 9, 2005, p. 1435-1441.
126. Gary BROOK, et autres. *HIV and Chronic Hepatitis: Co-Infection with HIV and Hepatitis Virus Infection*, British HIV Association, 2004, 18 p.
127. Ralf CLEMENS, et autres. « Booster immunization of low- and non-responders after a standard three dose hepatitis B vaccine schedule: Results of a post-marketing surveillance », *Vaccine*, vol. 15, n° 4, 1997, p. 349-352.
128. Paul GOLDWATER. « Randomized, comparative trial of 20 micrograms vs 40 micrograms Engerix B vaccine in hepatitis B vaccine non-responders », *Vaccine*, vol. 15, n° 4, 1997, p. 353-356.

129. Myon-Jin KIM, et autres. « Revaccination of healthy nonresponders with hepatitis B vaccine and prediction of seroprotection response », *Vaccine*, vol. 21, n^{os} 11-12, 2003, p. 1174-1179.
130. Donald CRAVEN, et autres. « Nonresponsiveness to hepatitis B vaccine in health care workers. Results of revaccination and genetic typings », *Annals of Internal Medicine*, vol. 105, n^o 3, 1986, p. 356-360.
131. Joseph BERTINO, et autres. « A comparative trial of standard or high-dose S subunit recombinant hepatitis B vaccine versus a vaccine containing S subunit, pre-S1, and pre-S2 particles for revaccination of healthy adult nonresponders », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 175, n^o 3, 1997, p. 678-681.
132. WEISSMAN, Joseph et autres. « Lack of response to recombinant hepatitis B vaccine in nonresponders to the plasma vaccine », *The Journal of the American Medical Association*, vol. 260, n^o 12, 1988, p. 1734-1738.
133. EUROPEAN CONSENSUS GROUP ON HEPATITIS B IMMUNITY. « Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? », *The Lancet*, vol. 355, n^o 9203, 2000, p. 561-565.
134. Gary BROOK, et autres. « BHIVA guidelines on HIV and chronic hepatitis : coinfection with HIV and hepatitis B virus infection », *HIV Medicine*, vol. 6, suppl. 2, 2005, p. S84-S95.
135. Sandro VENTO, et autres. « Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C », *The New England Journal of Medicine*, vol. 338, n^o 5, 1998, p. 286-290.
136. Mark WALLACE, et autres. « Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine among HIV-infected subjects », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 39, n^o 8, 2004, p. 1207-1213.
137. Norah SHIRE, Jeffrey WELGE Jeffrey et Kenneth SHERMAN. « Efficacy of inactivated hepatitis A vaccine in HIV-infected patients: A hierarchical bayesian meta-analysis », *Vaccine*, vol. 24, n^o 3, 2006, p. 272-279.
138. LAURENCE, Jeffrey. « Hepatitis A and B virus immunization in HIV-infected persons », *AIDS Reader*, vol. 16, n^o 1, 2006, p. 15-17.
139. RIMLAND, David et Guest Jodie. « Response to hepatitis A vaccine in HIV patients in the HAART era », *AIDS*, vol. 19, n^o 15, 2005, p. 1702-1704.
140. Barry KELLEHER, et Nezzam AFDHAL. « Assessment of liver fibrosis in coinfecting patients », *Journal of Hepatology*, vol. 44, suppl. 1, 2006, p. S126-S131.
141. Robert MYERS, et autres. « Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B », *Journal of Hepatology*, vol. 39, n^o 2, 2003, p. 222-240.
142. Marianne ZIOL, et autres. « Non-invasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C », *Hepatology*, vol. 41, n^o 1, 2005, p. 48-54.
143. Giuseppe REALDI, et autres. « Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: A multicenter study », The Investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP), *Journal of Hepatology*, vol. 21, n^o 4, 1994, p. 656-666.
144. Maria CHIARAMONTE, et autres. « Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis », *Cancer*, vol. 85, n^o 10, 1999, p. 2132-2137.

145. LABORATOIRE DE SANTÉ PUBLIQUE DU QUÉBEC. *Registre MADO dépersonnalisé*, Extraction au registre faite par le Bureau de surveillance et de vigie (MSSS), 2007.
146. Guadalupe GARCIA-TSAO. « Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis », *Hepatology*, vol. 46, n° 3, 2007, p. 922-938.
147. George K.K. LAU, et autres. « Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B », *The New England Journal of Medicine*, vol. 352, n° 26, 2005, p. 2682-2695.
148. Patrick MARCELLIN, et autres. « Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B », *The New England Journal of Medicine*, vol. 351, n° 12, 2004, 1206-1217.
149. Jules L. DIENSTAG, et autres. « A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection », *The New England Journal of Medicine*, vol. 333, n° 25, 1995, p. 1657-1661.
150. Patrick MARCELLIN, et autres. « Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B », *The New England Journal of Medicine*, vol. 348, n° 9, 2003, p. 808-816.
151. Stephanos J. HADZIYANNIS, et autres. « Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B », *The New England Journal of Medicine*, vol. 352, n° 26, 2005, p. 2673-2681.
152. Claus NIEDERAU, et autres. « Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B », *The New England Journal of Medicine*, vol. 334, n° 22, 1996, p. 1422-1427.
153. F. TINÈ, et autres. « Interferon treatment in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis of the published literature », *Journal of Hepatology*, vol. 18, n° 2, 1993, p. 154-162.
154. Yun-Fan LIAW, et autres. « Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease », *The New England Journal of Medicine*, vol. 351, n° 15, 2004, p. 1521-1531.
155. R. BARCENA MARUGAN, et S. GARCIA GARZON. « DNA-guided hepatitis B treatment, viral load is essential, but not sufficient », *World Journal of Gastroenterology*, vol. 15, n° 4, 2009, p. 423-430.
156. Mary BESSESEN, et autres. « Chronic active hepatitis B exacerbations in human immunodeficiency virus-infected patients following development of resistance to or withdrawal of lamivudine », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 28, n° 5, 1999, p. 1032-1035.
157. Constance A. BENSON, et autres. « Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/ Infectious Diseases Society of America », *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 53, n° RR15, 2004, p. 1-112.
158. GILEAD SCIENCES. *Product Monograph: PrViread® (Tenofovir Disoproxil Fumarate Tablets) 300mg, Antiretroviral Agent*, 2008, [En ligne].
[http://www.gilead.ca/pdf/ca/viread_pm_english.pdf]
159. H.J. FLINK, et autres. « Treatment with Peginterferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype », *American Journal of Gastroenterology*, vol. 101, n° 2, 2006, p. 297-303.

160. David K.H. WONG, et autres. « Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis », *Annals of Internal Medicine*, vol. 119, n° 4, 1993, p. 312-323.
161. Ting-Tsung CHANG, et autres. « A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B », *The New England Journal of Medicine*, vol. 354, n° 10, 2006, p. 1001-1010.
162. Ching-Lung LAI, et autres. « Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B », *The New England Journal of Medicine*, vol. 354, n° 10, 2006, p. 1011-1020.
163. P. MARCELLIN, et autres. « Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B », *New England Journal of Medicine*, vol. 359, n°23, 2008, p. 2442-2455.
164. Rachel JOHNSON, et autres. « Safety and tolerability of sequential pegylated IFN-alpha2a and tenofovir for hepatitis B infection in HIV(+) individuals », *HIV Clinical Trials*, vol. 8, n° 3, 2007, 173-181.
165. Moira MCMAHON, et autres. « The HBV drug entecavir – Effects on HIV-1 replication and resistance », *The New England Journal of Medicine*, vol. 356, n° 25, 2007, p. 2614-2621.
166. Yves BENHAMOU, et autres. « Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus : an open-label pilot study », *The Lancet*, vol. 358, n° 9283, 2001, p. 718-723.
167. Constance DELAUGERRE, et autres. « Human immunodeficiency virus (HIV) Type 1 reverse transcriptase resistance mutations in hepatitis B virus-HIV-coinfected patients treated for HBV chronic infection once daily with 10 milligrams of adefovir dipivoxil combined with lamivudine », *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 46, n° 5, 2002, p. 1586-1588.
168. Emma LOW, et autres. « Telbivudine Has Activity against HIV », Communication présentée à l'occasion du 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montréal, 2009, abrégé #813a.
169. Claudio AVILA, et autres. « Telbivudine Has No *in vitro* Activity against Laboratory and Clinical HIV-1, including 5 Clades and Drug-resistant Clinical Isolates », Communication présentée à l'occasion du 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montréal, 2009, abrégé # 813b.
170. Jean-Guy BARIL, et autres. *La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH. Guide pour les professionnels de la santé du Québec*, Québec, ministère de la Santé et des Services sociaux, 2007, 148 p.
171. Firouze BANI-SADR, et autres. « Ninety-six-week efficacy of combination therapy with lamivudine and tenofovir in patients coinfecting with HIV-1 and wild-type hepatitis B virus », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 39, n° 7, 2004, p. 1062-1064.
172. Yves BENHAMOU, et autres. « Anti-hepatitis B virus efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients (TECOVIR Study) », *Hepatology*, vol. 43, n° 3, 2006, p. 548-555.
173. Gregory DORE, et autres. « Efficacy of Tenofovir Disoproxil Fumarate in antiretroviral therapy-naïve and -experienced patients coinfecting with HIV-1 and hepatitis B virus », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 189, n° 7, 2004, p. 1185-1192.

174. Gail MATTHEWS, David COOPER et Gregory DORE. « Improvements in parameters of end-stage liver disease in patients with HIV/HBV-related cirrhosis treated with tenofovir », *Antiviral Therapy*, vol. 12, n° 1, 2007, p. 119-122.
175. Marina NÚÑEZ, et autres. « Virological outcome of chronic hepatitis B virus infection in HIV-coinfected patients receiving anti-HBV active antiretroviral therapy », *AIDS Research and Human Retroviruses*, vol. 22, n° 9, 2006, p. 842-848.
176. Marion PETERS, et autres. « Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127 », *Hepatology*, vol. 44, n° 5, 2006, p. 1110-1116.
177. Oliver SCHILDGEN. « Successful therapy of hepatitis B with tenofovir in HIV-infected patients failing previous adefovir and lamivudine treatment », *AIDS*, vol. 18, n° 7, 2004, p. 2325-2327.
178. Guenther SCHMUTZ, et autres. « Combination of tenofovir and lamivudine versus tenofovir after lamivudine failure for therapy of hepatitis B in HIV-coinfection », *AIDS*, vol. 20, n° 15, 2006, p. 1951-1954.
179. Christoph STEPHAN, et autres. « Impact of tenofovir-containing antiretroviral therapy on chronic hepatitis B in a cohort co-infected with human immunodeficiency virus », *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 56, n° 6, 2005, p. 1087-1093.
180. Florian VAN BÖMMEL, et autres. « Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection », *Hepatology*, vol. 40, n° 6, 2004, p. 1421-1425.
181. Florian VAN BÖMMEL, et Thomas BERG. « Reactivation of viral replication after replacement of tenofovir by adefovir », *Hepatology*, vol. 42, n° 1, 2005, p. 239-240.
182. Florian VAN BÖMMEL, et autres. « Tenofovir treatment in patients with lamivudine-resistant hepatitis B mutants strongly affects viral replication », *Hepatology*, vol. 36, n° 2, 2002, p. 507-508.
183. Florian VAN BÖMMEL, et autres. « Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy », *Hepatology*, vol. 44, n° 2, 2006, p. 318-325.
184. Jenny Heatcote, et autres. « Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B: week 72 TDF data and week 24 adefovir dipivoxil switch data (study 103) », *43rd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL)*, Milan, 2008, abrégé n° 72. *J. Hepatol.*, vol. 48, supplément 2, 2008, p. S32.
185. T. BERG, et autres. « Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) versus emtricitabine plus TDF for treatment of chronic hepatitis B (CHB) in subjects with persistent viral replication receiving adefovir dipivoxil (ADV) », *Journal of Hepatology*, vol. 48, suppl. 2, 2008, p. S34.
186. George PAPANICOLAOU, et autres. « Therapeutic strategies in the management of patients with chronic hepatitis B virus infection », *Lancet Infectious Diseases*, vol. 8, n° 3, 2008, p. 167-178.
187. Yves BENHAMOU, et autres. « Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients », *Hepatology*, vol. 30, n° 5, 1999, p. 1302-1306.

188. Julie SHELDON, et autres. « Risk of selecting K65R in antiretroviral-naïve HIV-infected individuals with chronic hepatitis B treated with adefovir », *AIDS*, vol. 19, n° 17, 2005, p. 2036-2038.
189. Karsten WURSTHORN, et autres. « Temporary HBV resolution in an HIV-coinfected patient during HBV-directed combination therapy followed by relapse of HBV », *Antiviral Therapy*, vol. 11, n° 5, 2006, p. 647-652.
190. Jean-Guy BARIL, et autres. *La prise en charge et le traitement des personnes co-infectées par les virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et de l'hépatite C (VHC). Guide pour les professionnels de la santé*, Québec, ministère de la Santé et des Services sociaux, 2006, 44 p.
191. Mark SULKOWSKI, et autres. « Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection », *The Journal of the American Medical Association*, vol. 283, n° 1, 2000, p. 74-80.
192. Mark ATKINS. « Hepatitis B virus resistance », Communication présentée à l'occasion du 4th International HIV and Hepatitis Co-infection Workshop, Madrid, 2008, [En ligne]. [<http://www.hivpresentation.com/index.cfm?vid=581F9F6D-423A-F6F7-CAC51A87D44AA2FD>]
193. Anna LOK, et autres. « Antiviral drug-resistant HBV : standardization of nomenclature and assays and recommendations for management », *Hepatology*, vol. 46, n° 1, 2007, p. 254-265.
194. Hyung Joon YIM, et autres. « Evolution of multi-drug resistant hepatitis B virus during sequential therapy », *Hepatology*, vol. 44, n° 3, 2006, p. 703-712.
195. William DELANEY, et autres. « The hepatitis B virus polymerase mutation rtV173L is selected during lamivudine therapy and enhances viral replication in vitro », *Journal of Virology*, vol. 77, n° 21, 2003, p. 11833-11841.
196. Nadia WARNER, et autres. « The L80I substitution in the reverse transcriptase domain of the hepatitis B virus polymerase is associated with lamivudine resistance and enhanced viral replication in vitro », *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 51, n° 7, 2007, p. 2285-2292.
197. Mithat BOZDAYI, et autres. « YSDD: A novel mutation in HBV DNA polymerase confers clinical resistance to lamivudine », *Journal of Viral Hepatitis*, vol. 10, n° 4, 2003, p. 256-265.
198. Man-Fung Yuen, et autres. « Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy », *Hepatology*, vol. 34, n° 4, 2001, p. 785-791.
199. Peter ANGUS, et autres. « Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase », *Gastroenterology*, vol. 125, n° 2, 2003, p. 292-297.
200. Stephanos J. HADZIYANNIS, et autres. « Long-term Therapy With Adefovir Dipivoxil for HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B for up to 5 Years », *Gastroenterology*, vol. 131, n° 6, 2006, p. 1743-1751.
201. Oliver SCHILDGEN, et autres. « Variant of hepatitis B virus with primary resistance to adefovir », *The New England Journal of Medicine*, vol. 354, n° 17, 2006, p. 1807-1812.

202. Karine LACOMBE, et autres. « A novel hepatitis B virus mutation with resistance to adefovir but not to tenofovir in an HIV-hepatitis B virus-co-infected patient », *AIDS*, vol. 20, n° 17, 2006, p. 2229-2231.
203. Yoon-Seon LEE, et autres. « Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy », *Hepatology*, vol. 43, n° 6, 2006, p. 1385-1391.
204. Scott FUNG, et autres. « Adefovir-resistant hepatitis B can be associated with viral rebound and hepatic decompensation », *Journal of Hepatology*, vol. 43, n° 6, 2005, p. 937-943.
205. Richard J. COLONNO, et autres. « Four Year Assessment of ETV Resistance in Nucleoside-naïve and Lamivudine Refractory Patients », Communication présentée à l'occasion du 42nd Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, Barcelone, 2007.
206. Daniel TENNEY, et autres. « Two-year assessment of entecavir resistance in lamivudine-refractory hepatitis B virus patients reveals different clinical outcomes depending on the resistance substitutions present », *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 51, n° 3, 2007, p. 902-911.
207. Daniel TENNEY, et autres. « Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to lamivudine », *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 48, n° 9, 2004, p. 3498-3507.
208. Richard J. COLONNO, et autres. « Assessment at three years shows high barrier to resistance is maintained in entecavir-treated nucleoside naïve patients while resistance emergence increases over time in lamivudine refractory patients », *Hepatology*, vol. 44, n° S1, 2006, p. S229-S230.
209. The GLOBE Study Group. « 2-Year GLOBE Trial Results: Telbivudine Is Superior to Lamivudine in Patients With Chronic Hepatitis B », *Gastroenterology*, vol. 136, n° 2, 2009, p. 486-495.
210. Sen-Gee LIM, et autres. « A double-blind placebo-controlled study of emtricitabine in chronic hepatitis B », *Archives of Internal Medicine*, vol. 166, n° 1, 2006, p. 49-56.
211. David MUTIMER, et autres. « Selection of multiresistant hepatitis B virus during sequential nucleoside-analogue therapy », *Journal of Infectious Diseases*, vol. 181, n° 2, 2000, p. 713-716.
212. Stéphanie VILLET, et autres. « Selection of a multiple drug-resistant hepatitis B virus strain in a liver-transplanted patient », *Gastroenterology*, vol. 131, n° 4, 2006, p. 1253-1261.
213. Irène RAPTI, et autres. « Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B », *Hepatology*, vol. 45, n° 2, 2007, p. 307-313.
214. Christopher WESTLAND, et autres. « Activity of adefovir dipivoxil against all patterns of lamivudine-resistant hepatitis B viruses in patients », *Journal of Viral Hepatitis*, vol. 12, n° 1, 2005, p. 67-73.
215. Pietro LAMPERTICO, et autres. « Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine », *Hepatology*, vol. 42, n° 6, 2005, p. 1414-1419.

216. Yun-Fan LIAW, et autres. « Switching to adefovir monotherapy after emergence of lamivudine-resistant mutations in patients with liver cirrhosis », *Journal of Viral Hepatitis*, vol. 13, n° 4, 2006, p. 250-255.
217. Ting-Tsung CHANG, et autres. « A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in Lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients », *Gastroenterology*, vol. 129, n° 4, 2005, p. 1198-1209.
218. NELSON, M. et autres. « An open-label study of tenofovir in HIV-1 and Hepatitis B virus co-infected individuals », *AIDS*, vol. 17, n° 1, 2003, p. F7-F10.
219. T. BERG, et autres. « Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) Versus Emtricitabine Plus TDF (FTC/TDF) for Treatment of Chronic Hepatitis B (CHB) in Patients with Persistent Viral Replication Receiving Adefovir Dipivoxil », Communication présentée à l'occasion du EASL 44th Annual Meeting, Copenhague, 2009, [en ligne].
[http://www.natap.org/2009/EASL/EASL_58.htm]



C Ce document présente les recommandations pour les soins des personnes co-infectées par le VIH et le VHB. Cette version intégrale inclut les rapports et les analyses des données ayant servi à formuler ces recommandations. Une version résumée de ce document est aussi mise en ligne sur le site du ministère de la Santé et des Services sociaux.

www.msss.gouv.qc.ca

*Santé
et Services sociaux*
Québec 