

LA CO-INFECTION PAR LE VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE (VIH) ET LE VIRUS DE L'HÉPATITE C (VHC) OU LE VIRUS DE L'HÉPATITE B (VHB)

J.C. YOMBI (1),
J.C. MAROT (2),
N. DE VISSCHER (1),
N. AUSSELET (1),
A. VINCENT (1),
B. VANDERCAM (1)

Mots-clés: VIH, VHB, VHC, Co-infection



Correspondance :

J.C. YOMBI
Cliniques Universitaires St Luc
Service de médecine interne et pathologies infectieuses
Centre de référence SIDA UCL
10 avenue Hippocrate 1200, Bruxelles
Tel : 0032(2)764 31 07
Fax : 0032(2)764 90 58
Email : jeancyr.yombi@clin.ucl.ac.be

SUMMARY

Co-infection HIV/HCV or HBV is frequent because of the common ways of transmission of these various viruses. HIV-infected patients are living longer since the introduction of highly active antiretroviral therapy. However, co-infection with the hepatitis C virus (HCV) or hepatitis B virus leads to increased morbidity from liver disease and higher overall mortality. Noxious interactions between these viruses are currently well-known in particular acceleration by the HIV of the natural history of HCV or HBV infection. Recent progress was made in the diagnosis and management of the patients Co-infected by HIV/HCV or HBV. Although remarkable, this progress does not occult the need for continuing the preventive measures to reduce the acquisition of new infections and the development of new drugs more effective and better-tolerated to ensure a more important therapeutic success for all the Co-infected patients.

La co-infection VIH/VHC ou VHB est fréquente du fait des voies communes de transmission de ces différents virus. Actuellement l'infection chronique du foie par le VHC ou le VHB est devenue la cause d'une importante morbidité et mortalité des patients porteurs du VIH du fait de l'augmentation de leur survie et la diminution de leur mortalité depuis l'introduction des TAR. Des interactions délétères entre ces virus sont actuellement bien connues notamment l'accélération par le VIH de l'histoire naturelle de l'infection par le VHC ou VHB. Des progrès récents ont été réalisés dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients co-infectés par VIH/VHC ou VHB. Bien que remarquables, ces progrès n'occulent pas la nécessité de poursuivre les mesures préventives visant à réduire l'acquisition de nouvelles infections et le développement de nouvelles molécules plus efficaces et mieux tolérées pour assurer un succès thérapeutique plus important chez l'ensemble des patients co-infectés.

INTRODUCTION

Depuis l'arrivée des tri-thérapies antirétrovirales vers les années 1996, l'espérance de vie des patients porteurs du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) s'est nettement améliorée (environ 40 ans) grâce à une diminution importante de la morbidité et de la mortalité attribuable au VIH. Les pathologies opportunistes qui étaient les principales causes de décès, ont drastiquement diminué. Actuellement les pathologies hépatiques sont devenues une des principales causes de décès dues à l'infection chronique par le virus hépatite C (VHC) ou de l'hépatite B (VHB) (1,2). La co-infection VIH/ VHC ou VHB est fréquente du fait des voies de transmissions communes à ces trois virus. La prévalence va donc varier en fonction du mode de contamination du patient par le VIH. Actuellement, on connaît les interactions délétères entre ces virus notamment l'accélération de l'histoire naturelle de l'infection par le VHC et le VHB par le VIH (1,3-6). Il est

¹ Service de médecine interne et pathologies infectieuses, Centre de référence SIDA UCL, Cliniques Universitaires St Luc, 1200 Bruxelles.

² Service de médecine interne et pathologies infectieuses (CHR Gilly), Centre de référence SIDA UCL. Cliniques universitaires St Luc, 1200 Bruxelles.

donc urgent d'assurer une prise en charge thérapeutique correcte des patients co-infectés VIH/VHC ou VHB.

LA CO-INFECTION VIH ET VHC

Le VHC est un virus à ARN appartenant à la famille des Flavovirus. Il existe six génotypes de 1 à 6 qui sont répartis de façon différente de par le monde et sont spécifiques selon les régions. Le génotype 1 est prédominant en Amérique du nord, en Europe et au Japon. Le génotype 6 se retrouve en Asie du Sud-Est. En Afrique, les génotypes 2, 4, et 5 sont beaucoup plus fréquents. Récemment, on a décrit une incidence plus élevée du génotype 4 en Europe chez les utilisateurs de drogues par voie intraveineuse (UDIV) (7).

ÉPIDÉMIOLOGIE

Le VHC se transmet surtout par voie sanguine lors d'une exposition au sang ou aux produits contaminés par le sang. La transmission verticale ou périnatale est faible (5%) même si elle semble plus importante dans le contexte de la co-infection (15%). La transmission sexuelle est très rare, on ne connaît pas à l'heure actuelle de façon précise le risque relatif lié aux différents types d'expositions sexuelles bien qu'on ait décrit de nombreux cas d'hépatite C aiguë chez des patients homosexuels (8). Aux USA et en Europe, la co-infection VIH et VHC est surtout présente chez les patients hémophiles ou UDIV. Dans cette population la prévalence de la co-infection peut atteindre 75 à 90%. Chez les patients homosexuels, cette prévalence est moindre, elle est de l'ordre de 1 à 12% (9). Il faut rappeler que la prévalence de l'hépatite C dans la population générale aux USA en dehors du VIH est de l'ordre de 1.6% (10). Au total, on estime que environ 3% de la population mondiale est porteuse du VHC (11).

INFLUENCE DU VIH SUR LE VHC

De très nombreuses publications rapportent clairement l'influence du VIH sur VHC. L'histoire naturelle du VHC est accélérée chez le patient porteur du VIH. Il y a une progression plus rapide vers la cirrhose, la décompensation hépatique, l'hépatocarcinome et le décès et cela d'autant plus que les lymphocytes CD4 du patient sont bas ($<100/\mu\text{l}$) (12-14). Graham et al dans une méta-analyse publiée en 2001 portant sur 1871 patient donc 601 co-infecté par le VIH/VHC montrent un risque relatif (RR) de 2.92 pour la progression

vers la cirrhose (histologie), un RR de 6.14 pour la décompensation hépatique chez des patients co-infectés VIH/VHC (14). Toutes ces données confirment clairement un impact négatif du VIH sur le VHC.

INFLUENCE DU VHC SUR LE VIH

L'influence du VHC sur le VIH reste discutée. En 2004, certains auteurs comme Martin *et al.* montrent un impact négatif du VHC sur le VIH en terme de réponse immunologique aux traitements antirétroviraux (TAR), ce que Miller *et al.* dans une méta-analyse publiée en 2005 et portant sur 6216 patients confirment (15-16). D'autres articles vont également dans le même sens (17-19). Cependant, cette notion de mauvaise réponse immunologique aux TAR va être nuancée par des articles plus récents qui montrent que cet impact pourrait varier en fonction du génotype du VHC et du sexe (20-21). Par contre, Al-Harathi *et al.*, dans un article publié en 2006, suggèrent qu'il n'y avait pas d'impact négatif du VHC sur la réponse immunologique aux TAR mais plutôt que le VHC affecterait la mémoire des CD4 et CD8. Cette dernière notion demande encore à être confirmée. (22).

Ce que l'on sait clairement c'est que la toxicité des TAR est plus importante chez les patients porteurs du VHC comme du VHB même si on ne peut actuellement pas apprécier le rôle que cette toxicité joue dans l'interruption, la modification ou l'arrêt des TAR. (6,23-25). La toxicité hépatique des TAR est corrélée au degré de fibrose (26). Il faut cependant rappeler que le TAR retarde la progression de la fibrose et diminue la mortalité à long terme liée à l'atteinte hépatique des patients co-infectés par le VIH/VHC. En plus des effets hépatiques, on sait que l'infection chronique par le VHC entraîne des changements sur la fonction cognitive et psychiatrique des patients, elle diminue la qualité de vie et provoque une augmentation de la prévalence du diabète (27-30). Toutes ces modifications affectent grandement la gestion et la prise en charge des patients porteurs du VIH.

MISE AU POINT DIAGNOSTIQUE :

Chez tous patients porteurs du VIH, la recherche d'anticorps du VHC doit se faire systématiquement. Chez ces patients, même si les anticorps VHC restent négatifs, en présence d'une élévation même modeste des transaminases, une recherche du génome du VHC par PCR doit être faite sur-

tout si les lymphocytes CD4 sont $< 200/\mu\text{l}$. Une fois les anticorps positifs, on réalise une mesure quantitative de l'ARN VHC (charge virale VHC) et un génotype. Vu la toxicité et les résultats modestes des thérapies dont on dispose pour le traitement du VHC, nombreux sont les experts qui pensent que la biopsie hépatique est l'examen de choix pour l'évaluation des anomalies hépatiques et particulièrement le degré de fibrose. Les résultats de la biopsie aident au choix des options thérapeutiques et apportent également de nombreuses informations pronostiques. Au cours de l'infection par le VHC, le degré d'anomalies histologiques est un meilleur indicateur des événements cliniques à venir que ne le sont les transaminases, le génotype ou la charge virale du VHC (31-33). Dans leur étude Sanchez-Conde *et al.* observent que 29% des patients co-infectés VIH/VHC avaient des transaminases normales à plusieurs reprises mais à la biopsie, l'analyse histologique mettait en évidence un degré de fibrose (F2-F4) nécessitant un traitement pour le VHC (34). La biopsie peut en plus révéler une stéatose hépatique qui est un facteur indépendant du risque de fibrose en cas de mono-infection par le VHC. Le rôle de cette stéatose hépatique dans le contexte de la co-infection VIH/VHC reste discuté. Le problème, c'est que la biopsie hépatique est invasive, d'où le développement de techniques d'évaluation non-invasives pour essayer de la remplacer. Ces techniques comportent le Fibro-Test (FT), HCV FibroSure, ActiTest (AT) et FibroScan (élastométrie). Le FT et AT sont des tests basés sur l'utilisation des marqueurs biologiques, le FT évalue le degré de fibrose et l'AT le degré de nécrose. Dans une revue systématique Gebo *et al.* ont montré que ces tests ont une grande valeur prédictive de la fibrose ou de la cirrhose. Ils sont surtout très fiables pour prédire l'absence ou la présence d'une fibrose minimale ou alors une fibrose avancée *versus* cirrhose mais par contre sont moins performants pour l'évaluation des stades intermédiaires (35). De nouvelles publications montrent néanmoins que dans des conditions de parfaite réalisation ces tests non invasifs sont une alternative valable à la biopsie hépatique (36-42). Le Fibroscan ou Elastométrie est une méthode simple pour évaluer la fibrose en mesurant l'élasticité du foie. Cette technique est simple et répétitive. Castéra *et al.* ont comparé les méthodes utilisant les marqueurs biologiques (FT) et le Fibroscan (43). Ils ont trouvé que le Fibroscan à une performance similaire que le FT pour évaluer la fibrose et montrent en plus que la combinaison FT et Fibroscan pourrait permettre d'éviter la biopsie hépatique (43).

Cependant, le Fibroscan souffre des mêmes limitations que les FT et AT, à savoir la difficulté à prédire les degrés de fibroses intermédiaires (44). Chez les patients co-infectés VIH/VHC, l'utilisation du Fibroscan pour le suivi nécessite des investigations supplémentaires (45-46).

TRAITEMENT

L'objectif principal du traitement est de maintenir une réponse virologique soutenue (SVR) qui se définit comme une charge virale VHC indétectable six mois après l'arrêt du traitement. Cette SVR est durable chez les patients mono-infectés par le VHC (47) et on sait aussi que l'arrêt de la réplication virale entraîne une diminution des lésions hépatiques et même une possible régression de la fibrose (48). Il est donc impératif chez tous les patients porteurs du VHC qui présentent une fibrose à l'histologie, d'être évalué pour un traitement.

Qui doit bénéficier du traitement : les patients VIH co-infectés avec le VHC génotype 2 et 3 doivent bénéficier d'un traitement, quelque soit le stade de la fibrose et la charge virale. Par contre, chez les patients co-infectés par le VHC génotype 1 surtout et 4, si le degré de fibrose est mineure (F0, F1) et la charge virale élevée (> 800000 UI/ml), le traitement de l'hépatite C pourra être reporté. Il faut rappeler que les génotypes 2 et 3, la charge virale faible (< 800000 UI/ml), le jeune âge (< 40 ans), les transaminases élevées (> 3 fois la valeur normale) sont des paramètres favorables à l'obtention d'une SVR.

Quand débiter le traitement : chez les patients infectés par le VIH avec des lymphocytes CD4 bas (< 100), la priorité est donnée au traitement antirétroviral pour le VIH jusqu'à ce qu'on obtienne au moins 200 lymphocytes CD4/ μl . Chez les patients infectés par le VIH et qui sont naïfs pour tout TAR et qui ont des lymphocytes CD4 compris entre 100-350/ μl , le traitement antirétroviral pour le VIH doit être instauré avant le traitement pour le VHC.

En cas d'hépatite C aiguë, il faudrait attendre trois mois pour voir si on obtient une élimination spontanée du VHC (ARN VHC indétectable) avant d'instaurer un traitement. Cette notion est établie en cas de mono-infection mais demande à être confirmée en cas de co-infection VIH/VHC.

Le traitement standard consiste à associer de l'Interféron alpha pégylée (pegIFN) à la Ribavirine.

La dose du pegIFN est standard (180 µg/semaine pour PegIFN2a ou 1.5 µg/kg/semaine pour la pegIFN2b) alors que la dose de Ribavirine est sujette à discussion. Chez les patients mono-infectés par le VHC, la dose de Ribavirine est de 800 mg /j pour les génotypes 2 et 3 et est fonction du poids du patient pour les génotypes 1 et 4. Si le patient pèse moins de 75 kg, il aura une dose de 1000 mg/j et s'il pèse plus de 75 kg, la dose sera de 1200 mg/j. Par contre chez les patients co-infectés VIH/VHC, les études principales ont été faites avec une dose de 800mg/j de Ribavirine quel que soit le génotype (49-52). Certains auteurs ont essayé d'utiliser une dose de Ribavirine en tenant compte du poids pour les génotypes 1 et 4. Ils ont été plus souvent confrontés à une toxicité nécessitant une réduction de la dose de Ribavirine ou à l'adjonction d'Erythropoïétine (EPO) ou de facteurs de croissance (G-CSF) (53).

La durée est de 24 semaines pour les génotypes 2 et 3 et de 48 semaines pour les génotypes 1 et 4 chez les patients mono-infectés par le VHC. Chez les patients co-infectés VIH/VHC, elle est classiquement de 48 semaines quelque soit le génotype.

Les résultats sont moins bons chez les patients co-infectés comparativement aux patients mono-infectés. Globalement, pour les génotypes 1 et 4, la SVR est de 14 à 44% chez les co-infectés *versus* 45-55% chez les mono-infectés et pour les génotypes 2 et 3, la SVR est de 44 à 73 % chez les co-infectés *versus* 80 % chez les mono-infectés.

Un critère important d'évaluation du traitement est la réponse virologique précoce à douze semaines qui consiste à une réduction de la charge virale VHC de 2 log₁₀. Si un patient ne présente pas cette réponse virologique précoce, les chances d'obtenir une SVR sont négligeables (54). Plus récemment, Payan *et al.* ont montré que la mesure de l'ARN VHC à quatre semaines était un meilleur facteur prédictif de la SVR que ne l'est la diminution de la charge virale VHC à douze semaines. Les patients qui avaient à quatre semaines un ARN VHC indétectable maintenaient quasi tous une SVR (55). Dans la foulée, Crespo *et al.* montrent que les patients co-infectés VIH/ VHC, génotype 3 qui avaient un ARN VHC à 4 semaines indétectable maintenaient une SVR alors qu'il n'avait reçu que 24 semaines de traitement au total (56). Sur la base de tous ces nouveaux éléments, Soriano *et al.* proposent un nouvel algorithme de durée de traitement pour les patients co-infectés VIH/VHC basé sur la mesure d'ARN VHC à quatre semaines. Si l'ARN VHC est indétectable à quatre semaines, la durée de

traitement serait de vingt-quatre semaines pour les génotypes 2 et 3 et de quarante-huit semaines pour les génotypes 1 et 4. Si l'ARN VHC à quatre semaines reste détectable on refait une mesure à douze semaines. Si la diminution de l'ARN VHC est < 2 log₁₀, la durée serait de quarante-huit semaines pour les génotypes 2 et 3 et de septante-deux semaines pour les génotypes 1 et 4 (57). Cet algorithme demande encore à être validé.

Plusieurs problèmes restent en suspens. Que faire des patients co-infectés VIH/VHC qui échappent après une SVR, faut-il maintenir le PegIFN au long cours pour l'effet bénéfique sur la progression de la fibrose hépatique (50) ? Et que faire de tous les autres patients qui pour des raisons de contre-indication médicale ou psychiatrique n'ont pas accès aux traitements (*psychose et dépression sévère, décompensation hépatique ou cardiaque, insuffisance rénale sévère*). De nouvelles molécules doivent donc impérativement être développées.

En attendant, il faut rappeler que la gestion du traitement est difficile. Il faut gérer les effets secondaires du pegIFN et de la Ribavirine (syndrome grippal, anémie, thrombopénie, leucopénie, troubles psychiatriques, prurit, rash, irritabilité, anorexie), se méfier des interactions de la Ribavirine et de la Zidovudine qui aggravent l'anémie ou des interactions de la Ribavirine et de la Didanosine qui aggravent le risque de toxicité mitochondriale et l'acidose lactique (58-59). Ces médicaments doivent être remplacés si elles sont utilisées dans le traitement anti-rétroviral avant l'instauration du traitement contre le VHC.

SUIVI DES PATIENTS CO-INFECTÉS VIH/VHC

Le suivi des patients co-infectés VIH/VHC variera en fonction du stade de l'atteinte hépatique et du fait que les patients soient traités ou non. Le tableau I résume les principales étapes de ce suivi. Chez les patients traités, une attention particulière doit être portée sur la gestion des effets secondaires pour éviter les interruptions de traitement.

MESURES PRÉVENTIVES

Actuellement, on ne dispose pas de vaccin contre le VHC. Il est donc impératif de continuer à informer les patients sur les voies de transmission du VHC, sur l'utilisation du matériel d'injection par voie intraveineuse, sur les pratiques sexuelles sans risques, afin de diminuer l'incidence des hépatites C aiguës (60). Chez les patients co-infectés, l'arrêt de l'alcool et d'autres substances

Tableau I : Suivi de l'hépatite C chez patients co-infectés (tableau adapté de Koziel *et al.* dans NEJM - avril 2007)

PATIENTS	SUIVI
<p><i>Bilan initial</i></p> <p>Tous les patients</p> <p>Patients avec CD4<200, transaminases élevées</p> <p>Tester VHA et VHB</p> <p>Si anticorps VHA et AgHBs négatifs</p>	<p>Anticorps VHC</p> <p>ARN VHC si anticorps VHC(-)</p> <p>Anticorps VHA</p> <p>Vacciner contre le VHA et VHB</p>
<p><i>Patients sous traitement</i></p> <p><i>A l'initiation du traitement</i></p> <p><i>Tous les patients</i></p>	<p>Transaminases, Albumine, INR, Plaquettes, ARN VHC, génotype</p> <p>Evaluer le stade de fibrose</p>
<p><i>Au cours du traitement</i></p> <p>Tous les patients</p> <p>Patients avec un taux Hb ou Neutrophiles bas</p> <p>Patients avec dépression</p>	<p>Hémogramme / semaine pendant 4 semaines.</p> <p>Puis hémogramme, transaminases, Acide urique tous les mois.</p> <p>TSH tous les 3 mois.</p> <p>Réduire la dose (Ribavirine) ou donner EPO ou G-CSF</p> <p>Donner des antidépresseurs</p>
<p>Faire l'ARN VHC à 12 semaines et arrêter le traitement si l'ARN n'a pas diminué de 2 log10</p>	

hépatotoxiques est indispensable. Il faut également vacciner contre les autres hépatites A et B.

LA CO-INFECTION VIH ET VHB

Le VHB est un virus à ADN appartenant à la famille des Hépadnaviridae. Il comprend plu-

sieurs génotypes (A-H) avec une grande variation géographique. Les génotypes B et C sont plus fréquents en Asie et le génotype A qui est le plus sensible à l'Interféron prédomine en Europe. L'impact des différents génotypes dans l'histoire naturelle du VHB et la réponse aux traitements des patients co-infectés avec le VIH reste peu clair.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Le risque de co-infection par le VIH /VHB est fonction de l'âge auquel le patient est exposé à l'un ou l'autre virus. Aux USA et en Europe Occidentale, l'exposition à l'hépatite B est plus fréquente à l'adolescence et chez l'adulte jeune. En Asie et en Afrique, la transmission verticale et périnatale est élevée. Il faut savoir que chez l'adulte immunocompétent l'élimination spontanée du VHB est fréquente (> 90%) et l'infection chronique ne se développe que chez 20 % des patients adultes porteurs du VIH après exposition au VHB (61). Aux USA et en Europe Occidentale, la prévalence d'une infection chronique au VHB chez des patients infectés par le VIH est de l'ordre de 5 à 10 % tandis qu'en Afrique et en Asie, c'est de l'ordre de 20 à 30 %. (62-65). Dans une cohorte de 16248 patients infectés par le VIH, Kellerman *et al.* rapportent une infection aiguë à VHB dans une proportion de 12.2/1000 personnes années avec une incidence élevée chez les sujets de race noire, les UDIV et les alcooliques. De même, ils rapportent une infection chronique dans 7.6% des sujets non vaccinés avec également une prévalence élevée chez les homosexuels et les UDIV (66).

INFLUENCE DU VIH SUR VHB

Le VIH accélère l'histoire naturelle du VHB entraînant un risque élevé de décompensation hépatique, de cirrhose, d'hépatocarcinome et de décès surtout si les patients ont des lymphocytes CD4 bas (< 100/ μ l) et consomment en excès des boissons alcoolisées (67). On sait que les patients porteurs du VIH ont également une fréquence élevée d'infection chronique par le VHB et un ADN VHB élevé alors que leurs transaminases sont plutôt basses. L'immunodépression lié au VIH peut entraîner d'autre part une réactivation d'une hépatite B latente.

INFLUENCE DU VHB SUR VIH

L'influence du VHB sur le VIH reste incertaine. Cependant, il est clair que la présence d'une infection VHB chez des patients porteurs du VIH peut entraîner une plus grande toxicité des TAR (68).

MISE AU POINT DIAGNOSTIQUE

La mise au point diagnostique consiste à mesurer les transaminases, l'antigène HBs (AgHBs), les anticorps HBs (anti-HBs) et HBc (anti-HBc), l'antigène HBe (AgHBe), l'anticorps HBe (anti-HBe) et l'ADN viral (quantification de l'ADN VHB). Un

problème rencontré est celui des patients VIH avec des anti-HBc isolément positifs. On sait qu'une partie de ces patients (10 à 45%) ont un taux détectable d'ADN VHB et sont donc porteurs de ce qu'on a appelé une infection par le VHB occulte (69-73). Pour cette raison, les patients infectés par le VIH doivent bénéficier lors du *screening* de la mesure de l'anti-HBc, et si le résultat est isolément positif une mesure de l'ADN VHB doit être réalisée surtout lorsque ces patients présentent en plus des transaminases élevées.

Vu le faible risque de toxicité des antiviraux disponibles pour le traitement du VHB, la réalisation d'une biopsie hépatique pour évaluer le degré de fibrose n'est pas toujours essentielle, bien qu'elle puisse apporter des informations pronostiques.

La biopsie pourrait être réservée aux patients co-infectés VIH / VHB qui n'auraient pas d'indication de traitement pour le VIH et chez qui les transaminases sont dans les limites de la normales, l'ADN VHB faible (< 10000 copies/ml). La validation des techniques non invasives (FT, AT, FibroScan) pour l'évaluation de la fibrose et nécrose hépatique vont réduire la place de la biopsie hépatique. Celle-ci ne sera alors plus que réservée aux cas où il existe une discordance.

TRAITEMENT

L'objectif du traitement du VHB chez le patient co-infecté VIH est d'obtenir une suppression de la réplication virale (ADN viral et AgHBe indétectables dans le sérum) et une amélioration des lésions hépatiques. Il faut se rappeler que le contrôle immunitaire qui consiste à perdre l'AgHBe et AgHBs ou la séroconversion vers l'anti-HBe ou Anti-HBs est rare chez les patients infectés par le VIH, par conséquent un traitement au long cours est la règle.

Classiquement on distingue deux situations : soit le patient ne nécessite pas de TAR pour son infection VIH, soit le TAR est indiqué.

Dans la première situation, le traitement de l'hépatite B se fait comme chez les patients VIH négatif et fait intervenir que des molécules n'ayant pas d'activité sur le VIH (voir tableau II). Quelques remarques doivent cependant être formulées : récemment trois cas de réduction de charge virale VIH avec apparition d'une résistance ont été décrits lors du traitement par l'Éntécavir du VHB chez un patient co-infecté, ce qui doit faire réfléchir à son utilisation chez le patient porteur du VIH ne nécessitant pas de TAR (74). La

Telbivudine qui est très efficace chez les patients mono-infectés par le VHB (61% de suppression virale) peut induire une résistance croisée avec la Lamivudine et ne devrait pas être utilisée chez des patients ayant reçu ou recevront un TAR comprenant la Lamivudine (75).

Dans la deuxième situation où le TAR est requis pour le VIH, celui-ci doit comporter au moins deux molécules actives contre le VHB. La DHHS recommande l'utilisation du Ténofovir associé soit à l' Emtricitabine ou à la Lamivudine même si

on sait que la *Food and Drug Administration* (FDA) ne reconnaît pas le Ténofovir comme traitement du VHB. Il faut signaler que le Ténofovir reste la molécule la plus efficace sur le VHB même quand celui-ci est résistant à la Lamivudine (76). Il faut rappeler que lors de toute modification du TAR, il est important de continuer d'administrer des médicaments ayant une activité anti-VHB car il y a un risque de réactivation du VHB ce qui, en pratique, est difficile à distinguer d'une hépato-toxicité due aux TAR. Toutes ces options thérapeutiques sont résumées dans le tableau III.

Tableau II : Principales molécules utilisées dans le traitement du VHB (tableau adapté de Koziel et al dans NEJM - avril 2007)

Molécules	Efficacité antivirale		
	VHB sauvage	VHB résistant YMDD	VIH
Lamivudine	100 mg	Pas efficace	300 mg/j
Adéfovir	10 mg	10 mg	Pas efficace
Entécavir	0,5 mg	1 mg	Pas efficace
Telbivudine	600 mg	Pas efficace	Pas efficace
Ténofovir	300 mg	300 mg	300 mg
Ténofovir et Emtricitabine	300 mg / 200 MG	300 mg / 200 mg	300 mg / 200 mg

Tableau III : Options thérapeutiques en cas de co-infection VIH/VHB (adapté de Soriano et al. - AIDS 2005)

Indication pour traitement antiviral	Sérologie HBe	Traitement	A éviter
VHB seul (souche sauvage)	AgHBe +	PegIFN, ADV, TFV, (ETV)	LAM, FTC, TDF
	AgHBe -	ADV, (ETV)	LAM, FTC, TDF
VIH et VHB		TAR avec TDF, LAM ou FTC	
VIH seul et pas VHB		TAR avec au moins LAM ou FTC, ou TDF	

On pourrait proposer enfin un algorithme de traitement de l'hépatite B en cas de co-infection avec le VIH comme résumé dans la figure 1 (77).

SUIVIS DES PATIENTS CO-INFECTÉS VIH/VHB

Le suivi sera également variable en fonction de l'état hépatique du patient et selon qu'il est ou non sous TAR. Le tableau IV résume l'essentiel de ce suivi.

MESURES PRÉVENTIVES

Chez des patients porteurs du VIH non immunisé pour le VHB, la vaccination est la règle. La discussion réside dans la réponse vaccinale. On

sait que chez ces patients, le titre d'anticorps après vaccination est faible et persiste moins longtemps que chez les patients VIH négatif. L'importance de la réponse vaccinale est fonction des lymphocytes CD4 (faible si CD4 bas) et de la charge virale VIH (faible si charge virale élevée) (78-80). Récemment des auteurs ont proposé d'augmenter le nombre de dose du vaccin pour améliorer cette réponse vaccinale (81). Il faut également profiter de la vaccination VHB pour assurer celle du VHA chez des patients non immunisés (vaccination combinée). Il reste impératif de continuer à informer les patients sur les voies de transmission du VHB, sur les pratiques sexuelles sans risques pour diminuer l'incidence des infections par le VHB. Chez les patients co-infectés, l'arrêt de l'alcool et d'autres substances hépato-toxiques est indispensable.

Figure 1 : algorithme de traitement de l' hépatite B en cas de co-infection VIH / VHB(adapté de Soriano et al dans AIDS 2005)

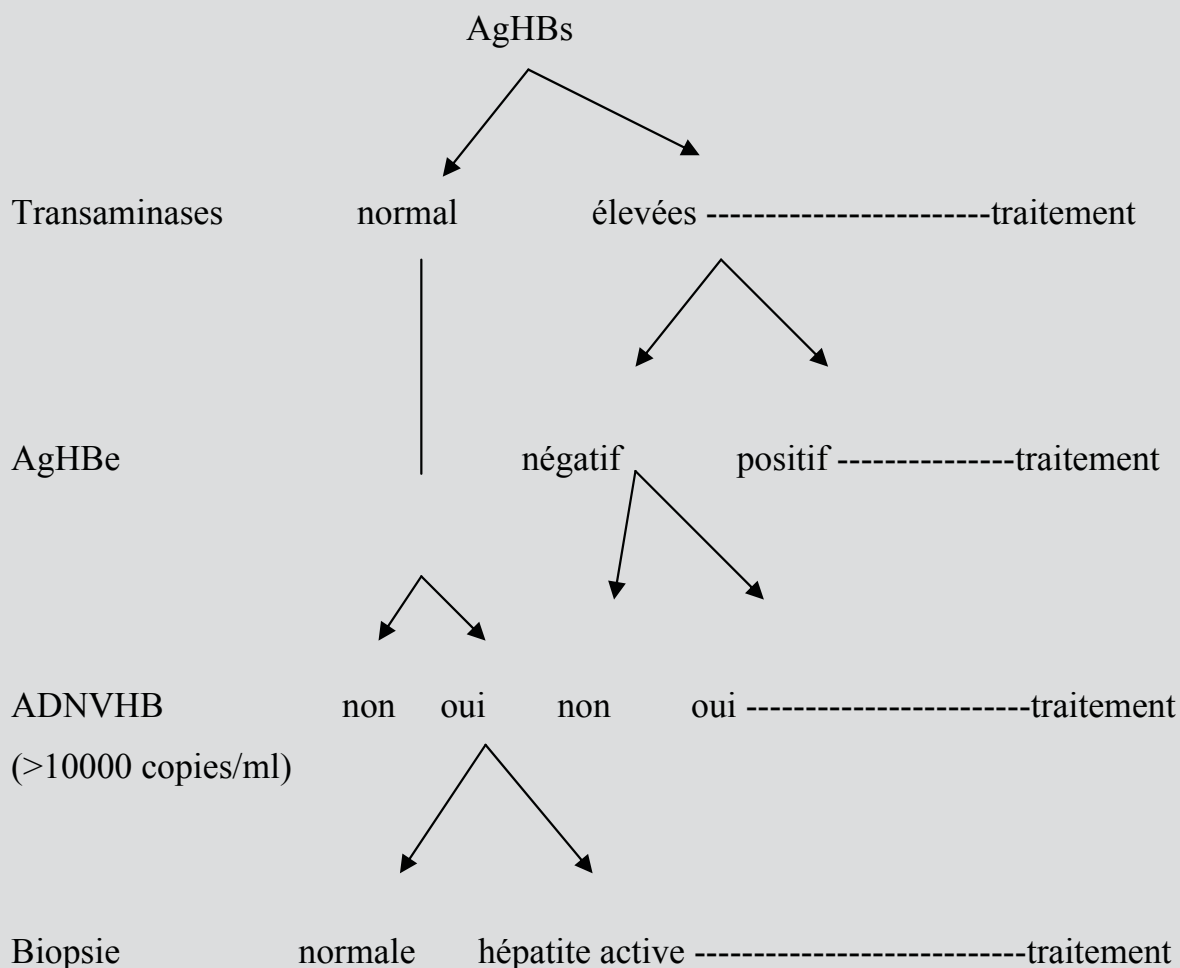


Tableau IV : suivi des patients co-infectés VIH/VHB (tableau adapté de Koziel et al dans NEJM - avril 2007)

PATIENTS	SUIVI
<p><i>Patients sous traitement VHB</i></p> <p><i>A l'initiation</i></p> <p><i>Pour tous les patients</i></p>	<p>Transaminases, Albumine, INR,</p> <p>ADN VHB, Ag HBe, Anti-HBe</p>
<p><i>En cours de traitement</i></p> <p><i>Pour tous les patients</i></p>	<p>Transaminases, Albumine, Plaquettes</p> <p>INR, ADN VHB tous les 3 mois</p> <p>Discuter biopsie hépatique</p>
<p><i>Pour les patients avec \uparrow de l'ADN et/ou des transaminases</i></p>	<p>Vérifier la compliance et la résistance</p>
<p><i>Pour les patients traités pour cirrhose</i></p>	<p>Imagerie hépatique, αfoetoprotéine tous les 6 mois pour rechercher HCC</p>

CONCLUSIONS

Avec l'amélioration de l'espérance de vie des patients porteurs du VIH, l'atteinte hépatique chronique par le VHC ou le VHB est devenue une des préoccupations majeures des équipes de soins car elle est responsable d'une part importante de la morbidité et mortalité de ces patients. Des progrès diagnostiques ont été accomplis avec le développement et l'amélioration de méthodes non invasives (FT, AT, FibroScan) pour essayer de remplacer la biopsie hépatique. Leurs performances ont été bien démontrées mais la place qu'elles vont occuper dans le suivi des patients co-infectés VIH/VHC ou VHB doit encore être précisée. Des progrès thérapeutiques ont été également accomplis notamment dans le traitement de l'infection VHC où l'association PegIFN –Ribavirine donne de bons résultats mais hélas encore insuffisants. Des études doivent être poursuivies pour préciser la dose et la durée du traitement à base de

PegIFN- Ribavirine chez les patients co-infectés VHC/VIH (en fonction du génotype et du poids du malades), la valeur de l'ARN VHC à quatre semaines doit être confortée et de nouvelles molécules mieux tolérées et plus efficaces doivent être développées.

Enfin, les efforts de prévention des risques de transmission doivent se poursuivre.



RÉFÉRENCES

1. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N *et al.*: Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med.* 2006;**166**:1632-1641.
2. Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P *et al.*: Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol.* 2005; **42**:799-805.
3. Benhamou Y: Antiretroviral therapy and HIV/hepatitis B virus coinfection. *Clin Infect Dis.* 2004; **38** (Suppl. 2): S98-S103.

4. Pol S, Lebray P, Vallet-Pichard A: HIV infection and hepatic enzyme abnormalities: intricacies of the pathogenic mechanisms. *Clin Infect Dis*. 2004; **38** (Suppl. 2): S65-S72.
5. Powderly WG: Antiretroviral therapy in patients with hepatitis and HIV: weighing risks and benefits. *Clin Infect Dis*. 2004; **38** (Suppl. 2): S109-S113.
6. Sulkowski MS: Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis*. 2004;**38** (Suppl.2): S90-S97.
7. Timm J, Neukamm M, Kuntzen T, Kim AY, Chung RT, Brander C, Lauer GM *et al.*: Characterization of full-length hepatitis C virus genotype 4 sequences. *J of Viral Hep*. 2007 ; **14** :330-337.
8. Gotz HM, van Doornum G, Niesters HG, den Hollander JG, Thio HB, de Zwart O: A cluster of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men -- results from contact tracing and public health implications. *AIDS*. 2005; **19**: 969-974.
9. Alter MJ: Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol*. 2006; **44**: S6-S9.
10. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ: The prevalence of hepatitis C virus Infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med*. 2006 ; **144** :705-14.
11. WHO: Hepatitis C-global prevalence (update).*Wkly Epidemiol Rec*. 1999; **74**: 425.
12. Merchante N, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Serrano M *et al.*: Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS*. 2006; **20**:49-57.
13. Pineda JA, Macias J: Progression of liver fibrosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus undergoing antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2005; **55**:417-419.
14. Graham CS, Baden LR, Yu E *et al.*: Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2001; **33**:562-569.
15. Martin JC, Castilla J, Lopez M, Arranz R, Lahoz-Gonzalez J, Soriano V: Impact of chronic hepatitis C on HIV-1 disease progression. *HIV Clin Trials*. 2004; **5** :125-131.
16. Miller MF , Haley C, Koziel MJ, Rowley CF: Impact of hepatitis c virus on immune restoration in HIV-infected patients who start highly active antiretroviral therapy : A meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2005; **41** :713-20.
17. Braitstein P, Zala C, Yip B, Brinkhof MW , Moore D, Hogg RS, Montaner JS : Immunologic response to antiretroviral therapy in hepatitis C virus-infected adults in a population-based HIV/AIDS treatment program. *J. Infect Dis*. 2006 ;**193** :259-68.
18. Weis N, Lindhardt BO, Kronborg G, Hansen AB, Laursen AL,Christensen PB *et al.*: Impact of hepatitis C virus coinfection response to highly active antiretroviral therapy and outcome in HIV-infected individuals : a nationwide cohort study. *Clin Infect Dis*. 2006 ; **42** :1481-7.
19. Anderson KB, Guest JL, Rimland D: Hepatitis C virus coinfection increases mortality in HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era : data from the HIV Atlanta VA Cohort Study . *Clin Infect Dis*. 2004 ; **39** :1507-13.
20. Morsica G, Bagaglio S, Ghezzi S, Lodrini C, Vicenzi E, Santagostino E *et al.*: Hepatitis C virus co-infection in a cohort of HIV positive long - term non progressors :possible protective effect of infecting HCV genotype on HIV disease progression. *J Clin Virol*. (2007) in Press.
21. Antonucci G, Girardi E, Cozzi-Lepri A *et al.* : Role of Hepatitis C virus viremia and HCV genotype in the immune recovery from highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naive HIV-infected individuals. *Clin Infect Dis*. 2005 ; **40** :101-9.
22. Al-Harathi L, Voris J, Du W, Wright D *et al.*: Evaluating the impact of hepatitis C virus on highly active antiretroviral therapy-mediated immune responses in HCV/Hiv-coinfected women : role of HCV on expression of primed/memory cells. *J Infect Dis*. 2006 ; **193** :1202-10.
23. Nunez M: Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *J Hepatol*. 2006; **44** (Suppl. 1): S132-S139.
24. Braitstein P, Justice A, Bangsberg DR *et al.* : Hepatitis C coinfection is independently associated with decreased adherence to antiretroviral therapy in a population-based HIV cohort. *AIDS*. 2006; **20**:323-331.
25. Hooshyar D, Napravnik S, Miller WC, Eron JJ Jr.: Effect of hepatitis C coinfection on discontinuation and modification of initial HAART in primary HIV care. *AIDS*. 2006; **20**:575-583.
26. Aranzabal L, Casado JL, Moya J *et al.*: Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy-associated hepatotoxicity in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis*. 2005; **40**:588-593.
27. Cherner M, Letendre S, Heaton RK *et al.*: Hepatitis C augments cognitive deficits associated with HIV infection and methamphetamine. *Neurology*. 2005; **64**:1343-1347.
28. Libman H, Saitz R, Nunes D *et al.*: Hepatitis C infection is associated with depressive symptoms in HIV-infected adults with alcohol problems. *Am J Gastroenterol*. 2006; **101**:1804-1810.
29. Fleming CA, Christiansen D, Nunes D *et al.*: Health-related quality of life of patients with HIV disease: impact of hepatitis C coinfection. *Clin Infect Dis*. 2004; **38**:572-578.
30. Butt AA, Fultz SL, Kwok CK, Kelley D, Skanderson M, Justice AC: Risk of diabetes in HIV infected veterans pre- and post-HAART and the role of HCV coinfection. *Hepatology*. 2004; **40**:115-119.
31. Ghany MG, Kleiner DE, Alter H *et al.*: Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2003; **124**:97-104.
32. Pawlotsky JM: Virology of hepatitis B and C viruses and antiviral targets. *J Hepatol*. 2006; **44** (Suppl. 1):S10-S13.
33. Goedert JJ, Hatzakis A, Sherman KE, Eyster ME::Lack of association of hepatitis C virus load and genotype with risk of end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus coinfection. *J Infect Dis*. 2001; **184**:1202-1205.
34. Sanchez-Conde M, Berenguer J, Miralles P *et al.* : Liver biopsy findings for HIV-infected patients with chronic hepatitis C and persistently normal levels of alanine aminotransferase. *Clin Infect Dis*. 2006; **43**:640-644.
35. Gebo KA, Herlong HF, Torbenson MS, Jenckes MW, Chander G, Ghanem KG *et al.* : Role of liver biopsy in management of chronic hepatitis C: A systematic review. *Hepatology*. 2002; **36**:S161-S172.
36. Poynard Th, Imbert-Bismuth, Munteanu M *et al.*: Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis(FibroTest, HCV FibroSure,) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Compart Hepatol*. 2004 ;**3** :1-12.
37. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Laurence Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T, MULTIVIRC Group: Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet*. 2001; **357**:1069-1075.
38. Poynard T, Imbert-Bismut F, Ratziu V, Chevret S, Jardel C, Moussalli J: Biochemical markers of liver fibrosis in patients infected by Hepatitis C Virus: Longitudinal validation in a randomized trial. *J Viral Hepatitis*. 2002; **9**: 128-133.
39. Poynard T, Imbert-bismut F *et al.*: Fibrotest-Fibrosure : towards a universal biomarker of liver fibrosis ? *Expert Rev Mol Diagn*. 2005 ; **5** :15-21.
40. Ngo Y, Munteanu M, Messous D *et al.* : A prospective analysis of the prognostic value of biomarkers (Fibro Test) in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem*. 2006; **52**:1887-96.
41. Myers RP, Benhamou Y, Imbert-bismuth F *et al.*: Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS*. 2003 ; **17** :721-5.
42. Halfon P, Bourliere M, Penaranda G, Cacoub P: Noninvasive methods for predicting liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C :alternatives to liver biopsy. *Presse Med*. 2007; **36**:457-66.
43. Castera L, Vergniol J, Foucher J *et al.*: Prospective comparison of transient Elastography, Fibrotest, APRI, and Liver Biopsy for the Assessment of Fibrosis in chronic Hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005 ; **128** :343-350.
44. Vergara S, Marcias J, Rivero A *et al.*: Failure of Transient Elastometry (Fibroscan) to Differentiate Mild from Significant Liver Fibrosis in HIV/HCV-co-infected Patients 14th conference on retrovirus and opportunistic infections 2007. Abstract 210.

45. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L *et al.*: Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan) : a prospective study. *Gut*. 2006; **55**: 403-8.
46. DE Ledingham V, Douvin C, Kettaneh A, Ziol M *et al.*: Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 ; **41** :175-9.
47. Lau DT, Kleiner DE, Ghany MG, Park Y, Schmid P, Hoofnagle JH: 10-Year follow-up after interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1998; **28**:1121-1127.
48. Poynard T, McHutchison J, Manns M *et al.* : Impact of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002; **122**:1303-1313.
49. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S *et al.* : Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; **292**:2839-2848.
50. Chung RT, Andersen J, Volberding P *et al.*: Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med*. 2004; **351**:451-459.
51. Laguno M, Murillas J, Blanco JL *et al.*: Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS*. 2004; **18**:F27-F36.
52. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK *et al.*: Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2004; **351**:438-450.
53. Moreno A, Barcena R, Garcia-Garzon S *et al.*: HCV clearance and treatment outcome in genotype 1 HCV-monoinfected, HIV-coinfected and liver transplanted patients on peg-IFN-alpha-2b/ribavirin. *J Hepatol*. 2005; **43**:783-790 .
54. Laguno M, Larousse M, Murillas J *et al.*: Predictive value of early virologic response in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients treated with an interferon based regimen plus ribavirin. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 ; **44** :174-8.
55. Payan C, Pivert A, Morand P, Carrat F *et al.*: Rapid and early virological response to chronic hepatitis C treatment with IFN alpha -2b or peg-intron alpha-2b plus ribavirin in HIV/HCV co-infected patients. *Gut*. 2007 ; in press.
56. Crespo M, Esteban JI, Ribera E, Falco V *et al.*: Utility of week -4 viral response to tailor treatment duration in hepatitis C genotype 3/ HIV co-infected patients. *AIDS*. 2007 ; **21** :477-81.
57. Nunez M, Soriano V *et al.*: Baseline hepatitis C Virus RNA and response at week 4 are the best predictors of relapse after treatment with pegylated interferon plus ribavirin in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 : in press.
58. Fuster D, Planas R, Gonzalez J *et al.*: Results of a study of prolonging treatment with pegylated interferon-alpha2a plus ribavirin in HIV/HCV-coinfected patients with no early virological response. *Antivir Ther*. 2006; **11**:473-482.
59. Alvarez D, Dieterich DT, Brau N, Moorehead L, Ball L, Sulkowski MS: Zidovudine use but not weight-based ribavirin dosing impacts anaemia during HCV treatment in HIV-infected persons. *J Viral Hepat*. 2006; **13**:683-689.
60. Gotz HM, van Doornum G, Niesters HG, den Hollander JG, Thio HB, de Zwart O: A cluster of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men -- results from contact tracing and public health implications. *AIDS*. 2005; **19**:969-9.
61. Hadler SC, Judson FN, O'Malley PM *et al.*: Outcome of hepatitis B virus infection in homosexual men and its relation to prior human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 1991; **163**:454-459.
62. Goedert JJ, Brown DL, Hoots K, Sherman KE: Human immunodeficiency and hepatitis virus infections and their associated conditions and treatments among people with haemophilia. *Haemophilia*. 2004; **10** (Suppl. 4): 205-210.
63. Solomon L, Flynn C, Muck K, Vertefeuille J: Prevalence of HIV, syphilis, hepatitis B, and hepatitis C among entrants to Maryland correctional facilities. *J Urban Health*. 2004; **81**:25-37.
64. Thio CL: Hepatitis B in the human immunodeficiency virus-infected patient: epidemiology, natural history, and treatment. *Semin Liver Dis*. 2003; **23**:125-136.
65. Uneke CJ, Ogbu O, Inyama PU, Anyanwu GI, Njoku MO, Idoko JH : Prevalence of hepatitis-B surface antigen among blood donors and human immunodeficiency virus-infected patients in Jos, Nigeria. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005; **100**:13-16.
66. Kellerman SE, Hanson DL, Mcnaghten AD, Fleming PL: Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis*. 2003 ; **188** :571-7.
67. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr *et al.* : HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet*. 2002; **360**:1921-1926.
68. Koziel MJ, Peters MG: Viral hepatitis in HIV infections. *N Engl J Med*. 2007 ; **356** :1445-54.
69. Hofer M, Joller-Jemelka HI, Grob PJ, Luthy R, Opravil M: Frequent chronic hepatitis B virus infection in HIV-infected patients positive for antibody to hepatitis B core antigen only. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998; **17**:6-13.
70. Piroth L, Binquet C, Vergne M *et al.* : The evolution of hepatitis B virus serological patterns and the clinical relevance of isolated antibodies to hepatitis B core antigen in HIV infected patients. *J Hepatol*. 2002; **36**:681-686.
71. Pogany K, Zaaier HL, Prins JM, Wit FW, Lange JM, Beld MG: Occult hepatitis B virus infection before and 1 year after start of HAART in HIV type 1-positive patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2005; **21**:922-926.
72. Santos EA, Yoshida CF, Rolla VC, et al. Frequent occult hepatitis B virus infection in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003; **22**:92-98.
73. Shire NJ, Rouster SD, Rajicic N, Sherman KE: Occult hepatitis B in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004; **36**:869-875.
74. Important information regarding BARACLUDGE® (entecavir) in patients co-infected with HIV and HBV. (Accessed March 16, 2007 at www.fda.gov/medwatch/safety/2007/baraclude.)
75. Lai CL, Leung N, Teo EK *et al.* : A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2005; **129**:528-536.
76. Schmutz G, Nelson M, Lutz T, Sheldon J, Bruno R *et al.* : Combination of tenofovir and lamivudine versus tenofovir after lamivudine failure for therapy of hepatitis B in HIV-coinfection. *AIDS*. 2006 ; **20** :1951-4.
77. V Soriano, M Puoti and M Bonacini *et al.*: Care of patients with chronic hepatitis B and HIV coinfection: recommendations from an international HBV/HIV Panel. *AIDS*. 2005; **19** : 221-240.
78. Rimland D, Guest JL: Response to hepatitis A vaccine in HIV patients in the HAART era. *AIDS*. 2005; **19**:1702-1704.
79. Cornejo-Juarez P, Volkow-Fernandez P, Escobedo-Lopez K, Vilar-Compte D, Ruiz-Palacios G, Soto-Ramirez LE: Randomized controlled trial of hepatitis B virus vaccine in HIV-1-infected patients comparing two different doses. *AIDS Res Ther*. 2006; **3**:9-9.
80. Pasricha N, Datta U, Chawla Y *et al.* : Immune responses in patients with HIV infection after vaccination with recombinant hepatitis B virus vaccine. *BMC Infect Dis*. 2006; **6**:65-65.
81. Launay O, Grabar S, Desaint C *et al.*: Randomized Trial Comparing a 3-Dose Regimen to a Standard 2- Dose Regimen of Hepatitis A Vaccine in HIV-infected Adult Patients with CD4+ T Cells between 200 and 500 per mm³ (HEPAVAC Study). 14th conference on retroviruses and opportunistic infections. 2007 ; Abstract 885.