

- durée de l'infection au VIH – 6 ans;
- proportion de femmes ayant eu des symptômes du sida par le passé – 14 %;
- proportion de femmes en multithérapie – 63 %;
- proportion de femmes en multithérapie ayant une charge virale sous la barre des 50 copies – 62 %;
- compte des CD4+ – 437 cellules.

Aucune des femmes n'était enceinte durant l'étude et aucune d'entre elles ne suivait d'hormonothérapie substitutive. De plus, aucune femme n'avait fait l'objet d'un diagnostic de trouble hormonal.

Les techniciens ont prélevé des échantillons de sang entre le deuxième et le quatrième jours du cycle menstruel des participantes. Les échantillons ont été analysés pour déterminer leur teneur en plusieurs hormones et substances associées à la fertilité et la santé des ovaires.

De plus, une échographie ovarienne a été effectuée par un gynécologue pendant l'étude.

### Résultats

L'équipe a trouvé que les taux d'hormones suivants se situaient dans la fourchette attendue :

- testostérone;
- TSH (thyroïdostimuline);
- estrogène;
- prolactine.

Cependant, lorsque les chercheurs se sont concentrés sur les analyses de laboratoire ou les mesures échographiques indicatrices de la santé des ovaires, ils ont trouvé que 85 % des participantes avaient des résultats anormaux par rapport aux substances suivantes :

- FSH (hormone folliculostimulante);
- inhibine B;
- AMH (hormone antimüllérienne);
- AFC (compte des follicules antraux).

L'équipe a observé les tendances suivantes :

- En général, plus la femme était âgée, plus le risque que ses ovaires fonctionnaient mal était grand. Cette tendance semblait s'accroître chez les femmes inscrites à cette étude;
- Les femmes en multithérapie n'avaient pas de taux d'inhibine B ou d'AMH anormal;
- Il n'y avait aucun lien entre le compte des CD4+ et la charge virale et la santé des ovaires.

Ces résultats ont permis aux chercheurs français de constater un taux élevé de dysfonction ovarienne chez ces femmes. Les perturbations des taux hormonaux et les autres changements observés étaient sévères et se sont produits relativement précocement—rappelons que la moyenne d'âge dans cette étude était de 35 ans. Si ces changements se maintiennent, ces femmes risquent de connaître une ménopause prématurée.

À la lumière de ces résultats, les médecins français ont noté que les femmes séropositives qui souhaitent avoir des enfants devraient le faire tôt dans la vie plutôt que d'attendre.

Espérons que cette étude française incitera d'autres chercheurs à réaliser des analyses semblables de la santé ovarienne des femmes séropositives.

### RÉFÉRENCES :

1. Lohse N, Hansen AB, Gerstoft J, et al. Improved survival in HIV-infected persons: consequences and perspectives. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007 Sep;60(3):461-3.
2. Partisani M, Ohl J, Demangeat C, et al. Premature ovarian deficiency in HIV-infected women. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 3-6 February 2008, Boston, MA. Abstract 669.

## III CO-INFECTIONS

### A. Le virus de l'hépatite C—quelques renseignements de base

Le virus de l'hépatite C (VHC) se transmet lors des expositions à du sang contaminé. Puisque les comportements suivants peuvent exposer une personne à du sang contaminé, ils peuvent faciliter la transmission du VHC :

- le partage d'aiguilles non stérilisées ou d'autre matériel pour s'injecter de la drogue;
- le partage d'aiguilles de tatouage non stérilisées;
- le partage de pailles pour inhaler de la drogue;
- le partage de rasoirs, de brosses à dents ou de coupe-ongles.

En général, il semble que le VHC ne se transmette pas fréquemment durant les rapports sexuels entre les hommes et les femmes séronégatifs pour le VIH. Toutefois, certains hommes séropositifs courent un risque élevé de contracter l'infection au VHC—spécifiquement les hommes qui

participent aux activités à risque mentionnées ci-dessus ou ci-dessous :

- les rapports sexuels anaux non protégés;
- le partage de jouets sexuels non stérilisés;
- le *fisting* et d'autres pratiques agressives;
- les lavements rectaux.

Le risque de transmission du VHC entre une femme séronégative (VIH) et son enfant est d'environ 5 %. Toutefois, chez les mères co-infectées par le VHC et le VIH, le risque augmente et pourrait doubler.

### Estimer la prévalence de l'infection

Au Canada, les chercheurs estiment qu'environ 1 % de la population est porteuse du VHC. Selon une autre estimation, environ 20 % des personnes séropositives pour le VIH seraient co-infectées par le VHC.

### Exposition et infection

La majorité des personnes exposées au VHC ne parviendront pas à éliminer spontanément l'infection. Les chercheurs estiment qu'entre 60 % et 85 % des personnes séronégatives (VIH) exposées au VHC passeront au stade chronique de l'hépatite C. En ce qui concerne les personnes vivant avec le VIH, les chercheurs estiment qu'environ 90 % d'entre elles passeront au stade chronique de la co-infection.

### Symptômes

Une fois qu'il a envahi le corps, le VHC s'attaque au foie. En moyenne, les symptômes mettent sept semaines à se déclarer. Les symptômes de l'infection par le VHC peuvent comprendre les suivants :

- perte de l'appétit;
- nausées;
- vomissements;
- altération du sens du goût ou de l'odorat;
- fatigue inattendue;
- maux de tête;
- manque d'énergie;
- douleurs musculaires;
- douleurs osseuses et articulaires;
- sensibilité accrue à la lumière.

### D'autres changements

Le foie peut devenir enflé et sensible au toucher à cause du VHC, de même que la rate. Dans certains cas, une jaunisse se produit au fur et à mesure que le taux d'un produit de déchet appelé bilirubine augmente dans le corps, de sorte que la peau et le blanc des yeux deviennent jaunes.

Cependant, chez certaines personnes, l'infection au VHC ne provoque pas de symptômes.

### Tests de laboratoire

Les taux des enzymes du foie—AST et ALT—se mettent habituellement à augmenter durant la phase initiale de l'infection au VHC. La charge virale en VHC devient détectable aussi durant cette période.

### Différents types de VHC

Il existe au moins six variétés principales du VHC; il s'agit des génotypes 1, 2, 3, 4, 5 et 6. Ces génotypes peuvent à leur tour être séparés en sous-types appelés 1a, 2b et ainsi de suite. Les génotypes 2 et 3 répondent bien au traitement, mais les génotypes 1 et 4 y répondent moins bien généralement. On a trop peu d'expérience des génotypes 5 et 6 pour préciser comment ils répondraient au traitement. Le génotype 3 est associé à un risque accru de lésions hépatiques (fibrose) et de stéatose hépatique (accumulation de graisses dans le foie).

### Stade précoce de l'infection

Le virus de l'hépatite C envahit le foie mais il ne semble pas causer directement des dégâts dans cet organe. Cependant, dès que le système immunitaire détecte la présence de cellules hépatiques infectées par le VHC, il lance une attaque dans un effort pour débarrasser le corps de l'infection. À cause de cette attaque, le foie devient enflammé et se met à gonfler. Parfois, le système immunitaire réussit à débarrasser le foie des cellules infectées par le VHC ainsi que le VHC lui-même. Toutefois, dans la majorité des cas, il n'y parvient pas et l'infection devient chronique.

### Infection chronique—changements dans le foie

Puisque, durant l'infection chronique, le système immunitaire tente d'empêcher le VHC de s'étendre dans le foie, il endommage et détruit à la fois des cellules infectées par le VHC et des cellules hépatiques non infectées.

Le foie tente de réparer et de réduire les dommages causés par l'inflammation persistante et les attaques lancées par le système immunitaire. Cependant, le foie est malheureusement incapable de se réparer car les tissus endommagés sont remplacés par des tissus cicatriciels contenant du collagène. Ce processus de remplacement tissulaire s'appelle la fibrose. Graduellement, la fibrose s'étend à d'autres tissus du foie.

Il existe plusieurs façons de classer l'ampleur des lésions hépatiques. Les différents systèmes de classement ont des noms différents et les façons d'évaluer les lésions hépatiques varient. Toutefois, de façon générale, ces systèmes de classement ont ceci en commun : plus le score est élevé, plus il y a de lésions hépatiques.

Dans les cas sévères de fibrose, appelés cirrhose, l'approvisionnement du foie en sang est perturbé et les cellules hépatiques ont accès à moins de sang neuf riche en oxygène. Les cellules du foie deviennent donc moins efficaces et se mettent à mal fonctionner. À mesure que l'approvisionnement en sang diminue, la pression à l'intérieur des vaisseaux sanguins du foie augmente afin de compenser le manque de sang. Les cellules hépatiques libèrent également des composés afin d'avertir le cœur qu'elles ne reçoivent pas suffisamment d'oxygène. Le cœur se met donc à pomper plus fort dans un effort pour livrer du sang oxygéné au foie.

À cause de la dysfonction hépatique, les taux d'estrogène dans le sang se mettent à augmenter.

Pendant que le corps s'affaire à livrer davantage de sang oxygéné au foie, d'autres organes risquent de souffrir. Par exemple, les reins reçoivent moins de sang que d'habitude en présence d'une infection chronique au VHC. Les reins se mettent donc à mal fonctionner, de sorte qu'il y a une accumulation d'eau et de sel dans le corps. La cirrhose peut provoquer les symptômes suivants :

- accumulation de liquides dans l'abdomen (ascites);
- rate enflée;
- ongles blancs;
- augmentation du volume des seins chez l'homme;
- perte d'énergie;
- perte de poids non intentionnelle;
- fonte musculaire;
- risque accru de diabète de type 2.

### **Cirrhose et changements dans les tests de laboratoire**

Lorsque les lésions hépatiques causées par la cirrhose s'aggravent et persistent, les événements suivants peuvent se produire :

- taux d'enzymes hépatiques supérieurs à la normale—AST, ALT, ALP, GGT;
- taux de bilirubine augmenté;

- réduction du taux de la protéine albumine dans le sang;
- coagulation sanguine plus lente;
- taux de globules rouges, de globules blancs et/ou de plaquettes (utilisées pour aider le sang à coaguler) inférieurs à la normale.

La cirrhose augmente également le risque de cancer du foie.

### **Rétablissement**

On peut empêcher grandement l'extension des lésions hépatiques causées par le VHC en réduisant sa consommation d'alcool ou, mieux encore, en arrêtant complètement de boire. Toute personne atteinte du VHC doit être suivie par un spécialiste de l'infection au VHC (soit un hépatologue soit un spécialiste des maladies infectieuses) pour que l'état de santé de son foie puisse être évalué et qu'une discussion au sujet d'un traitement éventuel puisse être entamée. Dans les pays à revenu élevé comme le Canada, le traitement standard du VHC repose sur la combinaison d'une forme d'interféron à action prolongée (interféron pégylé) et d'un médicament antiviral appelé ribavirine.

### **Évaluation du foie**

Le suivi de la progression de la fibrose est un aspect important des soins prodigués aux personnes porteuses du VHC. Jusqu'à récemment, la principale façon d'évaluer la fibrose hépatique consistait à effectuer une biopsie du foie (un petit morceau de tissu est prélevé sur le foie puis analysé sous le microscope). Pourtant, la biopsie du foie a des inconvénients, donc on travaille actuellement au développement d'autres méthodes moins invasives d'évaluer la santé du foie. Ces autres méthodes tombent dans deux catégories :

- *scans* ou imagerie, y compris l'échographie, la tomographie par ordinateur et l'imagerie par résonance magnétique (IRM);
- combinaison de tests sanguins différents.

Certains tests sanguins (tel le Fibrotest) peuvent aider à distinguer entre une fibrose légère et une fibrose grave. Mais ils sont moins précis quand il s'agit de distinguer entre les stades de fibrose intermédiaires. De plus, ces tests pourraient ne pas être utiles dans les cas de co-infection à cause du niveau élevé d'inflammation générale préexistante causée par l'infection au VIH. En outre, l'utilisation de certains médicaments de prescription par les personnes séropositives pourrait compromettre les résultats de ces tests

et, par conséquent, le classement de la fibrose. Les médicaments suivants pourraient avoir cet effet :

- atazanavir (Reyataz) — peut augmenter le taux de bilirubine dans le sang;
- analogues non nucléosidiques (INNTI) — peuvent augmenter le taux de l'enzyme hépatique GGT;
- inhibiteurs de la protéase — peuvent souvent augmenter le taux de cholestérol.

### Traitement du VHC

Le but du traitement consiste à guérir l'infection au VHC. Dans certains cas, à la suite d'un traitement anti-VHC réussi, les lésions hépatiques peuvent être réparées. Le soutien psychosocial est essentiel avant, pendant et après tout traitement contre le VHC. Le meilleur moment pour commencer le traitement anti-VHC variera sans doute d'une personne à l'autre en fonction de plusieurs facteurs, y compris l'état de santé du foie, l'état de santé global du patient et l'ampleur des dommages infligés au système immunitaire par le VIH.

### Qui répond au traitement?

Le traitement de l'infection au VHC a beaucoup d'effets secondaires et coûte cher. Il est donc essentiel de déterminer dans un bref délai si une personne est en voie de rétablissement. Les patients qui ont une charge virale indétectable en VHC après quatre semaines de traitement ont de fortes chances de guérir s'ils continuent de prendre les médicaments anti-VHC.

Un panel international d'experts en matière de VHC a laissé entendre qu'il y avait un risque élevé d'échec thérapeutique en présence des résultats de laboratoire suivants :

- réduction de moins de 2 logs de la charge virale en VHC après 12 semaines de traitement;
- charge virale détectable en VHC après 24 semaines de traitement.

Les experts recommandent que les patients ayant de tels résultats cessent de prendre le traitement.

### Posologie de la ribavirine

Le médicament antiviral ribavirine est une pierre angulaire du traitement anti-VHC. Cependant, une dose trop forte de ribavirine peut causer l'anémie, alors qu'une dose trop faible peut réduire les chances d'une suppression efficace du VHC. Il y a plusieurs années, la posologie la plus couramment

utilisée de la ribavirine était de 800 mg par jour. Se fondant sur les résultats d'essais cliniques, un panel international d'experts européens et américains a recommandé les posologies suivantes, déterminées en fonction du poids des patients :

- les personnes pesant moins de 75 kg – 1000 mg/jour;
- les personnes pesant plus de 75 kg – 1200 mg/jour.

### Stades précoces de l'infection au VHC

Comme c'est le cas de plusieurs maladies, le traitement précoce de l'infection au VHC peut augmenter les chances de guérison parce que le foie n'a pas encore subi de dommages graves. De façon générale, le traitement d'une infection au VHC de stade précoce débute environ 12 semaines après que l'infection a lieu. Le début du traitement est reporté parce qu'il est toujours possible qu'une guérison spontanée ait lieu durant les 12 premières semaines de l'infection et ce, sans l'usage de médicaments.

Les experts recommandent 48 semaines de traitement par la combinaison de l'interféron à action prolongée et de la ribavirine. Les taux de guérison sont généralement plus élevés chez les personnes porteuses des génotypes 2 et 3 que chez les personnes porteuses des génotypes 1 ou 4. Il en est de même pour la co-infection VHC/VIH.

### Interactions avec les médicaments anti-VIH

Les médicaments suivants pourraient intensifier les effets secondaires associés à la ribavirine :

- AZT (zidovudine, Retrovir), également présent dans Combivir et Trizivir—à éviter;
- d4T (stavudine, Zerit) —à éviter;
- ddI (didanosine, Videx EC) —il ne faut jamais l'utiliser en même temps que la ribavirine.

Certains rapports font état d'une réponse réduite au traitement anti-VHC chez certaines personnes recevant le médicament anti-VIH abacavir (Ziagen), qui est également présent dans Kivexa et Trizivir. Cependant, ces rapports ont émergé d'études de cohorte. Rappelons qu'on ne peut jamais écarter la possibilité d'une interprétation biaisée des résultats lors de ce genre d'étude. Ainsi, à l'heure actuelle, on attend les résultats d'essais cliniques bien conçus afin de tirer des conclusions définitives par rapport au rôle de l'abacavir chez les personnes co-infectées.

## RÉFÉRENCES :

1. Spengler U and Nattermann J. Immunopathogenesis in hepatitis C virus cirrhosis. *Clinical Science*. 2007 Feb;112(3):141-55.
2. Schuppan D and Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008 Mar 8;371(9615):838-51.
3. Sulkowski MS and Benhamou. Therapeutic issues in HIV/HCV co-infected patients. *Journal of Viral Hepatitis*. 2007 Jun;14(6):371-86.
4. Cooper CL. An overview of HIV and chronic viral hepatitis co-infection. *Digestive Diseases and Sciences*. 2008 Apr;53(4):899-904.
5. Côté P, Baril J-G, Hébert M-N, et al. Management and treatment of hepatitis C in patients with HIV and hepatitis C virus co-infection: a practical guide for health care professionals. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2007 Sep/Oct;18(5):293.
6. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV international panel. *AIDS*. 2007 May 31;21(9):1073-89.
7. Hahn JA. Sex, drugs, and hepatitis C virus. *Journal of Infectious Diseases*. 2007 Jun 1;195(11):1556-9
8. Polis CB, Shah SN, Johnson KE, et al. Impact of maternal HIV co-infection on the vertical transmission of hepatitis C virus: a meta analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2007 Apr 15;44(8):1123-31.
9. Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, et al. European AIDS Clinical Society guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C co-infection in HIV-infected adults. *HIV Medicine*. 2008 Feb;9(2):82-8.
10. McMahon JM, Pouget ER and Tortu S. Individual and couple-level risk factors for hepatitis C infection among heterosexual drug users: a multilevel dyadic analysis. *Journal of Infectious Diseases*. 2007 Jun 1;195(11):1572-81.
11. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. June 2008;48(6): 993-9.

## B. Les lésions hépatiques se produisent tôt chez les personnes infectées par l'hépatite C

Il semble que la co-infection par le virus de l'hépatite C (VHC) soit en train de devenir plus fréquente chez certains hommes vivant avec le VIH qui ont des rapports sexuels avec d'autres hommes (HRSH). Chez les HRSH porteurs du VIH, le VHC est habituellement contracté après l'infection par le VIH. De plus, dans ces cas, il semble que le VHC se transmette lors des rapports sexuels anaux non protégés ou, peut-être, à la suite d'une utilisation non divulguée de drogues injectables. Quel que soit le mode de transmission, d'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre comment l'infection par le VHC se produit.

Puisque le VIH provoque la suppression du système immunitaire, certains chercheurs craignent que la co-infection par le VHC ne puisse causer rapidement des lésions au foie. Alors, une équipe de New York a réalisé une étude auprès de HRSH VIH+ qui avaient récemment été co-infectés par le VHC. Cette étude s'est déroulée au moyen d'interviews, de biopsies hépatiques, de tests sanguins et d'autres évaluations. Les résultats laissent croire que les efforts visant la prévention du VHC doivent être renforcés auprès des HRSH.

### Détails de l'étude

Les chercheurs ont inscrit 11 participants vivant avec le VIH. Dans un premier temps, ils ne présentaient aucun anticorps anti-VHC, mais de tels anticorps ont été détectés lors de tests sanguins subséquents effectués dans le cadre de soins médicaux recherchés par les participants. Voici un aperçu des résultats de laboratoire clés :

- le taux de l'enzyme hépatique ALT a augmenté remarquablement pour atteindre jusqu'à cinq fois la limite supérieure de la normale;
- la charge virale en VHC était détectable;
- aucun autre virus causant l'hépatite n'a été détecté.

### Voies d'infection

Lors des interviews, les participants ont avoué qu'ils s'étaient récemment adonnés à une variété de comportements non sécuritaires, y compris les suivants :

- pénétration anale réceptive non protégée;
- consommation de crystal meth (par injection);
- partage d'aiguilles pour s'injecter d'autres drogues de la rue;
- partage de matériel, telles les pailles, pour inhaler des substances.

Quelques autres informations importantes au sujet des participants méritent d'être soulignées :

- l'âge des hommes allait de 31 à 56 ans;
- aucun homme n'avait une infection transmise sexuellement qui pourrait causer des ulcérations (et faciliter ainsi l'infection par le VHC);
- les comptes de CD4+ allaient de 170 à 842 cellules.