

# Le domaine des co-infections et des maladies concomitantes du Réseau canadien pour les essais VIH des IRSC : lignes directrices canadiennes pour la prise en charge et le traitement de la co-infection par le VIH et l'hépatite C chez les adultes

Mark Hull MD FRCPC<sup>1</sup>, Pierre Giguère B. Pharm. M. Sc.<sup>2</sup>, Marina Klein MD FRCPC<sup>3</sup>, Stephen Shafran MD FRCPC<sup>4</sup>, Alice Tseng B. Sc. Pharm. D. Pharm. FCSHP<sup>5</sup>, Pierre Côté MD<sup>6</sup>, Marc Poliquin MD<sup>7</sup>, Curtis Cooper MD FRCPC<sup>8</sup>; pour le compte du groupe de travail des lignes directrices pour la prise en charge et le traitement du VIH et de l'hépatite C du Réseau canadien pour les essais VIH des IRSC

**M Hull, P Giguère, M Klein, et coll. pour le compte du Réseau canadien pour les essais VIH des IRSC. Groupe de travail des lignes directrices sur la prise en charge et le traitement du VIH et de l'hépatite C. Le domaine des co-infections et des maladies concomitantes du Réseau canadien pour les essais VIH des IRSC : lignes directrices canadiennes pour la prise en charge et le traitement de la co-infection par le VIH et l'hépatite C chez les adultes. Can J Infect Dis Med Microbiol 2014;25(1):39-62.**

**HISTORIQUE :** De 20 % à 30 % des Canadiens qui vivent avec le VIH sont co-infectés par le virus de l'hépatite C (VHC), lequel est responsable d'une morbidité et d'une mortalité importantes. La prise en charge du VIH et du VHC est plus complexe en raison de l'évolution accélérée de la maladie hépatique, du choix et des critères d'initiation de la thérapie antirétrovirale et du traitement anti-VHC, de la prise en charge de la santé mentale et des toxicomanies, des obstacles socioéconomiques et des interactions entre les nouvelles thérapies antivirales à action directe du VHC et les antirétroviraux  
**OBJECTIF :** Élaborer des normes nationales de prise en charge des adultes co-infectés par le VHC et le VIH dans le contexte canadien.  
**MÉTHODOLOGIE :** Le Réseau canadien pour les essais VIH des Instituts de recherche en santé du Canada a réuni un groupe d'experts possédant des compétences cliniques en co-infection par le VIH et le VHC pour réviser les publications à jour ainsi que les lignes directrices

et les protocoles en place. Après une vaste sollicitation afin d'obtenir des points de vue, le groupe de travail a approuvé des recommandations consensuelles, qu'il a caractérisées au moyen d'une échelle de qualité des preuves fondée sur la classe (bienfaits par rapport aux préjudices) et sur la catégorie (degré de certitude).

**RÉSULTATS :** Toutes les personnes co-infectées par le VIH et le VHC devraient subir une évaluation en vue de recevoir un traitement du VHC. Les personnes qui ne sont pas en mesure d'entreprendre un traitement du VHC devraient être soignées pour le VIH afin de ralentir l'évolution de la maladie hépatique. La norme de traitement du VHC de génotype 1 est un régime comprenant de l'interféron pégylé et de la ribavirine dosée en fonction du poids, associés à un inhibiteur de la protéase du VHC. Pour les génotypes 2 ou 3, une bithérapie classique est recommandée pendant 24 semaines s'il y a clairance virologique à la semaine 4 ou, pour les génotypes 2 à 6, à 48 semaines. On peut envisager de reporter le traitement chez les personnes ayant une maladie hépatique légère. Le VIH ne devrait pas être considéré comme un obstacle à la transplantation hépatique chez les patients co-infectés.

**EXPOSÉ :** Les recommandations ne se substituent pas au jugement clinique personnel.

**Mots-clés :** Antiviraux; Antiviraux à action directe; VHC; VIH; Pharmacocinétique

## LE PROCESSUS DE CRÉATION DU DOCUMENT

CC, MK et MH ont élaboré le concept de ces lignes directrices sur la co-infection par le VIH et le VHC avec l'appui du Réseau canadien pour les essais VIH des IRSC (RCE) et de l'Association canadienne de recherche sur le VIH (ACRV). Tous les auteurs ont contribué à l'analyse bibliographique, à la rédaction, à l'édition et à l'approbation définitive (avril 2013) du document. L'apport externe provient d'organisations et de particuliers des milieux universitaires et communautaires grâce à l'affichage virtuel du projet de lignes directrices par le RCE des IRSC et l'ACRV (mars et avril 2013) et à une subvention pour réunion, planification et diffusion des IRSC qui a permis de tenir un symposium sur les lignes directrices sur la co-infection par le VIH et le VHC qui a eu lieu le 12 avril 2013 dans le cadre du 22<sup>e</sup> congrès annuel de l'ACRV.

## INTRODUCTION

Grâce aux améliorations continues à la thérapie antirétrovirale (TAR), l'espérance de vie projetée des personnes infectées par le VIH s'est considérablement améliorée (1). De plus en plus, la prise en charge à long terme du VIH exige une évaluation des maladies concomitantes dont les interventions peuvent avoir des répercussions sur la morbidité et la mortalité à long terme. La mortalité attribuable à l'infection par le virus de l'hépatite C chronique (VHC) est maintenant supérieure à celle du VIH aux États-Unis (2) en général, et est une cause de mortalité importante chez les personnes co-infectées en cette époque de thérapies antirétrovirales hautement efficaces (3). La prise en charge des personnes co-infectées par le VIH et le VHC est plus complexe que celle des patients mono-infectés par le VIH, car elle comporte des problèmes liés à l'évolution accélérée de la maladie

<sup>1</sup>Université de la Colombie-Britannique, British Columbia Centre for Excellence in HIV/AIDS, Vancouver (Colombie-Britannique); <sup>2</sup>L'Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa, Ottawa (Ontario); <sup>3</sup>Université McGill, Montréal (Québec); <sup>4</sup>Université de l'Alberta, Edmonton (Alberta); <sup>5</sup>Toronto General Hospital, Toronto (Ontario); <sup>6</sup>Clinique médicale Quartier latin; <sup>7</sup>Clinique médicale l'Actuel, Montréal (Québec); <sup>8</sup>Université d'Ottawa, Ottawa (Ontario).

Correspondance et réimpressions : Docteur Curtis Cooper, département d'infectiologie, Campus Général de L'Hôpital d'Ottawa, 501, chemin Smyth G12, Ottawa (Ontario) K1H 8L6. Téléphone 613-737-8899, poste 72296, courriel [ccooper@ottawahospital.on.ca](mailto:ccooper@ottawahospital.on.ca)

**TABLEAU 1**  
**Système de classification des recommandations**

Classe ou qualité	Description de la classification
Classe de données probantes	
Classe 1	Situations dans lesquelles des données probantes ou un consensus général indiquent qu'une évaluation diagnostique ou un traitement donné est bénéfique, utile et efficace.
Classe 2	Situations dans lesquelles on constate des données conflictuelles ou une divergence d'opinion quant à l'utilité ou à l'efficacité d'une évaluation diagnostique, d'une intervention ou d'un traitement.
Classe 2a	Le poids des données ou des opinions en favorise l'utilité ou l'efficacité.
Classe 2b	L'utilité ou l'efficacité est moins bien établie par des données ou des opinions.
Classe 3	Situations dans lesquelles des données ou un consensus général indiquent qu'une évaluation diagnostique, une intervention ou un traitement n'est pas utile ou efficace et peut parfois être dommageable.
Qualité des données probantes	
Catégorie A	Données dérivées de multiples essais cliniques aléatoires ou de méta-analyses
Catégorie B	Données dérivées d'un seul essai aléatoire ou d'études non aléatoires
Catégorie C	Opinions consensuelles d'experts, études de cas ou normes de soins

*Adapté des références 5, 211 et 212*

**TABLEAU 2**  
**Modélisation de la co-infection par le VIH et le virus de l'hépatite C (VHC), selon la catégorie d'exposition**

	Infection par le VIH, n	Co-infection par le VIH et le VHC, n (%)	Proportion au Canada, %
Hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes	31 300	1 316 (4,2)	10,0
Hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes et qui sont des usagers de drogues injectables	2 030	1 665 (82,0)	12,7
Usagers de drogues injectables	11 180	9 279 (83,0)	70,7
VIH endémique	9 250	139 (1,5)	1,1
Hétérosexuels	10 710	278 (2,6)	2,1
Autres*	500	450 (90,0)	3,4
Total	65 000	13 127 (20,2)	100,0

*Données tirées de la référence 13. \*Les autres expositions incluent les personnes infectées par des facteurs de coagulation ou des transfusions sanguines*

hépatique, au moment et à la nature de la thérapie antirétrovirale (TAR) et du traitement du VHC, à la prise en charge des toxicomanies et, depuis l'avènement des antiviraux à action directe (AAD) pour traiter le VHC, au risque croissant d'interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux, importantes sur le plan clinique. Pour établir des normes nationales de prise en charge des personnes co-infectées, le Réseau canadien pour les essais VIH des IRSC a réuni un groupe de médecins et de pharmaciens possédant des compétences précises en matière de co-infection par le VIH et le VHC, qui a eu la tâche de procéder à une révision des études récentes, des lignes directrices et des différents protocoles en place ainsi que de les adapter au contexte canadien. Le présent document reflète les recommandations consensuelles de ce groupe et a été approuvé par l'ensemble du comité. Dans un effort pour caractériser la qualité des données probantes en appui à ces recommandations, le groupe a fait appel à une classe (reflétant les bienfaits par rapport aux préjudices) et à une catégorie (évaluant le degré de certitude) de données probantes. Ce système a été utilisé dans les récentes lignes directrices relatives à la prise en charge du VHC et du VHB de l'Association canadienne pour l'étude du foie (4,5) (tableau 1). Les recommandations visent à aider les cliniciens à prendre en charge le patient co-infecté, mais ne se substituent pas au jugement clinique personnel. Un résumé de ces recommandations figure aux pages 55-57.

## I. L'ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA CO-INFECTION PAR LE VIH ET LE VHC

### L'épidémiologie

Depuis que le VIH a été identifié il y a 30 ans, son traitement a connu une progression stupéfiante. Alors qu'il était considéré comme fatal et caractérisé par des infections opportunistes et des néoplasies liées au sida, des multithérapies hautement efficaces ont transformé l'infection par le VIH en maladie chronique contrôlable, du moins dans les pays industrialisés (6). Les personnes infectées par le VIH survivent

désormais des décennies après avoir contracté l'infection (7), ce qui donne lieu à des comorbidités, telles que la co-infection par le VHC, qui est en voie de devenir un problème de santé considérable pour les personnes infectées par le VIH. En fait, l'insuffisance hépatocellulaire imputable au VHC est devenue une cause importante de morbidité et de mortalité chez les personnes infectées par le VIH (8), y compris au Canada (9).

L'infection par le VHC est reconnue comme l'un des problèmes de santé à la plus forte croissance dans les pays industrialisés, puisqu'on estime mondialement que 170 millions de personnes (10,11), dont 250 000 Canadiens, sont infectées (0,8 % à 1,8 % de la population) (12). En 2008, on estimait que 13 127 personnes (20 % de la population infectée par le VIH) étaient co-infectées au Canada (tableau 2), selon des variations géographiques importantes (13). À l'heure actuelle, l'usage de drogues injectables est le principal mode de transmission du VHC (responsable d'environ 80 % des infections) et constitue un risque important d'infection par le VIH, puisqu'elle représentait une proportion estimative de 17 % des nouvelles infections par le VIH en 2008 (14). Même si la proportion de nouvelles infections par le VIH attribuables à l'usage de drogues injectables diminue chez les hommes depuis dix ans, on observe une tendance à la hausse chez les femmes depuis 2003. Dans des centres sentinelles des provinces du Québec et de l'Ontario, la séoprévalence du VIH au sein de la population d'usagers de drogues injectables (UDI) a culminé à 18,6 % en 2003. De 2003 à juin 2008, la prévalence d'infections par le VHC s'établissait à 63 %, et la proportion globale des personnes co-infectées par le VIH et le VHC, à 13 % (15).

Les populations de femmes, d'adolescents et d'Autochtones UDI sont particulièrement vulnérables. Les peuples autochtones formaient 3,8 % de la population canadienne en 2006, mais représentaient 8 % des infections par le VIH (16). Le diagnostic de VIH était 14 fois plus fréquent chez les femmes autochtones que chez les femmes non-autochtones entre 1999 et 2003, l'écart se creusant à près de 20 fois le

taux observé chez les non-Autochtones entre 2004 et 2008. Des taux élevés d'UDI entraînent des augmentations parallèles de co-infection par le VHC. Les taux les plus élevés de ces nouveaux diagnostics de VIH s'observent en Saskatchewan, dont 75 % sont associés à l'usage de drogues injectables et où, par conséquent, les taux de co-infection par le VHC atteignent 90 % (17). Les femmes autochtones de moins de 30 ans représentent un nombre disproportionné de nouveaux patients infectés par le VIH dans la province. De 1996 à 2003 à Vancouver, en Colombie-Britannique, on a découvert que la population autochtone d'UDI présentait une prévalence initiale très élevée d'infection par le VIH par rapport aux membres des autres ethnies (25,1 % plutôt que 16,0 %) (18).

Les détenus des établissements carcéraux constituent une autre importante population à risque. La prévalence élevée d'infections par le VIH et par le VHC chez les détenus est étroitement liée à l'usage de drogues injectables et au partage de matériel d'injection. Les rapports démontrent que de 30 % à 50 % des détenus canadiens ont déjà été des UDI. Par exemple, en 2007 en Ontario, on a établi que la prévalence d'infection par le VHC s'élevait à 15,9 % chez les hommes, à 30,2 % chez les femmes et à 54,7 % chez les UDI incarcérés dans des établissements provinciaux. La prévalence de co-infection par le VHC et le VIH s'établissait à 1,2 % chez les hommes et à 1,5 % chez les femmes. Elle culminait chez les détenus plus âgés et les UDI (19). Dans les pénitenciers fédéraux, 31 % des personnes qui avaient déjà subi un test de dépistage du VHC déclaraient être positives. Ce sont les femmes autochtones qui présentaient le taux le plus élevé (49 %), soit plus de 50 % supérieur à celui des femmes non autochtones (30 %) et de tous les hommes (30,8 %) (20). Le mouvement considérable des populations carcérales, tant à l'intérieur qu'à l'extérieur du système correctionnel, peut contribuer à augmenter le risque de transmission du VIH et du VHC.

L'acquisition du VHC est rapide chez les nouveaux UDI qui commencent à utiliser du matériel d'injection (21,22). De plus, des accessoires liés à l'inhalation qui ne sont pas utilisés pour les injections, ont déjà contribué à la transmission du VHC (23). Étant donné le risque de morbidité du VHC et le coût élevé des traitements du VHC chez les UDI (voir « L'impact sur l'économie de la santé », ci-dessous), il faudrait adopter des stratégies de réduction des méfaits fondées sur des données probantes (23-26). Compte tenu du taux élevé d'usage de drogues injectables qui se poursuit pendant les périodes d'incarcération, souvent associé à des risques élevés de partage d'aiguilles, il faudrait également adopter des stratégies de réduction des méfaits auprès des personnes incarcérées (27-29).

Il est important d'effectuer un counseling adéquat auprès des personnes mono-infectées par le VHC quant au risque de contracter le VIH dès le diagnostic original, en raison du danger d'infection par le VIH si les comportements à risque se poursuivent (30). Toutes les personnes infectées par le VHC devraient subir un test de dépistage du VIH au moment du diagnostic et le répéter régulièrement chez les personnes qui maintiennent des comportements à risque élevé.

#### La transmission du VHC par voie sexuelle

La transmission du VHC par voie sexuelle est rare chez les hétérosexuels. En effet, on l'estime à un cas sur 190 000 relations sexuelles (31). Par contre, la transmission de l'infection aiguë par le VHC par voie sexuelle est de plus en plus fréquente chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH) et qui sont infectés par le VIH (32-34), dont la prévalence de VHC oscille actuellement entre 4 % et 20 % (32,35). En 2008, au Canada, on estimait que 1 316 HARSAH étaient ainsi co-infectés. Dans une récente étude systématique, les HARSAH positifs au VIH présentaient un taux d'infection par le VHC 3,2 fois plus élevé (0,537 cas sur 100 personnes-années) que les HARSAH séronégatifs (0,166 cas sur 100 personnes-années), ce qui se rapproche davantage de ce que l'on observe dans la population générale et qui appuie clairement le dépistage systématique au sein de cette population (36). On n'a pas pleinement déterminé les raisons pour lesquelles les HARSAH courent un risque plus élevé de transmission du VHC, et on ne sait pas pourquoi le VIH accroît la

susceptibilité ou la transmission du VHC. Les UDI qui ne dévoilent pas leur statut sérologique et le sérotriage, qui consiste à avoir des rapports sexuels anaux non protégés avec des partenaires ayant le même statut virologique (37), pourraient contribuer à la situation. Parmi les facteurs qui peuvent expliquer ce risque plus élevé de transmission dans la population d'HARSAH séropositifs, soulignons les pratiques sexuelles où il y a contact sanguin ou présence concomitante d'infections transmissibles sexuellement (ulcères génitaux), (38,39) et ainsi provoquer des charges virales du VHC plus élevées dans le contexte d'une co-infection par le VIH et le VHC (38). Les réseaux de transmission semblent très importants dans la plupart des récentes données épidémiologiques sur l'hépatite C aiguë chez les HARSAH VIH positifs, ce qui soulève la possibilité de l'implication de certaines souches virales (40). Le groupe consensuel de l'*European AIDS Treatment Network* (NEAT) sur l'hépatite C aiguë chez les HARSAH a déjà recommandé d'envisager le dépistage de VHC aigu chez les HARSAH à risque au moyen du test des enzymes hépatiques tous les six mois, et du test contre les anticorps du VHC tous les ans. Chez les HARSAH qui sont des UDI ou qui ont récemment contracté une infection transmissible sexuellement, le groupe du NEAT a recommandé un dépistage tous les trois mois (41). Dans une récente analyse coût-efficacité sur les possibilités de dépistage d'une hépatite C aiguë chez les HARSAH, les chercheurs ont conclu à la rentabilité de la stratégie du test des enzymes hépatiques effectué tous les six mois associé au test de dépistage annuel du VHC dans les collectivités où l'incidence était inférieure à 1,25 sur 100 personnes-années, tandis que le dépistage à l'aide d'enzymes hépatiques tous les trois mois était optimal dans les collectivités où l'incidence était plus élevée (42).

#### RECOMMANDATIONS

1. Toutes les personnes infectées par le VIH devraient subir un test de dépistage des anticorps du VHC lors de leur première évaluation. Ce test de dépistage devrait être répété périodiquement au moins tous les ans, notamment chez les personnes à haut risque initialement négatives (telles que les UDI, les Autochtones et les détenus ou les anciens détenus). Les HARSAH séropositifs devraient subir un dépistage des anticorps du VHC tous les ans, de même qu'un dosage des taux d'enzymes hépatiques tous les six mois s'ils sont actifs sexuellement et s'ils ont des comportements à haut risque. Il faudrait effectuer un test d'anticorps du VHC et d'ARN du VHC en cas d'augmentation inexplicite des taux d'enzymes hépatiques (classe 2a, catégorie C).
2. Le diagnostic d'une co-infection par le VHC en présence du VIH permet de réduire les risques de transmission et de complications, d'effectuer un counseling adéquat et d'aiguiller les personnes vers des services de soins et de réduction des méfaits (classe 1, catégorie C).

Les personnes co-infectées sont très vulnérables à divers égards ayant un impact sur la santé, l'accès aux soins et le traitement. Les données tirées de la Cohorte canadienne de co-infection (CTN222 [CCC]), une cohorte prospective financée par les IRSC qui a permis de suivre 1 010 personnes co-infectées par le VIH et le VHC ([www.cocostudy.ca](http://www.cocostudy.ca)), démontrent ce phénomène (43). Les participants présentent des taux très élevés d'instabilité sociale et de pauvreté. Les peuples autochtones y sont disproportionnellement représentés, car ils représentent 15 % de l'ensemble de la cohorte; 33 % des participants de la Colombie-Britannique, dont une forte proportion de femmes (62 %), s'identifient comme Autochtones. Dans l'ensemble, 458 (57 %) ont déjà été incarcérés (78 % d'Autochtones par rapport à 53 % de non-Autochtones) et 44 % ont signalé avoir reçu un diagnostic psychiatrique. Les taux passés et courants de consommation de drogues et d'alcool sont très élevés chez les participants. En effet, 81 % d'entre eux précisent avoir fait usage de drogues injectables (38 % en faisaient toujours usage et 23 % partageaient leurs aiguilles), 50 % consommaient de l'alcool (31 % déclaraient prendre des cuites [beuverie] ou adopter une consommation excessive, définie comme plus de six consommations par jour) et 77 % fumaient la cigarette (43).

TABLEAU 3

Recommandations contenues dans les lignes directrices internationales sur l'amorce du traitement du VIH chez les personnes co-infectées par le virus de l'hépatite C (VHC)

Lignes directrices, année (référence)	Co-infection par le VHC	Classe, catégorie de données probantes
Lignes directrices de l'IAS-USA, 2012 (66)	TAR, quelle que soit la numération des cellules CD4	BIIa
Lignes directrices de l'US-DHHS, 2012 (67)	TAR, quelle que soit la numération des cellules CD4	BII
Lignes directrices de la <i>British HIV Association</i> , 2012 (68)	TAR, si la numération des cellules CD4 est inférieure à 500 cellules/ $\mu$ L	CI
Lignes directrices de l' <i>European AIDS Clinical Society</i> , 2012 (69)	TAR, si la numération des cellules CD4 est inférieure à 500 cellules/ $\mu$ L; $\geq$ 500 cellules/ $\mu$ L : envisager la TAR s'il est impossible de traiter le VHC	

IAS-USA International Antiviral Society; TAR Thérapie antirétrovirale; US DHHS United States Department of Health and Human Services (*ministère de la santé et des services humains des États-Unis*)

### La répartition des génotypes du VHC au Canada

Le génotype du VHC est le principal indicateur d'une réponse au traitement. Les réponses les plus favorables au traitement s'observent après l'utilisation d'interféron pégylé standard et de ribavirine contre les génotypes 2 et 3, tandis que les plus faibles réponses thérapeutiques sont constatées dans les génotypes 1 et 4. Au Canada, 62 % des infections par le VHC sont de génotype 1. Chez les UDI, les génotypes 1 et 3 sont les plus courants. Les génotypes 2a et 5 sont plus courants chez les patients qui ont déjà été exposés à de multiples injections, opérations ou transfusions, et le génotype 4 est plus fréquent chez les immigrants africains. La présence de plusieurs génotypes au Canada, malgré la faible prévalence du VHC, reflète la diversité de la population et l'immigration active (44). Certaines éclosions mondiales récentes du VHC chez des HARSAH infectés par le VIH ont été attribuées aux infections de génotype 4 (45).

### L'effet du VIH sur l'évolution naturelle du VHC

En cas de mono-infection par le VHC sans consommation excessive d'alcool concomitante, il faut généralement au moins 20 à 30 ans avant que la maladie hépatique progresse vers un état plus grave tel la cirrhose, la décompensation hépatique ou l'hépatocarcinome (46). L'infection par le VIH exerce un effet négatif sur cette durée. La maladie hépatique des personnes co-infectées évolue plus rapidement vers la fibrose hépatique, la cirrhose et l'insuffisance hépatocellulaire que chez les personnes mono-infectées par le VHC (47-50). Dans une méta-analyse, le RR de la cirrhose correspondait à 2,49 (95 % IC 1,81 à 3,42) chez les patients co-infectés non traités par TAR et à 1,72 (95 % IC 1,06 à 2,80) chez les patients mono-infectés sous TAR (50). En présence d'une cirrhose, la détérioration du patient vers la décompensation et le décès est six fois plus rapide (47). Le taux de fibrose chez les HARSAH infectés par le VIH qui contractent une hépatite C aiguë sous TAR progresse plus rapidement, ce qui laisse supposer une progression plus rapide de l'hépatite C malgré un contrôle efficace du VIH (51). Dans une large mesure, cette évolution plus rapide suscite un plus fort taux de mortalité liée à l'hépatite dans les pays industrialisés du monde entier depuis que les antirétroviraux sont accessibles. Dans une vaste collaboration de cohortes du VIH (l'étude D:A:D sur la collecte de données des événements indésirables liés aux médicaments anti-VIH), les décès liés aux problèmes hépatiques (14 % au total) arrivaient au deuxième rang après le sida et s'associaient à une co-infection par le VHC (3). En France, la proportion de décès attribuables à une insuffisance hépatocellulaire chez les personnes infectées par le VIH est passée de 1,5 % en 1995 à 17 % en 2005 (52); 80 % de ces décès étaient partiellement attribuables à une co-infection par le VHC (53). Au sein de la CCC, on a observé un taux de progression extrêmement élevé de fibroses et d'insuffisance hépatocellulaire, soit une proportion environ six fois plus élevée que celle signalée au sein des populations mono-infectées par le VHC dont la durée d'infection était similaire. En fait, l'insuffisance hépatocellulaire s'est révélée la principale cause de décès chez les participants de la cohorte. Bien qu'elles soient alarmantes, ces données sous-estiment peut-être la véritable ampleur de la maladie au sein de cette population, puisque la cohorte ne comportait que des patients recevant des soins réguliers et s'y soumettant.

Les personnes co-infectées sont plus à risque de développer un carcinome hépatocellulaire (CHC). Certaines études populationnelles ont démontré un taux d'incidence plus élevé chez les patients co-infectés (1,32 cas sur 1 000 personnes-années par rapport à 0,20 sur 1 000 personnes-année chez les patients mono-infectés par le VIH) (54) (55), et l'incidence augmente peut-être au fil du temps (56). Chez les patients co-infectés, l'apparition du CHC se manifeste plus jeune et, dans certaines études, est associé au niveau d'immunosuppression (57,58).

### L'impact sur l'économie de la santé

L'hépatite C représente le fardeau le plus lourd parmi les maladies infectieuses, à la fois en raison de la fréquence de l'infection et de ses conséquences (59). L'infection par le VHC est devenue la première indication de transplantation hépatique dans les pays industrialisés. On estime que les coûts liés au traitement des complications chroniques du VHC chez les UDI du Canada atteindront 210 millions de dollars par année en 2026 (60). Il faut donc envisager des stratégies pour réduire la transmission du VHC dans les groupes à risque comme les UDI (voir la rubrique I).

## II. LA PRISE EN CHARGE DU VIH CHEZ LES PERSONNES CO-INFECTÉES

En présence d'une co-infection, il faut tenir compte de plusieurs facteurs pour prendre en charge l'infection par le VIH :

1. Les effets de la TAR sur l'histoire naturelle de l'insuffisance hépatique
2. Le moment pour initier la TAR
3. Le risque d'hépatotoxicité au moment d'amorcer la TAR
4. Le potentiel d'interactions médicamenteuses au moment d'entreprendre le traitement du VHC
5. L'observance des traitements du VIH et du VHC, notamment chez les personnes ayant des problèmes de toxicomanie
6. Le choix d'un régime de traitements associés à un moindre risque d'événements indésirables

### Les effets de la TAR sur l'histoire naturelle de l'hépatite C et le moment pour initier le traitement

Chez les personnes co-infectées, l'évolution du VHC est plus rapide et est liée à un risque de décompensation hépatique plus élevé, notamment lorsque le VIH et le VHC ne sont pas traités (47,49). Dans une analyse chez des sujets co-infectés avant l'accessibilité des TAR, le délai moyen entre le début de l'infection et la cirrhose était d'environ 6,9 ans, comparativement à 23,2 ans chez les patients mono-infectés (49). Selon des données obtenues ultérieurement, l'initiation de la TAR permettrait de ralentir l'évolution de la fibrose et donc de retarder l'apparition de l'insuffisance hépatocellulaire. Brau et coll. (61) ont mené une étude rétrospective auprès de 656 patients infectés par le VHC (dont 274 co-infectés par le VIH) et déterminé le taux d'évolution de la fibrose d'après le score de fibrose obtenu par biopsie en lien avec la durée de l'infection par le VHC. Un taux d'évolution vers la fibrose plus élevé s'observait chez les personnes infectées par le VIH dont la charge virale du VIH était détectable dans le plasma. Inversement, les taux d'évolution vers la fibrose les

plus faibles étaient observés chez les patients mono-infectés par le VHC. D'autres analyses ont démontré les effets protecteurs similaires de plus longue durée assurés par la TAR et la réduction de la fibrose démontrée par biopsie (62).

Il est également démontré que la thérapie antirétrovirale réduit la mortalité liée aux causes hépatiques chez les patients co-infectés. Dans une cohorte de 285 patients co-infectés qui recevaient une bithérapie (n=55) ou une trithérapie (n=93) anti-VIH ou qui étaient non traités entre 1990 et 2002, le taux de mortalité lié à des causes hépatiques était plus faible chez les personnes sous traitement anti-VIH (0,45 par 100 personnes-années) ou sous bithérapie (0,69 par 100 personnes-années), et plus élevé chez celles non traitées (1,70 par 100 personnes-années) (63). Dans une cohorte de 472 patients infectés par le VIH (dont 256 étaient co-infectés par le VHC), 41 % de la mortalité globale étaient attribuables à des décès liés à des causes hépatiques, et, selon l'analyse de régression de Cox, l'administration de zéro à deux agents antirétroviraux plutôt qu'une TAR s'associait à un RR de décès pour cause hépatique de 2,9 (95 % IC 1,3 à 6,7) par rapport à la TAR (64). Les données globales dérivées de ces études et d'autres études de cohortes corroborent le ralentissement de l'évolution de la fibrose grâce à la TAR ainsi que la diminution potentielle de la mortalité pour des causes hépatiques (65).

Ces données ont été intégrées aux lignes directrices actuelles de traitement des personnes infectées par le VIH, dans lesquelles une co-infection sous-jacente par le VHC est considérée comme une indication d'initier la TAR lorsque la numération des cellules CD4 est relativement élevée (tableau 3) (66-69). Dans les lignes directrices de l'*International Antiviral Society-USA* et du *United States Department of Health and Human Services*, on recommande d'amorcer la TAR quelle que soit la numération des cellules CD4, tandis que dans les lignes directrices britanniques et européennes, on recommande de l'amorcer chez les personnes dont la numération des cellules CD4 est inférieure à 500 cellules/ $\mu$ L (par rapport à moins de 350 cellules/ $\mu$ L comme seuil pour amorcer un traitement en général) (68,69).

Dans toutes les situations où la numération des cellules CD4 est égale ou supérieure à 500 cellules/ $\mu$ L, il est peut-être idéal d'envisager d'amorcer d'abord le traitement du VHC pour éviter les interactions médicamenteuses potentielles (voir plus loin), réduire le risque d'hépatotoxicité liée à la TAR (70) et, peut-être, améliorer les résultats du traitement du VHC par une numération des cellules CD4 initiale élevée. Si le traitement du VHC n'est pas considéré comme imminent ou envisageable en raison de comorbidités concomitantes, une TAR devrait être envisagée si la numération des cellules CD4 est supérieure à 500 cellules/ $\mu$ L.

### RECOMMANDATIONS

3. L'initiation de la TAR peut permettre de ralentir l'évolution de la maladie hépatique chez les patients co-infectés. L'initiation précoce de la TAR est recommandée chez toutes les personnes dont la numération des cellules CD4 est inférieure à 500 cellules/ $\mu$ L (classe 1, catégorie B).
4. On devrait envisager d'initier une TAR chez les personnes dont la numération des cellules CD4 est égale ou supérieure à 500 cellules/ $\mu$ L lorsqu'un traitement pour le VHC n'est pas possible à court terme (classe 2a, catégorie B) chez les patients ayant subi une évaluation adéquate et approfondie de leur capacité de prendre correctement une TAR et qui se sont fait conseiller d'envisager la TAR à plus long terme.

#### La TAR et la fibrose hépatique accélérée

On n'a pu établir de lien causal direct entre la TAR et l'évolution de la fibrose chez les patients co-infectés. Plusieurs variables confusionnelles peuvent moduler cette relation, tels une consommation concomitante de drogue ou d'alcool, les différentes classes d'antirétroviraux et les effets bénéfiques possibles de la TAR sur l'évolution de la

maladie hépatique, comme il est décrit précédemment. Néanmoins, dans certaines études, on a observé une interaction potentielle entre la TAR et l'évolution de la fibrose (71,72). Des études plus approfondies sont requises.

#### La TAR et le risque d'hépatotoxicité chez les personnes co-infectées

Habituellement, l'hépatotoxicité se définit d'après le système de classification de l'*AIDS Clinical Trial Group*, le grade 3 (élévation de l'alanine-aminotransférase [ALT]  $>5 \times$  limite supérieure de la normale [LSN] chez les personnes dont les valeurs étaient normales en début d'étude) étant considéré comme une norme de maladie plus grave. Certains experts ont proposé une classification supplémentaire, l'élévation à la catégorie 3 étant considérée comme correspondant à  $>3,5 \times$  LSN lorsque les valeurs initiales sont anormales (73). Dans l'ensemble, l'incidence d'hépatotoxicité varie entre 2 % et 18 % dans les études observationnelles (74), et le risque est au moins deux à cinq fois plus élevé en présence d'une co-infection par le VHC (75-78). Des études menées au début de l'utilisation de la TAR a révélé un risque accru d'hépatotoxicité chez les personnes co-infectées qui avaient amorcé une TAR contenant les premiers inhibiteurs de la protéase (IP), notamment le ritonavir à forte dose (73,78,79), même si d'autres antirétroviraux aux profils d'hépatotoxicité connus, tels que la névirapine, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), étaient également en cause (80).

La tolérabilité des INNTI et des IP de première et deuxième générations actuellement sur le marché chez les patients co-infectés a été évaluée dans une analyse *post hoc* d'essais cliniques randomisés de phase II et de phase III, y compris des agents plus récents comme le raltégravir (81), la rilpivirine (82), l'étravirine (83) et le darunavir (84), bien qu'un nombre relativement restreint de patients co-infectés aient participé à la dernière étude. Les renseignements relatifs à l'utilisation du nouvel inhibiteur d'intégrase potentialisé, composé d'élvitégravir et de cobicistat, sont limités chez les patients co-infectés, car seulement 5 % des individus randomisés dans le groupe prenant cette association étaient co-infectés par le VHC dans le cadre d'essais la comparant à la fois à l'éfavirenz ou à l'atazanavir avec le ritonavir (85,86). Quoi qu'il en soit, on n'a constaté aucune hépatotoxicité significative.

Le risque d'hépatotoxicité liée aux antirétroviraux est associé au degré de fibrose hépatique sous-jacente. Dans une étude rétrospective menée auprès de 107 patients ayant une fibrose confirmée par biopsie dont le score se situait entre F0 et F4, l'incidence globale d'hépatotoxicité correspondait à 5,1 événements sur 100 personnes-années. Cependant, l'incidence chez les personnes ayant une fibrose de score F3 ou F4 s'élevait à 38 %, par rapport à 15 % chez celles dont le score de fibrose était de F1 ou F2 (RR 2,75 [95 % IC 1,08 à 6,97]) (87). Dans certaines études, l'infection par le VHC de génotype 3 est associée également à un risque d'hépatotoxicité plus important (88,89).

Le traitement efficace du VHC est associé à un moindre risque d'hépatotoxicité subséquente liée aux antirétroviraux. (70). Dans une cohorte de 132 patients co-infectés, on a observé une réponse virologique soutenue (RVS) après le traitement du VHC chez 33 % des patients. Le taux d'incidence annuel d'hépatotoxicité antirétrovirale chez les personnes ayant une RVS s'élevait à 3,1 %, par rapport à 12,9 % chez celles n'ayant pas de RVS (70).

À l'heure actuelle, on ne peut recommander un régime antirétroviral idéal chez les patients co-infectés. Cependant, il faudra peut-être utiliser certains régimes avec prudence en cas de maladie hépatique plus sévère. Une surveillance étroite s'impose, car la TAR pourrait être ajustée en cas de décompensation hépatique (67). Il convient d'éviter certaines combinaisons d'antirétroviraux en raison des interactions médicamenteuses potentielles lorsqu'on entreprend un traitement du VHC à base d'IP (voir « Les interactions médicamenteuses », plus loin).

**TABEAU 4**  
**L'évaluation initiale des patients co-infectés**

	Test	Commentaire
Dépistages de l'hépatite virale	Anticorps du VHC	Infection chronique par le VHB
	ARN du VHC quantitatif	Immunité au VHB
	Génotype du VHC	Indique la nécessité d'un vaccin contre le VHA
	Antigène de surface de l'hépatite B	
	Anticorps de surface de l'hépatite B	
	Anticorps nucléocapsidique de l'hépatite B	
Liée au foie	Immunoglobuline G de l'hépatite A	
	Formule sanguine complète	La thrombocytopénie peut indiquer la présence d'une insuffisance hépatique avancée
	Alanine-aminotransférase; aspartate-aminotransférase; phosphatase alcaline; gamma-glutamyl-transférase	Les anomalies laissent supposer une insuffisance hépatique avancée
	Albumine, rapport international normalisé (INR), bilirubine totale	
Dépistage d'autres problèmes chroniques de l'insuffisance hépatique	Échographie	
	Alpha 1-antitrypsine	Déficit en alpha 1-antitrypsine
	Anticorps antinucléaire, anticorps anti-muscle lisse	Hépatite auto-immune
	Anticorps antimitochondries	Cirrhose biliaire primitive
	Céruoplasmine	Maladie de Wilson
	Ferritine, bilans de fer	Hémochromatose
Immunoglobulines A, G et M	Hépatite auto-immune, cirrhose biliaire primaire, stéatose hépatique alcoolique	

VHA virus de l'hépatite A; VHB virus de l'hépatite B; VHC virus de l'hépatite C

### RECOMMANDATIONS

- Il faudrait initier les TAR de première et deuxième lignes conformément aux lignes directrices actuelles en raison de leur efficacité et de leur tolérabilité chez les patients co-infectés (classe 1, catégorie A).
- Il faut envisager un traitement pour le VHC avant l'initiation d'une TAR chez les personnes ayant une infection au VIH au stade précoce, pour diminuer le risque d'hépatotoxicité lié aux antirétroviraux et éviter le risque d'interactions entre la TAR et le traitement du VHC (classe 2a, catégorie C).

### III. L'ÉVALUATION ET LA PRISE EN CHARGE INITIALES DES PATIENTS CO-INFECTÉS

L'évaluation initiale des patients co-infectés est similaire à celle des patients mono-infectés et devraient être axée sur la détermination du degré d'atteinte hépatique, ce qui contribuera à déterminer la pertinence d'un traitement du VHC (tableau 4). Une surveillance supplémentaire s'impose chez les patients ayant une cirrhose sous-jacente, et il faut envisager des mesures pour éviter d'autres infections hépatiques virales.

#### Le diagnostic

Au Canada, on estime que jusqu'à 25 % à 30 % des personnes co-infectées par le VIH et le VHC ignorent leur état. Ainsi, il est essentiel de dépister la co-infection. Le dépistage de la co-infection par le VIH et le VHC permet de prévenir la transmission, de réduire les risques, de faire un counseling adéquat et d'orienter un patient vers des services de soins et de réduction des méfaits.

Tous les patients infectés par le VIH devraient subir un dépistage du VHC. Chez les personnes très immunosupprimées, l'anticorps du VHC peut être faussement négatif, et il faut envisager de vérifier directement la présence d'ARN du VHC (90).

La fréquence des tests de dépistage de l'infection par le VHC devrait dépendre des comportements à risque adoptés (voir la rubrique I). Le dépistage des anticorps du VHC ne détermine pas une infection active. Il faut déterminer s'il y a présence d'ARN du VHC pour confirmer une hépatite active. Dans la cohorte EuroSIDA, 23 % des personnes positives à l'anti-VHC obtenaient des résultats négatifs à l'ARN du VHC (91).

Comme première mesure pour déterminer le traitement subséquent du VHC, les personnes dont l'ARN du VHC est positif doivent en faire déterminer le génotype (voir la rubrique IV).

Il faudrait envisager de reprendre les tests au moins une fois chez les personnes dont l'ARN du VHC initial est négatif, afin de confirmer l'absence d'infection chronique, surtout si leur ALT est élevé.

### RECOMMANDATIONS

- Les patients dont des anticorps du VHC sont confirmés devraient subir une évaluation pour mesurer l'ARN du VHC (classe 1, catégorie C).
- Chez les personnes dont l'ARN du VHC est positif, la détermination du génotype est indiquée. (classe 1, catégorie C).
- Les personnes dont l'ARN du VHC est négatif devraient reprendre le test au moins une fois pour confirmer la clairance spontanée si leurs enzymes hépatiques sont élevés (classe 1, catégorie C).

Tous les patients devraient également subir des tests pour évaluer leur immunité à l'hépatite A (immunoglobuline G de l'hépatite A) et à l'hépatite B (antigène de surface de l'hépatite B, anticorps de surface de l'hépatite B et anticorps nucléocapsidique de l'hépatite B) et se faire vacciner s'ils ne sont pas immunisés ou se soumettre à une évaluation en vue d'un traitement s'ils présentent une infection chronique à l'hépatite B.

### RECOMMANDATION

- Tous les patients devraient subir un test de dépistage de l'hépatite A et B et devraient être vaccinés s'ils ne sont pas immunisés (classe 1, catégorie C).

#### L'évaluation clinique

Il faut obtenir les antécédents détaillés et procéder à un examen physique axé sur les signes et symptômes de maladie hépatique. Les caractéristiques de décompensation hépatobiliaire peuvent inclure la présence d'ascite, un gonflement abdominal, un œdème périphérique et des antécédents d'hémorragie digestive et d'ictère. Il faut rechercher une splénomégalie, de l'ascite, une gynécomastie, des angiomes stellaires et d'autres manifestations de décompensation.

**TABLEAU 5**  
**Les définitions de la réponse virologique pendant le traitement du virus de l'hépatite C (VHC)**

Définition	Moment	Taux d'ARN du VHC	Commentaire
RVR	Semaine 4	Non détectable	La RVR est hautement prédictive d'une RVS
RVP	Semaine 12	Non détectable : RVP complète Détectable : RVP (baisse >2 log <sub>10</sub> depuis le début) Détectable : réponse nulle (baisse <2 log <sub>10</sub> depuis le début)	L'absence de RVP est hautement prédictive de l'échec de la RVS
RVR élargie	Semaine 4, 12	Non détectable	Hautement prédictive de l'atteinte de la RVS avec un traitement à base de téléprévir
Réponse partielle	Semaines 24 à 48	Détectable	Échec du traitement
Réponse en fin de traitement	Semaine 48	Non détectable	
Rechuteurs	Semaines 48 à 72	Détectable	Échec du traitement
RVS – semaine 60 (RVS12)	Semaine 60	Non détectable	Est prédictive d'une RVS24 chez les patients mono-infectés
RVS – semaine 72 (RVS24)	Semaine 72	Non détectable	Réussite du traitement

*RVP réponse virologique précoce; RVR réponse virologique rapide; RVS réponse virologique soutenue; RVS12 ou RVS24 RVS après 12 ou 24 semaines de suivi post-traitement*

### La surveillance de laboratoire

Le bilan de base devrait inclure une formule sanguine complète, un bilan hépatique incluant l'ALT et l'aspartate-aminotransférase (AST) et les marqueurs de la fonction synthétique (INR, albumine et bilirubine). Ce bilan devrait être répété tous les trois ou quatre mois chez les personnes traitées pour le VIH. Chez les personnes non traitées, le bilan devrait être repris au moins deux fois par année, car l'activité du VHC peut inciter à amorcer la TAR plus précocement (voir la rubrique III).

La thrombocytopenie peut être un marqueur d'hypersplénisme et de maladie hépatique avancée. Des anomalies de la fonction synthétique peuvent indiquer une maladie avancée. Il faut interpréter avec prudence les taux élevés de bilirubine chez les patients qui prennent des régimes de traitement comprenant de l'atazanavir, car ce médicament provoque une hyperbilirubinémie non conjuguée. Cependant, une bilirubine conjuguée élevée est indicatrice d'une maladie hépatique. De même, une discordance entre la numération absolue des cellules CD4 et le pourcentage de CD4 (un pourcentage de cellules CD4 plus élevé que prévu à l'égard de la valeur absolue correspondante) chez les personnes co-infectées peut également être indicatrice d'une maladie avancée. Chez les personnes ayant participé à la CCC, 31 % présentaient des discordances élevées, qui s'associaient également à des marqueurs de décompensation hépatobiliaire (92). Il est également démontré que la discordance des cellules CD4 correspond à une insuffisance hépatique avancée chez les patients évalués par élastographie transitoire (ÉT) (93).

On peut compléter le bilan initial par la recherche d'autres causes possibles de maladie hépatique. Ces tests visent le diagnostic de l'hémochromatose (capacité de liaison du fer lors des tests génétiques si la saturation de fer est supérieure à 0,60), d'une hépatite auto-immune (y compris la cirrhose biliaire primitive, au besoin, les anticorps antinucléaires, les anticorps anti-muscle lisse, les anticorps antimitocondries et les taux d'immunoglobuline), de la maladie de Wilson (céruleplasmin) et du déficit en alpha 1-antitrypsine. Il est essentiel d'évaluer la consommation d'alcool, en raison de l'impact négatif de l'alcool sur l'évolution de la fibrose.

### RECOMMANDATIONS

- Il faut évaluer les patients de manière à déterminer la présence possible d'autres maladies pouvant susciter ou aggraver une insuffisance hépatique chronique (tableau 4) (classe 1, catégorie C).
- Tous les patients devraient profiter systématiquement d'un counseling sur la nécessité de réduire ou cesser leur consommation d'alcool (classe 1, catégorie C).

Il faut envisager une échographie du foie dans un bilan de base ou en tout temps dans tous les cas de thrombocytopenie.

Même si l'élévation des enzymes hépatiques reflète habituellement une activité pathologique du foie, il est démontré que les personnes infectées par le VHC peuvent présenter une fibrose, et même une cirrhose, sans élévation significative de ces enzymes. Dans une analyse rétrospective de 326 biopsies hépatiques effectuées auprès de personnes co-infectées entre 1997 et 2003 dans un centre européen, environ 25 % des personnes dont les valeurs d'ALT étaient constamment normales présentaient au moins une fibrose de stade 2 (94). Ainsi, le seul critère d'ALT ne devrait pas déterminer l'indication d'initier un traitement chez les patients co-infectés.

### Le rôle de la biopsie hépatique

La biopsie hépatique a toujours été considérée comme la norme d'examen de l'évolution des maladies liées au VHC en Amérique du Nord (95). La biopsie évalue à la fois le degré d'activité inflammatoire et de fibrose du foie et peut également révéler une autre étiologie d'atteinte hépatique. Néanmoins, les biopsies hépatiques sont invasives et difficiles à répéter, ce qui entraîne souvent un échantillon de taille limitée et des biais de sélection. Au mieux, elles constituent donc une norme imparfaite. De plus, les résultats peuvent être biaisés par l'échantillon de tissu et les erreurs d'interprétation (96). Les résultats de la biopsie hépatique influent sur les décisions relatives à l'initiation du traitement du VHC. Les résultats de biopsies démontrant une fibrose plus avancée donnent lieu à l'initiation plus précoce du traitement, alors que des scores de fibrose minimaux peuvent favoriser un report du traitement. Cependant, il ne faut pas considérer la biopsie hépatique comme impérative pour toutes les personnes chez qui on envisage un traitement. La décision de procéder à une biopsie doit être individualisée. Dans les situations où la biopsie a permis un report du traitement, celle-ci devrait être répétée après trois ans (comparativement à quatre ou cinq ans chez les patients mono-infectés [97]). De même, une évaluation de la fibrose au moyen de modalités non invasives devrait être faite (voir ci-dessous) en raison du risque accru de maladie hépatique évolutive chez les patients co-infectés.

### L'évaluation non invasive de la fibrose – l'ÉT et les marqueurs biologiques

L'ÉT (Fibroscan, Echosens, France) est une technique non invasive qui consiste à mesurer l'élasticité du foie (les scores étant mesurés en kPa) et qui sert de marqueur de la fibrose hépatique (98). L'ÉT est largement utilisée en Europe et au Canada depuis un certain temps et a été approuvée aux États-Unis en avril 2013. Le Fibroscan a été homologué au Canada en 2009. L'utilisation de l'ÉT pour évaluer la fibrose est établie pour diverses maladies hépatiques chroniques, y compris le VHC (99). Les méta-analyses de l'ÉT comparée à la biopsie hépatique pour évaluer la fibrose ont permis de constater une concordance relativement élevée. Une méta-analyse a établi des valeurs d'aire sous la courbe ROC pour diagnostiquer une fibrose, une fibrose

**TABLEAU 6**

**Les résultats de la réponse virologique soutenue du traitement de l'hépatite C de génotype 1 chez les personnes mono-infectées traitées avec un inhibiteur de la protéase, télaprévir et bocéprévir**

	Télaprévir	Bocéprévir
Patients naïfs	75 % par rapport à 44 %*	63 % par rapport à 38 %*
Naïfs ayant une RVR	92 % (RVRp)	88% (la semaine 4 de la trithérapie)
Naïfs ayant une cirrhose	62 % par rapport à 33 %	52 % par rapport à 38 %
Patients rechuteurs	83 % par rapport à 24 %	75 % par rapport à 29 %
Patients ayant une réponse partielle	59 % par rapport à 15 %	52 % par rapport à 7 %
Patients ayant une réponse nulle	29 % par rapport à 5 %	38 % dans une étude à un seul volet

\*Par rapport au traitement standard à l'interféron pégylé et à la ribavirine. RVRp Réponse virologique rapide (RVR) précoce. Données tirées des références 121 à 124 et 213

**TABLEAU 7**

**Traitement avec télaprévir et bocéprévir chez les personnes mono-infectées par l'hépatite C**

	Télaprévir	Bocéprévir
Dose	750 mg toutes les 8 h ou 1 125 mg deux fois par jour	800 mg trois fois par jour
Nourriture	Oui : la nourriture devrait contenir au moins 9 g de matières grasses	Oui
Phase préparatoire	Non	Oui : 4 semaines d'IFNPeg/RBV pour commencer
Durée de l'inhibiteur de la protéase	12 premières semaines de traitement seulement	En fonction de la réponse : Au moins 24 semaines
Possibilité de traitement orienté par la réponse?	Oui : de 58 % à 65 % des patients naïfs ou victimes d'une rechute avaient arrêté le traitement à la semaine 24	Oui : de 44 % à 47 % des patients naïfs ou expérimentés avaient arrêté à la semaine 24 et 36, respectivement.

IFNPeg/RBV Interféron pégylé et ribavirine

sévère et une cirrhose de 0,84, 0,89 et 0,94, respectivement (100). Dans une autre méta-analyse, la sensibilité et la spécificité des seuils pour déterminer une fibrose avancée s'établissaient à 71,9 % et à 82,4 %, respectivement, et à 84,4 % et 94,6 %, respectivement, en cas de cirrhose (101).

L'ÉT est validée chez les patients co-infectés. La sensibilité et la spécificité de l'ÉT ont été établies dans une cohorte de 169 patients espagnols ayant subi une biopsie hépatique (102). Pour diagnostiquer une fibrose hépatique importante, une valeur seuil de 7,2 kPa s'associait à une valeur prédictive positive de 88 % et à une valeur prédictive négative de 75 %. Pour diagnostiquer une cirrhose, une valeur seuil de 14,6 kPa s'associait à une valeur prédictive positive de 86 % et à une valeur prédictive négative de 94 % (102). De même, dans une évaluation de l'ÉT au sein d'une cohorte nord-américaine d'UDI (la cohorte ALIVE), incluant des patients co-infectés, de 79 % à 83 % des sujets avaient été correctement identifiés comme ayant une fibrose et une cirrhose importante lorsqu'on comparait l'ÉT à la biopsie hépatique (103).

Le Fibroscan peut être limité par la morphologie (l'obésité peut nuire à la capacité d'évaluer correctement le foie à l'aide de la sonde) et peut être faussement élevé en cas d'inflammation hépatique importante (98). Il est à souligner que des sondes conçues pour les patients obèses peuvent améliorer la valeur diagnostique (104).

La nouvelle utilisation de marqueurs de laboratoire non invasifs peut contribuer à évaluer la fibrose chez les patients co-infectés. Le recours à l'indice du ratio entre l'AST et les plaquettes (score APRI), calculé à l'aide de la formule  $([AST/LSN]/\text{numération plaquettaire} \times 10^9/L) \times 100$ , a été validé dans une cohorte canadienne de patients co-infectés (105,106), où un score APRI supérieur à 1,5 était spécifique à 100 % et sensible à 52 % en cas de fibrose importante par rapport à la référence que représente la biopsie hépatique.

Parmi les autres formules utilisées pour évaluer la fibrose, soulignons le score Fib-4 (âge [en années]  $\times$  AST [UI/L]/numération plaquettaire [exprimée en plaquettes  $\times 10^9/L$ ]  $\times$  (ALT<sup>1/2</sup>[UI/L]) (107) et le Fibrotest, un algorithme calculé comportant six tests sériques (alpha-2 macroglobuline, apolipoprotéine A1, haptoglobine, gamma-glutamyl-transférase, ALT et bilirubine) selon l'âge et le sexe du patient (108,109). Par rapport à l'ÉT, ces méthodes manquent de sensibilité pour diagnostiquer la fibrose (110,111).

### Le test de l'interleukine 28B

De récentes études d'association dans tout le génome ont permis d'identifier un seul polymorphisme des nucléotides situé dans le gène de l'interleukine (IL) 28B (IL28B), associé à la fois à une clairance spontanée et à la réponse au traitement à l'interféron pégylé et à la ribavirine (112,113). Les personnes homozygotes à l'allèle CC présentent une meilleure évolution que celles ayant des génotypes hétérozygotes CT ou homozygotes TT. Cependant, la présence d'un génotype non CC n'élimine pas la possibilité de répondre au traitement. Le rôle des polymorphismes de l'IL28B est mal défini à l'ère de l'utilisation des antiviraux à action directe (AAD), et c'est pourquoi son utilisation systématique ne peut être recommandée pour l'instant pour appuyer les décisions thérapeutiques.

### La surveillance des patients cirrhotiques

Les patients avec une cirrhose confirmée devraient être soumis à une surveillance supplémentaire de complications comme le CHC. Il faudrait effectuer une surveillance échographique régulièrement (tous les six mois) avec ou sans utilisation de l'alpha-fœtoprotéine sérique, comme c'est le cas chez les personnes séronégatives ayant une cirrhose. Il peut également être indiqué d'orienter ces patients vers un gastroentérologue pour envisager une endoscopie afin de dépister ou de surveiller les varices œsophagiennes.

La surveillance continue du CHC est également conseillée chez les patients cirrhotiques qui ont obtenu une RVS après un traitement du VHC, parce que le risque lié à la cirrhose sous-jacente peut persister.

### RECOMMANDATIONS

- On ne peut pas utiliser seulement les critères d'ALT pour déterminer la nécessité d'initier un traitement chez les patients co-infectés (classe 2a, catégorie C).
- On devrait envisager une échographie abdominale de base chez tous les patients (classe 2a, catégorie B).
- Il est conseillé de procéder à l'évaluation initiale de la fibrose hépatique (p. ex., Fibroscan, fibrotest, APRI) pour déterminer le degré de fibrose hépatique et l'urgence de traiter le VHC (classe 2a, catégorie B).

**TABLEAU 8**  
**Traitement de l'hépatite C avec génotype 1 chez les patients co-infectés VIH/VHC**

	Patient naïf	Patient rechuteur	Patient avec réponse partielle	Patient avec réponse nulle
<b>Bocéprévir</b>				
Co-infecté par le VIH et le VHC				
Taux de RVS (par rapport à IFNPEG α2b + RBV)	63 % par rapport à 27 %	—	—	—
Taux de rechute	3 %	—	—	—
Durée d'IFNPEG α2b + RBV	Période fixe de 48 semaines	—	—	—
Durée des IP du VHC	44 semaines	—	—	—
Phase préparatoire d'IFNPEG α2b + RBV	Oui : 4 semaines	—	—	—
Mono-infecté par le VHC				
Taux de RVS (par rapport à IFNPEG α2b + RBV)	63 % (n=368) par rapport à 38 % (n=363)	69 % (n=72/105) par rapport à 29 % (n=15/51)	40 % (n=23/57) par rapport à 7 % (n=2/29)	40 % (n=47) (sans groupe témoin) <sup>†</sup>
Taux de rechute (par rapport à IFNPEG α2b + RBV)	9 % par rapport à 22 %	14 % (n=12/83) par rapport à 32 % (n=7/22)	18 % (n=5/28) par rapport à 33 % (n=1/3)	14 % (sans groupe témoin)
Durée de l'IFNPEG α2b + RBV	En fonction de la réponse (28 par rapport à 48 semaines)	En fonction de la réponse (36 par rapport à 48 semaines)*	En fonction de la réponse (36 par rapport à 48 semaines)*	Période fixe de 48 semaines
Phase préparatoire d'IFNPEG α2a + RBV	Oui : 4 semaines	Oui : 4 semaines	Oui : 4 semaines	Oui : 4 semaines
<b>Télaprévir</b>				
Co-infecté par le VIH et le VHC				
Taux de RVS (par rapport à l'IFNPEG α2a + RBV)	74 % par rapport à 45 %	—	—	—
Taux de rechute	—	—	—	—
Durée d'IFNPEG α2a + RBV	Période fixe de 48 semaines	—	—	—
Durée des IP du VHC	12 semaines	—	—	—
Phase préparatoire d'IFNPEG α2a + RBV	Non	—	—	—
Mono-infecté par le VHC				
Taux de RVS (par rapport à IFNPEG α2a + RBV)	75 % (n=271/363) par rapport à 44 % (n=158/361)	86 % (n=245/286) par rapport à 24 % (n=16/68)	57 % (n=55/97) par rapport à 15 % (n=4/27)	31 % (n=46/147) par rapport à 5 % (n=2/37)
Taux de rechute (par rapport à IFNPEG α2a + RBV)	9 % (n=27/314) par rapport à 28 % (n=64/229)	3 % (n=19/278) par rapport à 63 % (n=27/43)	20 % (n=14/71) par rapport à 0 % (n=0/4)	24 % (n=15/62) par rapport à 50 % (n=2/4)
Durée de l'IFNPEG α2a + RBV	En fonction de la réponse (24 ou 48 semaines)	En fonction de la réponse (24 ou 48 semaines)	Période fixe de 48 semaines	Période fixe de 48 semaines
Durée des IP du VHC	12 semaines	12 semaines	12 semaines	12 semaines
Phase préparatoire d'IFNPEG α2a + RBV	Non	Non	Non	Non

\*En cas de cirrhose, période fixe de 48 semaines. <sup>†</sup>Résultats provisoires d'une étude par rotation (132). IFNPEG α2a Interféron pégylé alpha-2a; IP inhibiteur de la protéase; RVS Réponse virologique soutenue; RBV Ribavirine

16. On peut envisager d'évaluer la fibrose hépatique par biopsie hépatique si aucune méthode non invasive de détermination de la fibrose n'est disponible ou si d'autres diagnostics sont suspectés.

17. Les patients présentant une cirrhose devraient être dépistés pour le CHC par échographie tous les six mois (classe 1, catégorie B).

18. Il faut envisager une gastroscopie chez les patients cirrhotiques afin de dépister les varices œsophagiennes (classe 1, catégorie B).

#### IV. LE TRAITEMENT DES PATIENTS CO-INFECTÉS PAR LE VHC

Jusqu'à présent, le traitement du VHC est le moyen le plus efficace de prévenir les complications hépatiques en cas de co-infection par le VIH et le VHC (114). Pourtant, une minorité de patients sont traités. En effet, dans une cohorte de patients provenant d'un quartier pauvre de la Colombie-Britannique, seulement 1,1 % (15 sur 1 360) a entrepris un traitement du VHC entre janvier 2000 et décembre 2004. (115). Dans la CCC, 16 % avaient déjà été traités à leur entrée au sein de la cohorte, et 13 % ont entrepris le traitement après leur admission (total de 29 %). Bien qu'il soit faible, ce pourcentage concorde avec les taux de traitement déclarés dans diverses publications. (116).

Tous les patients co-infectés devraient être évalués en vue d'un traitement anti-VHC. À l'heure actuelle, le traitement du VHC est déterminé selon le génotype du VHC. Les infections de génotype 1 sont traitées par régime thérapeutique incluant l'interféron pégylé, la ribavirine et un inhibiteur de la protéase NS3/4A (une classe d'AAD propre au VHC) administrée par voie orale. Deux formulations d'interféron pégylé sont actuellement offertes au Canada : l'interféron pégylé alpha-2a (Pegasys, [Hoffmann-La Roche Ltée, Canada], à une dose hebdomadaire de 180 µg par voie sous-cutanée) ou l'interféron pégylé alpha-2b (Pegetron [Merck Canada Inc, Canada], à une dose hebdomadaire de 1,5 µg/kg par voie sous-cutanée). D'autres génotypes, y compris les génotypes 2, 3 et 4, continuent de recevoir de l'interféron pégylé et de la ribavirine, la durée du traitement des génotypes 2 et 3 étant déterminée en partie par la réponse virologique pendant le traitement et par la fibrose sous-jacente (voir ci-dessous). La classification des réponses virologiques au traitement est présentée au tableau 5.

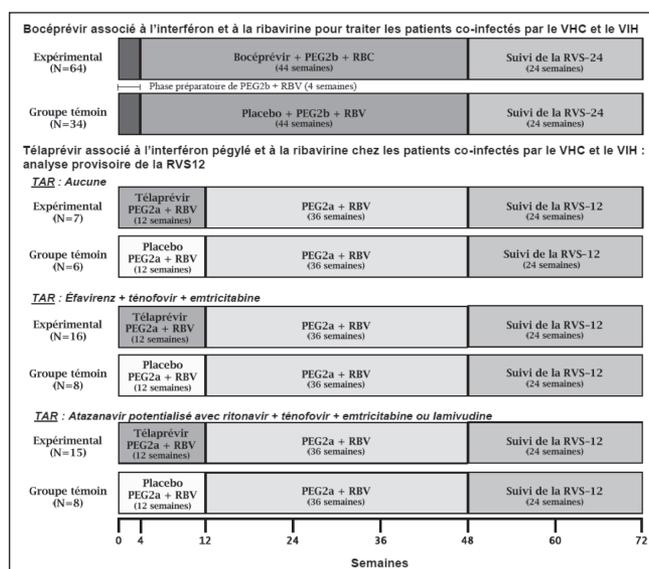
#### La préparation au traitement du VHC

Un bilan sérologique de base est nécessaire pour déterminer le génotype du VHC, le degré de fibrose et la sévérité de la maladie hépatique.

**TABLEAU 9**  
**Règles pour arrêter l'antivirothérapie de l'hépatite C (VHC) contenant des inhibiteurs de la protéase en cas de co-infection par le VIH et le VHC**

	Bocéprévir		Télaprévir	
	Co-infection par le VIH et le VHC*	Mono-infection par le VHC	Co-infection par le VIH et le VHC*	Mono-infection par le VHC†
Semaine 4			ARN du VHC >1 000 UI/mL§	ARN du VHC >1 000 UI/mL§
Semaine 8			ARN du VHC >1 000 UI/mL§	
Semaine 12	ARN du VHC détectable, baisse <2 log <sub>10</sub>	ARN du VHC >100 UI/mL‡	<u>Patients sous télaprévir :</u> ARN du VHC ≤1 000 UI/mL§ (aux semaines 4 et 8), >1 000 UI/mL§ (la semaine 12) <u>Tous les autres patients :</u> Baisse de l'ARN du VHC <2 log <sub>10</sub>	ARN du VHC >1 000 UI/mL§
Semaine 24	ARN du VHC ≥ LIDQ	ARN du VHC détectable	ARN du VHC détectable	ARN du VHC détectable

\*Critères de l'étude; †Monographie de produit, référence 126; ‡Monographie de produit, référence 169; §Arrêter le télaprévir, poursuivre l'interféron pégylé et la ribavirine. LIDQ limite inférieure de quantification



**Figure 1**) Méthodologies d'études des inhibiteurs de la protéase pour traiter le virus de l'hépatite C (VHC) en présence d'une co-infection par le VIH et le VHC. TAR thérapie antirétrovirale; PEG2a Interféron pégylé alpha-2a; RVS Réponse virologique soutenue; RVS12 et RVS24 RVS après un suivi de 12 et 24 semaines; RBV Ribavirine

Compte tenu de l'impact que peuvent avoir certaines comorbidités en présence d'une co-infection, il est essentiel d'évaluer des facteurs comme l'usage de drogues ou d'alcool, l'état de santé mentale, l'accès à un hébergement stable et la sécurité alimentaire en vue du traitement du VHC. La consommation de drogues ou d'alcool, l'instabilité face au logement ou l'instabilité de ressources alimentaires fiables et pertinentes peut limiter l'observance du traitement du VHC et avoir des effets négatifs sur l'efficacité du traitement. Un suivi multidisciplinaire serait souhaitable chez des patients présentant au préalable un problème de santé mentale qui pourrait être exacerbé par une thérapie à base d'interféron.

Il faut évaluer les contre-indications potentielles à l'interféron et à la ribavirine chez les personnes qui envisagent un traitement du VHC, qui demeurent des éléments centraux du traitement actuel du VHC. Les contre-indications incluent :

- la grossesse,
- la décompensation hépatique;
- l'hépatite auto-immune,
- la dépression ou la psychose instable,
- la coronaropathie instable.

Les personnes de plus de 50 ans qui ont des antécédents d'hypertension, de diabète ou de rétinopathie devraient subir une évaluation initiale en ophtalmologie en raison du risque accru de rétinopathie liée à l'interféron (117,118).

Lorsqu'on envisage un traitement du VHC chez un UDI, il faut utiliser conjointement des stratégies de réduction des méfaits en raison du risque de réinfection potentielle (119). D'après des modèles mathématiques, le traitement du VHC au sein de cette population a le potentiel de circonscrire la transmission au sein des réseaux de populations d'UDI (120). Il faut réévaluer les personnes qui ont déjà été traitées pour le VHC avec succès s'il y a de nouveau élévation de l'ALT, afin d'éliminer une réinfection.

Dans certaines régions, les personnes co-infectées par le VIH et le VHC ont un accès limité aux soins et à un traitement du VHC parce que les programmes de traitement du VHC sont trop peu financés.

Il est essentiel de bien observer le traitement anti-VIH pour qu'il soit efficace. Il faut en expliquer l'importance aux candidats potentiels au traitement. Il faut évaluer les obstacles potentiels à une bonne observance et établir des stratégies pour les corriger. Il faut surveiller l'observance tout au long du traitement. En cas de non-observance impossible à corriger rapidement, il faut interrompre le traitement.

### RECOMMANDATIONS

19. Tous les patients co-infectés devraient être évalués en vue du traitement du VHC (classe 1, catégorie A).
20. Il est essentiel d'évaluer la consommation de drogues et d'alcool, l'état de santé mentale, la stabilité du logement et la sécurité alimentaire en vue d'un traitement du VHC (classe 1, catégorie B).
21. La toxicomanie ne devrait pas être considérée comme un critère d'exclusion absolu au traitement du VHC.
22. Une approche multidisciplinaire est recommandée pour une prise en charge optimale des patients avant et pendant le traitement du VHC (classe 1, catégorie B).
23. Il est essentiel d'évaluer les contre-indications possibles à un traitement à base d'interféron (classe 1, catégorie C).
24. Des taux de financement suffisants des programmes de traitement du VHC et l'élimination des obstacles au traitement sont nécessaires pour optimiser la participation aux soins et maximiser l'efficacité du traitement (classe 1, catégorie C).

### Quand entreprendre un traitement du VHC chez les personnes naïves au traitement du VIH et du VHC

Il faut d'abord envisager un traitement anti-VIH chez les patients symptomatiques ou ayant une numération des cellules CD4 inférieure à 500 cellules/µL, conformément aux lignes directrices actuelles sur le VIH (66-69). Chez les personnes dont la numération de cellules CD4

est égale ou supérieure à 500 cellules/ $\mu$ L, on pourrait traiter d'abord le VHC, ce qui pourrait diminuer le risque de progression de la maladie hépatique, les interactions médicamenteuses avec la médication anti-VIH et le risque d'hépatotoxicité. Le traitement s'en trouverait simplifié et plus facile à tolérer (70). Il faut envisager un traitement du VIH lorsqu'il est impossible d'entreprendre un traitement précoce du VHC (voir les recommandations de la rubrique II).

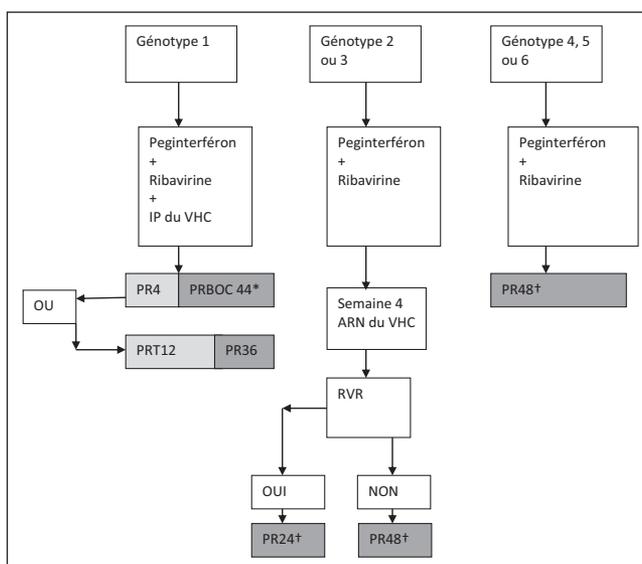
Chez les personnes asymptomatiques ayant peu ou pas d'atteinte hépatique, on peut retarder le traitement du VHC dans la perspective d'un traitement sans interféron plus simple, moins toxique et plus efficace avec les nouveaux traitements AAD à venir. Il est alors essentiel d'assurer une surveillance accrue de la fibrose hépatique par des méthodes non invasives dans l'attente de l'homologation de ces nouveaux agents. Il faut envisager de traiter les personnes présentant une fibrose de stade 2 à 4 d'après le score Métavir avec les médicaments actuellement sur le marché.

### Le traitement du génotype 1

La norme actuelle de traitement chez les personnes mono-infectées par le VHC de génotype 1 consiste en une trithérapie à base d'interféron pégylé avec de la ribavirine, associée à un IP (le bocéprévir ou le télaprévir sont les seuls à être homologués pour l'instant). Les études de phase III publiées sur le bocéprévir et le télaprévir chez les personnes mono-infectées par le VHC démontrent un taux de RVS nettement supérieur à une bithérapie à base d'interféron pégylé et de ribavirine chez des patients naïfs, qui ont rechuté ou dont la réponse est nulle ou partielle (121-124). Le bocéprévir a une courte demi-vie et doit donc être administré toutes les huit heures. Le télaprévir est également approuvé pour être administré toutes les huit heures. Cependant, selon une importante étude randomisée chez des sujets naïfs mono-infectés, le télaprévir peut être administré deux fois par jour avec des taux de RVS et un profil d'effets secondaires similaire (125). L'absorption des deux médicaments est hautement dépendante de la nourriture. En effet, la biodisponibilité du bocéprévir augmente de 60 % lorsque ce médicament est pris avec de la nourriture, quelle qu'elle soit (126). Quant au télaprévir, il devrait être pris avec un repas ou une collation contenant de 9 g à 20 g de matières grasses (127). Les tableaux 6 et 7 montrent les différentes caractéristiques du télaprévir et du bocéprévir.

Les résultats préliminaires de deux études randomisées comparatives de phase II, ayant démontré des résultats de RVS nettement meilleurs avec la trithérapie (contenant de l'interféron pégylé, de la ribavirine et un IP du VHC) comparativement à une bithérapie à base d'interféron pégylé et de ribavirine, peuvent orienter le traitement antiviral des patients naïfs co-infectés par un génotype 1 (tableau 8) (128-131). Aucune étude n'est publiée sur le sujet pour l'instant. Il faut tenir compte du caractère provisoire de ces résultats et des échantillons relativement petits ( $n < 100$  chacun) lorsqu'on évalue la réponse virologique, le taux de rechutes et les événements indésirables.

**Le bocéprévir :** Dans un essai randomisé à double insu utilisant l'interféron pégylé alpha-2b et la ribavirine avec ou sans bocéprévir, les chercheurs ont obtenu une RVS 12 semaines après le traitement (RVS12) chez 62,5 % des patients sous trithérapie ( $n=64$ ) par rapport à 26,5 % des participants de l'étude traités avec interféron pégylé alpha-2b et ribavirine ( $n=34$ ) (128,130) (figure 1). Tous les patients étaient traités pour le VIH et avaient une charge virale indétectable. Les antirétroviraux autorisés dans le cadre de cette étude comprenaient les IP potentialisés avec le ritonavir, le raltégravir et le maraviroc. La plupart des participants étaient sous atazanavir, lopinavir ou darunavir. Les régimes à base d'INNTI n'étaient pas autorisés dans ce protocole. Seulement cinq des 98 participants étaient cirrhotiques. Environ les deux tiers étaient infectés par le génotype 1a, ce qui est un prédicteur négatif d'efficacité des IP du VHC. Tous les participants ont été traités pendant 48 semaines. Une phase préparatoire de quatre semaines à l'interféron pégylé alpha-2b et à la ribavirine a été utilisée dans cette étude, suivie de 800 mg de bocéprévir ou d'un placebo toutes les huit heures pendant une période fixe de 44 semaines. Une dose de



**Figure 2)** Algorithmes de traitement pour les patients co-infectés. \*Les doses d'arrêt standards s'appliquent (télaprévir [T] : ARN du VHC  $>100$  UI/mL aux semaines 4 et 12, détectable à la semaine 24; bocéprévir [BOC] : ARN du VHC  $>1\ 000$  UI/mL à la semaine 12, détectable à la semaine 24); †Les règles d'arrêt standards s'appliquent : absence de réponse virologique précoce à la semaine 12, ARN du virus de l'hépatite C (VHC) détectable à la semaine 24. 4, 12, 24, 48 = semaines de traitement; IP Inhibiteur de la protéase; PR Interféron pégylé et ribavirine; RVR réponse virologique rapide (ARN du VHC indétectable)

ribavirine ajustée en fonction du poids (dose quotidienne de 600 mg à 1 400 mg divisée en deux doses par jour) a été privilégiée. Les règles d'arrêt en raison de la futilité virologique étaient similaires à celles déjà utilisées pour le traitement à l'interféron pégylé alpha-2b et à la ribavirine (baisse à moins de 2  $\log_{10}$  dans l'ARN du VHC par rapport au début de l'étude lors de la semaine 12 du traitement ou ARN du VHC détectable la semaine 12, ce qui diffère des critères actuels de futilité en cas de traitement antiviral du VHC contenant du bocéprévir chez les patients mono-infectés par le VHC.

**Le télaprévir :** Dans le cadre d'un essai clinique randomisé à double insu, les chercheurs ont évalué l'interféron pégylé alpha-2a et la ribavirine associés ou non au télaprévir chez les patients infectés par le VIH non traités pour le VIH et dont la numération des lymphocytes CD4 était supérieure à 500 cellules/ $\mu$ L ( $n=22$ ), et chez les patients traités dont la charge virale était indétectable ( $n=38$ , partie B) (figure 1) (129). Les traitements antirétroviraux autorisés dans l'étude étaient composés d'éfavirenz ou d'atazanavir potentialisé avec le ritonavir, associés à une combinaison de ténofovir et d'emtricitabine ou de ténofovir et de lamivudine. Seulement deux patients étaient cirrhotiques. Quarante-trois pour cent à 80 % des participants randomisés avaient un génotype 1a. La plupart des participants ont reçu 800 mg de ribavirine par jour selon les monographies de produits de l'interféron pégylé alpha-2a chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC. Quelques participants d'Allemagne et de France ont reçu des doses de ribavirine plus élevées, conformément aux monographies de produit de ces pays. Les patients ont reçu de l'interféron pégylé alpha-2a et de la ribavirine pendant 48 semaines. Les patients recevaient soit une dose de 750 mg de télaprévir toutes les huit heures pendant 12 semaines (1 125 mg toutes les huit heures pour les patients prenant de l'éfavirenz en raison des interactions médicamenteuses anticipées), soit un placebo. Ils n'ont pas été soumis à une phase préparatoire. On a signalé une RVS12 globale de 74 % ( $n=38$ ) chez les patients sous trithérapie par rapport à 45 % chez ceux qui recevaient l'interféron alpha-2a et la ribavirine ( $n=22$ ) (129). Ces données ont ensuite été mises à jour, lorsque les résultats de la RVS ont

**TABLEAU 10**  
**Les interactions médicamenteuses entre antirétroviraux et le télaprévir et le bocéprévir**

Antirétroviral	Bocéprévir	Télaprévir
<b>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse</b>		
Éfavirenz	↓ 44 % de la Cmin, ↓ 19 % de l'ASC du bocéprévir (183). <b>Éviter l'association (126).</b>	↓ 47 % de la Cmin du télaprévir (214); envisager ↑ la dose du télaprévir à 1 125 mg toutes les 8 heures en association avec l'éfavirenz (172).
Étravirine	↓ 29 % de la Cmin, ↓ 23 % de l'ASC de l'étravirine. Pertinence clinique incertaine (175).	Pas de changement significatif sur le plan clinique avec l'un ou l'autre des médicaments. Aucun ajustement de dose requis (173).
Rilpivirine	↑ 39 % de l'ASC, ↑ 15 % de la Cmax, ↑ 10 % de la Cmin de la rilpivirine, considéré comme non significatif sur le plan clinique. Aucun ajustement de dose requis (176).	↑ 78 % de l'ASC, ↑ 49 % de la Cmax, ↑ 93 % de la Cmin de la rilpivirine, pas considéré comme significatif sur le plan clinique. Aucun ajustement de dose requis (173).
<b>Inhibiteurs de la protéase</b>		
Atazanavir et ritonavir	↓ 49 % de la Cmin, ↓ 35 % de l'ASC de l'atazanavir (170). <b>Éviter l'association.</b> ↓ 59 % de la Cmin, ↓ 44 % de l'ASC du darunavir et ↓ 32 % du bocéprévir (170). <b>Éviter l'association.</b>	↑ 85 % de la Cmin de l'atazanavir (172). Association permise. ↓ 40 % de l'ASC et ↓ 42 % de la Cmin du darunavir, ↓ 35 % de l'ASC et ↓ 32 % de la Cmin du télaprévir (172). <b>Éviter l'association (169).</b>
Fosamprénavir et ritonavir	Pas de données	↓ 47 % de l'ASC et ↓ 56 % de la Cmin de l'amprénavir, ↓ 32 % de l'ASC et ↓ 30 % de la Cmin du télaprévir (172). <b>Éviter l'association (169).</b>
Lopinavir et ritonavir	↓ 43 % de la Cmin, ↓ 34 % de l'ASC du lopinavir et ↓ 45 % du bocéprévir (170). <b>Éviter l'association.</b>	↑ 6 % de l'ASC et ↑ 14 % de la Cmin de lopinavir, ↑ 54 % de l'ASC et ↑ 52 % de la Cmin du télaprévir (172). <b>Éviter l'association (169).</b>
<b>Inhibiteur de l'intégrase</b>		
Raltégravir	Pas de changement significatif sur le plan clinique avec l'un ou l'autre des médicaments. Aucun ajustement de dose requis (177).	Pas de changement significatif sur le plan clinique avec l'un ou l'autre des médicaments. Aucun ajustement de dose requis (178).
<b>Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse</b>		
Ténofovir	Pas de changement significatif sur le plan clinique avec l'un ou l'autre des médicaments. Aucun ajustement de dose requis (183).	Pas de changement significatif sur le plan clinique avec l'un ou l'autre des médicaments. Aucun ajustement de dose requis (184).

↑ Augmentation; ↓ Diminution; ASC Aire sous la courbe; Cmax Concentration plasmatique maximale; Cmin Concentration plasmatique minimale observée pendant l'intervalle posologique

été rendus disponibles 24 semaines après le traitement (131). Dans l'ensemble, une RVS a été obtenue chez 74 % des sujets sous télaprévir par rapport à 45 % des sujets traités avec interféron pégylé et ribavirine. Globalement, le taux d'échec s'établissait à 3 % chez les patients sous télaprévir, par rapport à 15 % chez ceux sous interféron pégylé et ribavirine. Ces taux de RVS étaient similaires chez les patients traités ou non traités. Les taux de RVS étaient comparables chez les patients sous atazanavir et ritonavir et ceux sous éfavirenz dans les deux groupes.

Les règles d'arrêt du traitement étaient similaires à celles recommandées pour les personnes mono-infectées par le VHC : ARN du VHC supérieur à 1 000 UI/mL, baisse de moins de 2 log<sub>10</sub> à la semaine 12 du traitement ou ARN du VHC détectable la semaine 24 (tableau 9).

Peu de publications évaluent la trithérapie chez les personnes cirrhotiques co-infectées par le VIH et VHC, parce que peu de patients cirrhotiques ont participé aux études susmentionnées de personnes naïves au traitement. Les patients cirrhotiques mono-infectés par le VHC ont obtenu des taux de RVS de 60 % avec une trithérapie (tableau 7) (122,124).

#### RECOMMANDATIONS

- Les patients co-infectés par le VIH et le VHC avec génotype 1 devraient être traités avec le bocéprévir ou le télaprévir associé à l'interféron pégylé et la ribavirine (classe 1, catégorie A).
- Il faut utiliser le télaprévir pendant les 12 premières semaines, tandis que pour le bocéprévir, une phase préparatoire de 4 semaines avec l'interféron pégylé et la ribavirine doit être complétée et se poursuivre pour la durée prescrite du traitement (classe 1, catégorie A).
- Il est actuellement recommandé d'administrer un traitement de 48 semaines complètes à l'interféron pégylé et à la ribavirine, parce qu'il n'existe pas de données probantes à jour sur la thérapie en fonction de la réponse au traitement chez les patients co-infectés (classe 1, catégorie C).

28. En contexte de co-infection par le VIH et le VHC, il faut adapter les règles de futilité standards lors des semaines 4, 12 et 24 (télaprévir), ou des semaines 8, 12 et 24 (bocéprévir) élaborées pour les patients mono-infectés (classe 1, catégorie C).

#### La reprise du traitement des patients co-infectés

Il n'existe pas de données publiées pour orienter la trithérapie chez les personnes co-infectées par le VIH et le VHC qui ont déjà été traitées contre le VHC de génotype 1, mais des données provisoires sur l'utilisation de bocéprévir associé au télaprévir existent sous forme de résumé.

Les données sur les patients mono-infectés par le VHC démontrent des taux de RVS plus élevés chez les rechuteurs ou les patients qui ont eu une réponse partielle ou nulle au traitement aux IP associés à l'interféron pégylé et à la ribavirine par rapport à l'interféron pégylé et à la ribavirine seule (122,124,132) (tableau 6).

Dans deux études parallèles ouvertes à volet unique de phase II (ANRS HC26 et HC27), les personnes co-infectées par le VIH et le VHC qui avaient déjà été traitées contre le VHC ont reçu soit du télaprévir, soit du bocéprévir (133,134). Les patients y participaient s'ils présentaient une numération stable des cellules CD4 supérieure à 200 cellules/μL (% de CD4 supérieur à 15 %) et une charge virale indétectable. Les TAR autorisées dans cette étude étaient l'atazanavir avec le ritonavir ou le raltégravir (l'éfavirenz était autorisé chez les patients de l'étude sur le télaprévir). Les deux études ont fait appel à une phase préparatoire de quatre semaines à l'interféron pégylé et à la ribavirine. Dans l'étude ANRS HC26, les participants (n=68) ont complété une trithérapie de 12 semaines après le traitement préparatoire, à laquelle on ajoutait de l'interféron pégylé et de la ribavirine pendant un total de 48 ou de 72 semaines en fonction de la réponse, selon les résultats de la semaine 8 (semaine 4 de trithérapie) (133). Dans l'étude ANRS HC27 (n=64), la phase préparatoire a été suivie de 44 semaines de trithérapie au bocéprévir (134). Les patients qui n'avaient pas obtenu une réponse virologique rapide (RVR) à la semaine 8 prenaient de l'interféron pégylé pendant 24 semaines supplémentaires (pour un total de 72 semaines). Les résultats provisoires

**TABEAU 11**  
**Les médicaments contre-indiqués en raison d'interactions médicamenteuses avec le bocéprévir et le télaprévir**

	Contre-indiqués	Effets cliniques potentiels
Antagoniste de l'aldostérone	Éplérénone (TVR)	Hyperkaliémie
Antagoniste de l'adrénorécepteur alpha-1	Alfuzosine	Hypotension, arythmie cardiaque
Antiarythmiques	Amiodarone, quinidine, propafénone, flécaïnide (TVR)	Arythmie cardiaque grave ou potentiellement létale
Anticonvulsivants	Carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital (BOC)	Perte de la réponse virologique au VHC
Antihistaminiques	Astémizole, terféndine (TVR)	Arythmie cardiaque grave ou potentiellement létale
Antimycobactériens	Rifampine	Perte de la réponse virologique au VHC
Benzodiazépines	Midazolam, triazolam par voie orale	Sédation accrue ou dépression respiratoire
Dérivés de l'ergot	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine	Toxicité aiguë à l'ergot caractérisée par un vasospasme périphérique ou une ischémie
Agent de motilité gastro-intestinale	Cisapride	Arythmie cardiaque grave ou potentiellement létale
Phytothérapie	Millepertuis	Perte de la réponse virologique au VHC
Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase	Lovastatine, simvastatine, atorvastatine (TVR)	Myopathie, incluant une rhabdomyolyse
Neuroleptique	Pimozide	Arythmie cardiaque grave ou potentiellement létale
Contraceptifs oraux	Drospirénone (BOC)	Hyperkaliémie
Inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5	Sildénafil, tadalafil (BOC), vardénafil (TVR)	Anomalies visuelles, hypotension, érection prolongée, syncope
Triptans	Élériptan	Angiospasme coronarien, infarctus du myocarde, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire

BOC Bocéprévir; HMG-CoA Inhibiteurs de la 5-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A réductase (statines); TVR Télaprévir; VHC Virus de l'hépatite C

rèvent des taux élevés de réponse virologique précoce (RVP) (mesurés dans ces études lors de la semaine 16 [RVP16] du traitement). Chez les personnes prenant du télaprévir, la RVP16 globale s'élevait à 88 %. Les chercheurs n'ont constaté aucune différence significative sur le plan du schéma posologique de la TAR, du degré de fibrose ou de la réponse antérieure au traitement, pour une réponse de 85 % chez les patients rechuteurs, de 100 % chez ceux ayant eu une réponse partielle au traitement et de 86 % chez ceux dont la réponse avait été nulle. Chez les sujets qui prenaient du bocéprévir, la RVP16 globale s'élevait à 63 %. Dans cette étude, les chercheurs ont observé une réponse graduée par rapport à la réponse antérieure, la RVP16 s'élevant à 90 %, à 61 % et à 38 % chez les patients rechuteurs, qui n'avaient pas eu de réponse au traitement ou dont la réponse avait été nulle, respectivement.

Il est raisonnable de présumer que ces résultats provisoires encourageants donneront des RVS similaires à celles observées dans les études auprès de patients mono-infectés, les taux de RVS les plus élevés étant observés chez les rechuteurs (plus élevés que chez les patients naïfs), tandis que des taux de RVS intermédiaires étaient constatés chez les patients ayant une réponse partielle et les taux de RVS les plus faibles, chez les patients dont la réponse était nulle, mais on ne sait pas si les patients co-infectés obtiendront des résultats similaires. Les patients cirrhotiques dont la réponse antérieure à l'interféron pégylé et à la ribavirine avait été nulle ont obtenu de très faibles taux de RVS dans les études auprès de patients mono-infectés par le VHC. Dans l'étude REALIZE, seulement 14 % (sept sur 50) des patients cirrhotiques qui avaient eu une réponse antérieure nulle ont obtenu une RVS lorsqu'ils étaient traités au télaprévir associé à l'interféron pégylé et à la ribavirine (124). Il n'y a pas de données pour orienter le traitement des patients co-infectés par le VIH et le VHC ayant une cirrhose et des antécédents de réponse nulle à l'interféron pégylé et à la ribavirine, puisque ces patients étaient exclus des études ANRS. Cependant, on s'attendrait à un taux de RVS tout aussi faible sous trithérapie.

On ne sait pas s'il est nécessaire d'optimiser d'autres facteurs, tels que la numération des cellules CD4, la stéatohépatite ou l'insulinorésistance chez les personnes qui sont traitées à nouveau avec une thérapie contenant des IP du VHC. Des études antérieures laissent supposer que l'insulinorésistance peut compromettre la réponse au traitement à l'interféron pégylé et à la ribavirine (135). Comme chez les personnes naïves au traitement, chez les personnes chez qui on envisage un traitement de deuxième intention, celles dont l'insuffisance hépatique est

bénigne et relativement stable peuvent être suivies en attendant la commercialisation des AAD en combinaison. Les personnes atteintes d'une insuffisance hépatique plus avancée devront peut-être reprendre leur traitement à l'aide des AAD disponibles, afin d'éviter que la maladie évolue davantage. Il faut envisager de recommencer le traitement des personnes ayant des antécédents de maladie décompensée seulement dans les centres possédant une expertise dans ce domaine et ayant accès à des services de transplantation, en raison du risque de décompensation liée à la maladie.

#### RECOMMANDATION

29. Il n'existe pas de données publiées sur la RVS à l'égard du traitement de deuxième intention des personnes de génotype 1 qui ont eu une réponse nulle ou partielle ou une rechute et qui étaient co-infectées par le VIH. Cependant, on peut envisager un traitement de deuxième intention conforme aux protocoles utilisés chez les patients mono-infectés (classe 2b, catégorie C).

#### De nouveaux AAD pour les patients co-infectés par le génotype 1

Les résultats provisoires d'une étude à volet unique de phase III sur l'utilisation du siméprévir, un IP du VHC, une fois par jour en association avec de l'interféron pégylé et de la ribavirine, ont été présentés (l'étude TMC435-C212) (136). Cet essai incluait des patients naïfs (n=50), des patients rechuteurs (n=14), qui avaient eu une réponse partielle (n=10) ou une réponse nulle (n=28) et qui recevaient une trithérapie de 12 semaines au siméprévir, à l'interféron pégylé et à la ribavirine suivie soit d'une association d'interféron pégylé et de ribavirine en fonction de la réponse au traitement (24 ou 48 semaines) chez les patients naïfs ou rechuteurs, soit d'un total de 48 semaines d'une association d'interféron pégylé et de ribavirine chez les patients qui avaient déjà subi le traitement ou qui avaient une cirrhose. Parmi les antirétroviraux acceptés dans le cadre de l'étude, soulignons le raltégravir, la rilpivirine et le maraviroc en association avec des INNTI. Chez les patients naïfs ou rechuteurs, la RVS12 combinée s'élevait à 75 %, et 88 % de ceux qui étaient admissibles à un traitement en fonction de la réponse ont pu interrompre le traitement au bout de 24 semaines, avec une RVS12 de 75 %. Il n'existe pas de données sur la RVS chez les patients ayant une réponse partielle ou nulle au traitement, mais 37,5 % de ceux qui présentaient un échec virologique pendant le traitement y avaient précédemment eu une réponse nulle.

À l'heure actuelle, on ne peut faire de recommandations au sujet de l'utilisation du siméprévir chez les patients co-infectés au Canada. Le siméprévir n'est pas homologué, mais il a été soumis aux organismes de réglementation des États-Unis, du Canada et de l'Europe.

#### Le traitement du VHC en cas d'infection par d'autres génotypes que le génotype 1

**Les génotypes 2 et 3 :** Le traitement de première intention des autres génotypes du VHC que le génotype 1 est une bithérapie à l'interféron pégylé associée à la ribavirine. Il existe beaucoup de données sur la co-infection par le VIH et le VHC chez les patients présentant le génotype 3, un nombre modéré de données chez les patients ayant le génotype 4, un nombre limité de données chez ceux présentant le génotype 2 et aucunes données chez les patients ayant les génotypes 5 et 6 (137-139).

Dans le cas des génotypes 2 et 3 du VHC, la dose de ribavirine et la durée du traitement dans la population co-infectée par le VIH sont controversées. En présence d'une mono-infection par le VHC, deux études randomisées n'ont établi aucune différence dans les taux de RVS après 24 ou 48 semaines de traitement (140,141). Une autre étude randomisée de la mono-infection par le VHC a démontré des taux plus élevés de RVS au bout de 24 semaines que de 16 semaines de traitement, même chez ceux qui avaient obtenu une RVR (142). Dans deux études randomisées, on n'a remarqué aucune différence significative des taux de RVS chez les patients mono-infectés qui prennent une dose quotidienne de 800 mg de ribavirine par rapport à ceux qui reçoivent une dose en fonction du poids (140,141). D'après les études précédentes, les patients mono-infectés par le VHC sont traités pendant 24 semaines et reçoivent une dose quotidienne de 800 mg de ribavirine.

Chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC de génotype 2 ou 3, le traitement de 24 semaines à l'interféron pégylé et à la ribavirine à une dose quotidienne de 800 mg est associé à un taux de rechute de 32 % à 40 % (143-145). Par contre, le traitement de 24 semaines à l'interféron pégylé et à la ribavirine dosé en fonction du poids est associé à un taux de rechute de 9 % à 15 % (146,147). Ces résultats sont comparables au taux de rechute de 10 % à 16 % observé dans le cadre du traitement de 24 semaines à l'interféron pégylé et à la ribavirine dans les populations mono-infectées par le génotype 2 ou 3 (140,142,148). Ce taux de rechute plus faible au sein de la population co-infectée par le VIH prenant une dose en fonction du poids s'explique probablement par le taux considérablement plus élevé de RVR par rapport à la dose quotidienne de 800 mg. Dans une grande étude randomisée de l'interféron pégylé et de la ribavirine comparé à une posologie standard à base d'interféron (l'essai APRICOT [138]), dans lequel les patients recevaient une dose quotidienne de 800 mg de ribavirine, seulement 37 % des patients atteints du génotype 2 ou 3 ont obtenu une RVR. Par contre, dans un essai subséquent mené en Espagne (l'essai PRESCO [139]), dans lequel les patients prenaient une dose quotidienne de 1 000 mg de ribavirine s'ils pesaient moins de 75 kg et une dose quotidienne de 1 200 mg s'ils pesaient 75 kg ou plus, les taux de RVR s'élevaient à 67 %. Le traitement des patients co-infectés par le VIH et le VHC de génotype 2 ou 3 à l'interféron pégylé et à la ribavirine pendant 48 semaines est associé à un faible taux de rechute de 3 % à 13 %, que la dose de ribavirine soit de 800 mg ou qu'elle soit fonction du poids (137-139). Dans l'ensemble, les données appuient les directives internationales actuelles, qui recommandent une dose de ribavirine en fonction du poids chez les personnes co-infectées par le génotype 2 ou 3, un traitement de 24 semaines chez celles qui obtiennent une RVR et un traitement de 48 semaines chez celles sans RVR (figure 2) (149). Il faut également tenir compte de facteurs comme le degré de fibrose sous-jacente, qui s'associe à une réponse réduite; chez ces patients, un traitement de plus longue durée peut être justifié.

Les données sont limitées quant au traitement de deuxième intention chez les personnes présentant un génotype 2 ou 3. Lorsqu'on a utilisé au départ une dose fixe de ribavirine ou un traitement de courte durée, on peut envisager de reprendre le traitement, mais il n'existe pas d'évaluation précise de la RVS chez les patients co-infectés.

À l'heure actuelle, on ne pense pas que le bocéprévir et le télaprévir aient une activité importante contre les génotypes 2 et 3, et il n'existe pas de données sur les nouveaux AAD chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC de génotype 2 ou 3.

**Les génotypes 4 à 6 :** En présence de ces génotypes, les règles habituelles d'arrêt de la bithérapie s'appliquent, c'est-à-dire l'incapacité d'obtenir une baisse d'au moins 2 log<sub>10</sub> de l'ARN du VHC par rapport au début de l'étude lors de la semaine 12 du traitement ou un ARN du VHC détectable la semaine 24 du traitement. Dans le cas du génotype 4, une dose de ribavirine en fonction du poids est recommandée, et la durée de traitement devrait être de 48 semaines. Il n'y a pas de données sur l'utilisation des AAD chez les patients co-infectés par le génotype 4.

#### RECOMMANDATION

30. Dans le cas des génotypes 2 et 3, on recommande une posologie de ribavirine administrée en fonction du poids, un traitement de 24 semaines chez les personnes qui obtiennent une RVR, et de 48 semaines chez celles qui n'obtiennent pas de RVR ou qui présentent une fibrose importante (classe 1, catégorie A).

#### Le traitement de l'infection aiguë par le VHC chez les patients co-infectés

Les premières études sur l'interféron alpha standard ont démontré de forts taux de réponse virologique au traitement de l'infection aiguë par le VHC (150). Depuis que la transmission sexuelle du VHC a été largement reconnue au sein des populations d'HARSAH, le traitement du VHC aigu est un phénomène de plus en plus courant (151). Même si de petites études explorent des posologies sans ribavirine, les taux de RVS sont alors plus faibles, et le groupe consensuel européen NEAT sur le traitement du VHC aigu recommande une association de doses standards d'interféron pégylé et de ribavirine en fonction du poids pour traiter le VHC aigu (41). Lorsqu'on obtient une RVR, on recommande 24 semaines de traitement, et un traitement de 48 semaines complètes chez les personnes sans RVR (41). Le traitement est plus efficace chez les personnes traitées dans les 12 à 24 semaines suivant l'acquisition du VHC que si le traitement est retardé de plus d'un an (152, 153).

#### Les interactions médicamenteuses entre les antirétroviraux et les agents thérapeutiques du VHC

Il faut éviter de prescrire de la didanosine, de la stavudine et de la zidovudine conjointement avec l'interféron pégylé et la ribavirine, en raison des risques accrus de toxicité mitochondriale et d'anémie (154,155). Il est important d'atteindre des taux adéquats de ribavirine en dosant la ribavirine en fonction du poids (154,156). Même s'il existe une certaine controverse quant à la diminution possible de l'activité de la ribavirine avec l'utilisation concomitante d'abacavir, des études auprès de cohortes plus vastes n'ont pas démontré de diminution de la RVS (157-161). De plus, des études *in vitro* récentes n'ont pas révélé d'effet de ce genre (162,163). Il existe suffisamment de preuves pour qu'on recommande de continuer d'utiliser cet agent pendant le traitement du VHC conjointement avec la ribavirine dosée en fonction du poids (164).

#### Les interactions médicamenteuses avec les AAD

Le potentiel d'interactions entre les IP du VHC et d'autres classes de médicaments est élevé en raison des caractéristiques pharmacologiques de ces agents, notamment en présence d'une TAR amorcée auparavant, de la population vieillissante du VIH et de la nécessité de prendre en charge les comorbidités (165-167).

Le bocéprévir et le télaprévir sont des substrats et des inhibiteurs du cytochrome P450 (CYP 450) 3A4 (CYP3A4). Ces deux agents inhibent également la glycoprotéine P, et le télaprévir peut inhiber les transporteurs rénaux. De même, les IP et les INNTI du VIH sont des substrats et des inhibiteurs ou des inducteurs de nombreux enzymes et transporteurs hépatiques du CYP450. Le maraviroc, un inhibiteur du CCR5, est un substrat du CYP3A4, mais n'a pas d'effet inhibiteur ou

inducteur sur le système P450. Par conséquent, il y a un fort potentiel d'interactions médicamenteuses dans la population co-infectée, particulièrement lorsqu'il faut traiter simultanément le VHC et le VIH.

Les conséquences négatives des interactions médicamenteuses incluent un rebond de la charge virale du VIH et du VHC et l'apparition d'une résistance, le traitement sous-optimal d'autres maladies ou symptômes, la toxicité des médicaments et la possibilité d'inobservance du traitement. (168).

Un sommaire des interactions pharmacocinétiques potentielles et démontrées entre les antirétroviraux et les AAD est présenté au tableau 10. On observe des interactions pharmacocinétiques bidirectionnelles négatives entre tant le bocéprévir et le télaprévir que les IP rehaussés de ritonavir chez des volontaires sains, entraînant des réductions considérables de l'exposition aux agents du VHC et aux IP du VIH. Par conséquent, il ne faut pas coadministrer de télaprévir avec du darunavir, du fosamprenavir ou du lopinavir potentialisé avec du ritonavir (169), et le bocéprévir n'est pas recommandé avec l'atazanavir, le darunavir ou le lopinavir potentialisé avec le ritonavir (170). Il convient de souligner que, dans l'essai sur le bocéprévir chez les patients co-infectés, l'utilisation de ces IP était autorisée et n'a causé aucun rebond évident de la charge virale du VIH (130). De récents rapports de cas appuient cette observation chez des patients présentant une suppression virologique complète. D'ailleurs, l'augmentation potentielle des taux d'IP du VIH en cas d'insuffisance hépatique avancée et l'activité anti-VIH de l'interféron peuvent surmonter l'impact clinique de ces interactions négatives (171).

Il faut utiliser de plus fortes doses de télaprévir (1 125 mg toutes les 8 heures) en association avec l'éfavirenz (172). D'après des données auprès de volontaires sains, il n'est pas nécessaire de rajuster la dose avec l'étravirine ou la rilpivirine (173). Par contre, les concentrations de bocéprévir sont considérablement réduites en présence d'éfavirenz. Il faut donc éviter cette association (174). Les concentrations d'étravirine sont réduites en présence de bocéprévir, mais on n'est pas certain de la signification clinique de ce phénomène. C'est pourquoi il est impossible de faire des recommandations en matière de coadministration (175). Des données récentes chez des volontaires sains n'ont pas révélé d'interactions significatives entre la rilpivirine et le bocéprévir; un traitement concomitant est peut-être possible (176). La rilpivirine a été coadministrée en toute sécurité avec le siméprévir dans l'étude TMC435-C212 (138).

Le raltégravir n'est pas un substrat, un inducteur ou un inhibiteur du P450, et il peut être utilisé avec les deux IP du VHC sans ajustement de la dose (177-179). Les mutations sous-jacentes à la résistance au VIH peuvent compromettre la suppression du VIH si on change une TAR à base d'IP au raltégravir pour pouvoir utiliser des AAD. Les changements de traitement de cette nature doivent tenir compte des traitements antérieurs du VIH (180). Il est à souligner que l'élvitégravir, un inhibiteur de l'intégrase, est un substrat du CYP3A4, coformulé avec le cobicistat, un stimulant pharmacocinétique. Il présente un potentiel d'interaction avec le bocéprévir et le télaprévir en raison de ses propriétés pharmacocinétiques. Il faut donc éviter sa coadministration jusqu'à ce qu'on possède d'autres données sur le sujet (181). Le dolutégravir est un inhibiteur de l'intégrase en dernière phase de développement. À l'instar du raltégravir, ce n'est pas un substrat, un inducteur ou un inhibiteur du P450, et il peut être utilisé à la fois avec le bocéprévir et le télaprévir sans rajustement de la dose (182).

Le ténofovir est éliminé par les reins. Dans des études sur des volontaires sains, les concentrations plasmatiques maximales de ténofovir étaient plus élevées en présence de bocéprévir (183), et l'aire sous la courbe du ténofovir était plus élevée en présence de télaprévir (184). Ces changements ne sont pas considérés comme pertinents sur le plan clinique, et le ténofovir peut être coadministré tant avec le bocéprévir qu'avec le télaprévir.

Le maraviroc est un substrat du CYP3A4, mais il n'exerce pas d'effets inhibiteurs ou inducteurs des enzymes. Il faut en administrer une dose de 150 mg deux fois par jour lorsqu'on l'administre conjointement avec du bocéprévir ou du télaprévir (185).

## RECOMMANDATIONS

31. Il est essentiel d'évaluer attentivement les interactions médicamenteuses entre les antirétroviraux du VHC et les médicaments coadministrés pour le traitement du VIH et d'autres maladies pour éviter un rebond de la charge virale du VIH ou du VHC, l'apparition d'une résistance, le traitement sous-optimal des maladies concomitantes et la toxicité des médicaments (classe 1, catégorie C).
32. Il faut éviter d'utiliser des régimes thérapeutiques qui comportent de la zidovudine, de la stavudine et de la didanosine chez les patients co-infectés chez qui on envisage un traitement contre le VHC (classe 1, catégorie C).
33. Chez les personnes ayant une infection de génotype 1 qui amorcent un traitement du VHC, les régimes thérapeutiques à base de raltégravir (bocéprévir et télaprévir) ou d'atazanavir potentialisé avec le ritonavir (télaprévir) sont des antirétroviraux de première intention (classe 2b, catégorie B). Le traitement à base de rilpivirine peut être une option thérapeutique de première ligne (télaprévir, bocéprévir).
34. Chez les personnes ayant une infection de génotype 1 qui amorcent un traitement du VHC, on peut envisager d'utiliser l'éfavirenz (télaprévir avec ajustement de la dose) ou l'étravirine (acceptable avec le télaprévir, mais les possibilités cliniques d'interaction avec le bocéprévir demeurent incertaines) et le maraviroc (télaprévir, bocéprévir) (classe 2b, catégorie B).
35. Chez les personnes ayant une infection de génotype 1 qui amorcent un traitement du VHC, on peut envisager de remplacer par l'un des traitements énumérés ci-dessus si les antécédents du traitement du VIH et le profil de résistance le permettent.
36. Chez les patients qui ont une multirésistance aux médicaments du VIH dont l'état est bien contrôlé à l'aide d'une TAR non privilégiée, on peut envisager d'amorcer une trithérapie comprenant des AAD, en consultation avec un médecin expert et un pharmacien ayant une expertise dans la prise en charge des interactions entre les médicaments du VIH et du VHC.

### Les interactions entre les AAD et d'autres classes de médicaments

De nombreux médicaments courants faisant partie de diverses classes risquent d'interagir avec les AAD (tableau 11). Les monographies de produit du bocéprévir et du télaprévir contiennent une liste de médicaments qui ont des interactions connues ou potentielles avec le CYP3A4 (126,169). Parmi les catégories de médicaments responsables d'interactions, soulignons les benzodiazépines (p. ex., midazolam), les inhibiteurs du 5-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A réductase (statines), les macrolides, les rifamycines (p. ex., rifampine), les anti-convulsivants, les antiarythmiques, les psychotropes, les antifongiques, les médicaments contre la dysfonction érectile, les antipsychotiques, les corticoïdes en inhalation, les inhibiteurs des canaux calciques, les immunosuppresseurs et d'autres encore (126,166,169,186). Il faut des connaissances spécialisées pour prendre en charge ces polythérapies complexes. On peut tenter de remplacer ou d'interrompre en toute sécurité le médicament responsable de l'interaction après avoir évalué attentivement le ratio entre les avantages et les risques.

La méthadone peut interagir avec les AAD parce qu'elle est métabolisée par le CYP2C19 et le 3A4. Il a été démontré que la coadministration de méthadone et de télaprévir réduit de 21 % l'exposition à l'énantiomère actif et à la méthadone (187). Cependant, les concentrations libres d'énantiomère actif et de R-méthadone n'étaient pas touchées et, par conséquent, il n'était pas nécessaire d'ajuster la dose. La pharmacocinétique de la buprénorphine n'est pas touchée par le télaprévir. Une coadministration est donc possible en toute sécurité (188). Le bocéprévir a fait l'objet d'études avec la méthadone, la buprénorphine et le naloxone. Tout comme le télaprévir, le bocéprévir a diminué de 15 % l'exposition au R-méthadone. Aucune étude sur les

concentrations libres de méthadone n'a été effectuée. Le bocéprévir était également associé à une augmentation de 19 % et de 33 % de l'exposition du naloxone et de la buprénorphine, respectivement, ce qui est considéré comme non significatif sur le plan clinique (189).

#### RECOMMANDATIONS

37. Il faut procéder à l'évaluation et à la surveillance initiales des interactions médicamenteuses entre le bocéprévir et le télaprévir et les médicaments souvent prescrits, et le faire à des intervalles fréquents pendant le traitement du VHC (classe 1, catégorie C).
38. Il est recommandé de vérifier si la liste de médicaments est complète, d'utiliser une approche systématique pour déterminer les associations susceptibles d'être préoccupantes, de consulter des ressources pertinentes sur les interactions médicamenteuses du VIH, du VHC ou des deux maladies (p. ex., les sites anglais [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org), [www.hivclinic.ca](http://www.hivclinic.ca), [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org), [www.hcvdruginfo.ca](http://www.hcvdruginfo.ca)) et de procéder à une surveillance fréquente des patients pour atténuer les risques d'interactions médicamenteuses (classe 1, catégorie C).
39. Il faut arrêter d'administrer des médicaments non essentiels pendant le traitement du VHC, particulièrement si on utilise des IP du VHC (classe 1, catégorie C).

#### V. LES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES ET LA PRISE EN CHARGE DES CYTOPÉNIES LIÉES AU TRAITEMENT

Tant les antirétroviraux du VIH que les antiviraux actuels du VHC ont de multiples effets secondaires. Par exemple, l'interféron pégylé et la ribavirine provoquent des effets secondaires qui chevauchent ceux de l'éfavirenz et peuvent provoquer des effets secondaires additifs du système nerveux central, y compris la dépression, les changements d'humeur et les pensées suicidaires. L'analyse détaillée des effets secondaires du traitement antiviral du VHC dépasse la portée du présent document, mais elle peut être consultée ailleurs (190).

Pour ce qui est des trithérapies qui contiennent du bocéprévir, le type d'événements indésirables semble avoir une fréquence et une sévérité similaires à celles déclarées chez les patients mono-infectés par le VHC (128). Les effets gastro-intestinaux indésirables, y compris l'anorexie, la diarrhée, les vomissements et la dysgueusie, étaient plus fréquents chez les patients qui prenaient du bocéprévir (28 % à 34 %) que chez ceux qui prenaient seulement de l'interféron pégylé et de la ribavirine (15 % à 18 %). Les événements indésirables chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC qui prenaient un traitement au télaprévir, à l'interféron et à la ribavirine avaient une fréquence et une sévérité similaires à celles des populations mono-infectées par le VHC à l'étude qui prenaient un traitement contenant du télaprévir (131). On n'a observé d'éruption cutanée sévère dans aucun des deux groupes. Toutefois, des éruptions cutanées de sévérité bénigne à modérée se sont manifestées chez 34 % et 23 % des patients qui prenaient du télaprévir ou un placebo, respectivement.

Les cytopénies sont d'un intérêt particulier dans les cas de co-infection par le VIH et le VHC. L'interféron cause une diminution de la numération lymphocytaire totale, qui peut influencer sur l'interprétation de la numération des lymphocytes T CD4. Le pourcentage de cellules CD4, plutôt que leur nombre absolu, peut constituer une mesure plus pertinente de l'efficacité immunologique pendant le traitement antiviral du VHC. La prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* et d'autres infections opportunistes n'est pas recommandée systématiquement lorsque la numération absolue des cellules CD4 chute sous les 200 cellules/ $\mu$ L ou que le pourcentage de cellules CD4 fléchit sous les 20 % pendant un traitement à l'interféron pégylé et à la ribavirine, mais certains praticiens peuvent choisir de l'entreprendre.

L'anémie est un événement indésirable courant lié au traitement. Elle découle de l'hémolyse liée à la ribavirine ainsi que de la suppression de la moelle osseuse causée par le bocéprévir, le télaprévir et l'interféron. L'anémie s'est manifestée chez 37 % des patients mono-infectés naïfs,

par rapport à 19 % des patients qui prenaient de l'interféron pégylé et de la ribavirine (123), dont 9 % acquéraient un taux d'hémoglobine inférieur à 85 g/L, par rapport à 2 % chez les sujets témoins. Dans des études sur le bocéprévir auprès de populations naïves au traitement, on observait d'une anémie chez 49 % des sujets prenant du bocéprévir, par rapport à 29 % des sujets témoins (121). Dans l'ensemble, 13 % des sujets témoins et 21 % des patients prenant du bocéprévir ont dû réduire leur dose de ribavirine en raison de l'anémie. De l'érythropoïétine a été administrée à 24 % des sujets témoins et à 43 % des patients prenant du bocéprévir (121).

Les taux d'anémie chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC semblent similaires à ceux observés chez les personnes mono-infectées. Chez les patients traités au bocéprévir, les taux d'anémie s'élevaient à 41 % par rapport à 26 % chez les sujets témoins (128). De l'érythropoïétine a été administrée chez 38 % et 21 % des patients à l'étude.

Chez les personnes mono-infectées, l'apparition d'anémie ou une diminution de la dose de ribavirine ne s'associe pas à une diminution de la RVS chez les patients traités au bocéprévir ou au télaprévir. De plus, on n'observait pas de différence de RVS entre les patients chez qui on avait réduit la dose de ribavirine pour traiter l'anémie et ceux qui étaient traités à l'érythropoïétine (191). On ne possède pas de données similaires à l'égard des populations co-infectées par le VIH et le VHC.

La neutropénie est liée au traitement à l'interféron, et on a observé des taux plus élevés de neutropénie chez les personnes qui prennent du bocéprévir (121). Cependant, le risque d'infection n'est pas plus élevé en cas de neutropénie liée au traitement du VHC. Dans une analyse rétrospective auprès de 192 personnes ayant reçu un traitement du VHC entre 2000 et 2005 (192), le taux d'infection s'élevait à 1,17 cas sur 100 personnes-semaines de traitement. Dans l'analyse de régression, on n'a établi aucune association avec le degré de neutropénie (192). On a observé des résultats similaires dans d'autres cohortes (193,194), et dans une étude randomisée de réduction de la dose par rapport au facteur de croissance (facteur de stimulation des colonies de granulocytes ou érythropoïétine) en cas de cytopénies liées au VHC chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC (195). D'après ces résultats, il n'est pas justifié de procéder à une réduction importante de la dose d'interféron ou de recourir à un facteur de stimulation des colonies de granulocytes.

Les patients cirrhotiques mono-infectés par le VHC qui prenaient du bocéprévir et du télaprévir par l'entremise d'un programme d'accès pour des raisons humanitaires en France (CUPIC, ANRS C020) ont présenté un plus grand risque de graves effets secondaires, y compris l'anémie, exigeant des transfusions et la prise d'érythropoïétine. Dans l'ensemble, les effets secondaires étaient plus importants au sein de cette cohorte, y compris le sepsis, la décompensation hépatique et plusieurs décès (196). Au sein de l'étude CUPIC, l'association d'un taux initial d'albumine inférieur à 35 g/L et de plaquettes inférieur à  $100 \times 10^9$ /L permettait de déterminer les patients à haut risque de sepsis, de décompensation hépatique ou de décès.

#### RECOMMANDATIONS

40. La surveillance étroite des effets secondaires s'impose pendant le traitement du VHC (classe 1, catégorie C).
41. L'anémie liée aux IP du VHC doit d'abord être prise en charge par une réduction de la dose de ribavirine. Il n'est pas recommandé d'administrer de l'érythropoïétine pour le traitement de première ligne de l'anémie (classe 2b, catégorie B).
42. La neutropénie qui se manifeste pendant le traitement du VHC ne s'associe pas à un risque d'infection plus élevé. Il n'est pas recommandé de procéder à une réduction importante de la dose d'interféron pégylé ou de ribavirine ou d'utiliser un facteur de stimulation des colonies de granulocytes (classe 2b, catégorie C).

## VI. LE VIH ET LA TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

Le traitement de l'insuffisance hépatocellulaire inclut la transplantation hépatique orthotopique. Le VIH ne devrait pas être une contre-indication à la transplantation. Il existe des lignes directrices sur la transplantation hépatique à la fois en Europe et aux États-Unis (197-199). En plus de respecter les exigences relatives à la transplantation hépatique, les patients atteints du VIH doivent présenter une suppression virologique et une numération des cellules CD4 de plus de 200 cellules/ $\mu$ L et ne doivent pas avoir d'antécédents récents d'infections opportunistes. Même si, chez les personnes infectées par le VIH, les issues de la transplantation n'ont été évaluées que dans des études portant sur de petites cohortes, les issues à court terme semblent similaires à celles des populations générales de greffés. Toutefois, la survie à long terme est peut-être réduite et les complications infectieuses, accrues (200-202). Une récente analyse (203) du programme de transplantation d'Espagne (84 patients co-infectés) a révélé un taux de survie de 54 % au bout de cinq ans, par rapport à 71 % chez les patients mono-infectés par le VHC. De même, dans une analyse de l'expérience de transplantation allemande (204), 60 % des patients (19 sur 32) présentaient une survie médiane de 60 mois.

La récurrence du VHC est pratiquement universelle après une transplantation, tant chez les patients mono-infectés que chez les patients co-infectés. Le traitement du VHC est complexe après la transplantation. La possibilité d'utiliser les AAD sur le marché est encore limitée par les interactions médicamenteuses. On sait que les AAD interagissent avec le CYP3A4 et la glycoprotéine P, mais l'interaction anticipée ne se produit pas toujours comme prévu (205). Les patients qui ont subi une transplantation hépatique et qui prennent des immunosuppresseurs sont particulièrement vulnérables à de graves interactions médicamenteuses, parce que le métabolisme de la cyclosporine et du tacrolimus sont hautement dépendants du CYP3A4 (206). L'interaction du bocéprévir et du télaprévir avec la cyclosporine chez des volontaires sains a suscité une augmentation de l'exposition à la cyclosporine 2,7 fois et 4,6 fois plus élevée, respectivement (207,208). La magnitude de l'interaction était plus importante avec le tacrolimus, car son exposition était 17 fois plus élevée avec le bocéprévir et 70 fois plus élevée avec le télaprévir. De toute évidence, il faudra concevoir un protocole posologique pour les immunosuppresseurs. Entre-temps, il faut faire preuve d'une extrême prudence. Tant qu'on ne possédera pas plus d'information au sujet des personnes infectées par le VHC, il faut décider de coadministrer les AAD actuels avec de la cyclosporine ou du tacrolimus en fonction de chaque cas, avec l'appui d'experts en pharmacie, en hépatologie et en infectiologie (209,210). Heureusement, le siméprévir et le sofosbuvir, des AAD à l'étude qui font tous deux l'objet d'un processus d'homologation, ne causent pas d'interactions médicamenteuses significatives avec le tacrolimus ou le sirolimus.

### RECOMMANDATION

43. Il faut envisager une transplantation hépatique chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC si tous les critères nécessaires sont respectés (classe 2a, catégorie C).

### CONCLUSIONS

La co-infection par le VIH et le VHC est courante au Canada et s'associe surtout à des antécédents d'administration de produits sanguins infectés par le VHC avant le dépistage universel, ou à des antécédents de consommation de drogues ou d'alcool. Chez les HARSAH atteints du VIH, la transmission sexuelle constitue également un risque de VHC. Les personnes co-infectées présentent un taux élevé de comorbidités qui nuisent à leur état de santé. Par conséquent, il faut adopter des stratégies de réduction des méfaits pour réduire le risque d'infection au sein de populations à haut risque comme les UDI et les populations carcérales.

La co-infection s'associe à un risque plus élevé d'évolution de l'insuffisance hépatique. L'insuffisance hépatocellulaire est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité chez les personnes co-infectées.

Il faut évaluer toutes les personnes co-infectées par le VIH et le VHC pour savoir si elles doivent recevoir un traitement du VHC. On peut éviter des interactions médicamenteuses, réduire la polypharmacie causée par le traitement concomitant du VIH et du VHC et peut-être améliorer la future tolérabilité aux antirétroviraux grâce à une amorce rapide du traitement du VHC dès que la numération des cellules CD4 est égale ou supérieure à 500 cellules/ $\mu$ L. Chez les personnes qui ne peuvent entreprendre un traitement du VHC en raison de comorbidités instables, il faut envisager d'initier rapidement une TAR pour ralentir l'évolution de l'insuffisance hépatique.

La norme actuelle de soins chez les patients infectés par le génotype 1 consiste à administrer de l'interféron pégylé, de la ribavirine et un IP du VHC (bocéprévir ou télaprévir). Il faut alors évaluer attentivement les interactions médicamenteuses avec la TAR et les autres médicaments courants. On recommande actuellement une thérapie totale à durée fixe de 48 semaines à l'interféron pégylé et à la ribavirine, accompagnée de 12 semaines de télaprévir ou de 44 semaines de bocéprévir. Actuellement, il n'y a pas de données pour orienter les décisions d'écourter le traitement ou de reprendre le traitement des personnes co-infectées.

La norme actuelle de soins des patients infectés par le génotype 2 ou 3 demeure la bithérapie à l'interféron pégylé et à la ribavirine. Il est recommandé de doser la ribavirine en fonction du poids. On peut adopter un traitement de 24 semaines en fonction de la réponse lorsqu'on obtient une RVR, et un traitement de 48 semaines si on ne l'obtient pas ou si le patient est cirrhotique.

Chez les personnes atteintes d'une insuffisance hépatique bénigne, on peut envisager une surveillance prudente et un report du traitement en attendant l'accès aux nouveaux traitements utilisant des AAD de prochaine génération pour réduire le nombre de comprimés et d'événements indésirables.

Il ne faut pas considérer que le VIH est un obstacle à la transplantation hépatique chez les patients co-infectés.

## SOMMAIRE DES RECOMMANDATIONS

### I. L'épidémiologie de la co-infection par le VIH et le VHC

1. Toutes les personnes infectées par le VIH devraient subir un test de dépistage des anticorps du VHC lors de leur première évaluation. Ce test de dépistage devrait être répété périodiquement au moins tous les ans, notamment chez les personnes à haut risque initialement négatives (telles que les UDI, les Autochtones et les détenus ou les anciens détenus). Les HARSAH séropositifs devraient subir un dépistage des anticorps du VHC tous les ans, de même qu'un dosage des taux d'enzymes hépatiques tous les six mois s'ils sont actifs sexuellement et s'ils ont des comportements à haut risque. Il faudrait effectuer un test d'anticorps du VHC et d'ARN du VHC en cas d'augmentation inexplicite des taux d'enzymes hépatiques (classe 2a, catégorie C).
2. Le diagnostic d'une co-infection par le VHC en présence du VIH permet de réduire les risques de transmission et de complications, d'effectuer un counseling adéquat et d'aiguiller les personnes vers des services de soins et de réduction des méfaits (classe 1, catégorie C).

### II. La prise en charge du VIH chez les personnes co-infectées

3. L'initiation de la TAR peut permettre de ralentir l'évolution de la maladie hépatique chez les patients co-infectés. L'initiation précoce de la TAR est recommandée chez toutes les personnes dont la numération des cellules CD4 est inférieure à 500 cellules/ $\mu$ L (classe 1, catégorie B).
4. On devrait envisager d'initier une TAR chez les personnes dont la numération des cellules CD4 est égale ou supérieure à 500 cellules/ $\mu$ L lorsqu'un traitement pour le VHC n'est pas possible à court terme (classe 2a, catégorie B) chez les patients ayant subi une évaluation adéquate et approfondie de leur capacité de prendre correctement une TAR et qui se sont fait conseiller d'envisager la TAR à plus long terme.

5. Il faudrait initier les TAR de première et deuxième lignes conformément aux lignes directrices actuelles en raison de leur efficacité et de leur tolérabilité, chez les patients co-infectés (classe 1, catégorie A).
6. Il faut envisager un traitement pour le VHC avant l'initiation d'un TAR chez les personnes ayant une infection au VIH au stade précoce, pour diminuer le risque d'hépatotoxicité lié aux antirétroviraux et éviter le risque d'interactions entre la TAR et le traitement du VHC (classe 2a, catégorie C).

### III. L'évaluation et la prise en charge initiales des patients co-infectés

7. Les patients dont des anticorps du VHC sont confirmés devraient subir une évaluation pour mesurer l'ARN du VHC (classe 1, catégorie C).
8. Chez les personnes dont l'ARN du VHC est positif, la détermination du génotype est indiquée. (classe 1, catégorie C).
9. Les personnes dont l'ARN du VHC est négatif devraient reprendre le test au moins une fois pour confirmer la clairance spontanée si leurs enzymes hépatiques sont élevés (classe 1, catégorie C).
10. Tous les patients devraient subir un test de dépistage de l'hépatite A et B et devraient être vaccinés s'ils ne sont pas immunisés (classe 1, catégorie C).
11. Il faut évaluer les patients de manière à déterminer la présence possible d'autres maladies pouvant susciter ou aggraver une insuffisance hépatique chronique (tableau 4) (classe 1, catégorie C).
12. Tous les patients devraient profiter systématiquement d'un counseling sur la nécessité de réduire ou cesser leur consommation d'alcool (classe 1, catégorie C).
13. On ne peut pas utiliser seulement les critères d'ALT pour déterminer la nécessité d'initier un traitement chez les patients co-infectés (classe 2a, catégorie C).
14. On devrait envisager une échographie abdominale de base chez tous les patients (classe 2a, catégorie B).
15. Il est conseillé de procéder à l'évaluation initiale de la fibrose hépatique (p. ex., Fibroscan, fibrotest, APRI) pour déterminer le degré de fibrose hépatique et l'urgence de traiter le VHC (classe 2a, catégorie B).
16. On peut envisager d'évaluer la fibrose hépatique par biopsie hépatique si aucune méthode non invasive de détermination de la fibrose n'est disponible ou si d'autres diagnostics sont suspectés.
17. Les patients présentant une cirrhose devraient être dépistées pour le CHC par échographie tous les six mois (classe 1, catégorie B).
18. Il faut envisager une gastroscopie chez les patients cirrhotiques afin de dépister les varices œsophagiennes (classe 1, catégorie B).

### IV. Le traitement des patients co-infectés par le VHC

19. Tous les patients co-infectés devraient être évalués en vue du traitement du VHC (classe 1, catégorie A).
20. Il est essentiel d'évaluer la consommation de drogues et d'alcool, l'état de santé mentale, la stabilité du logement et la sécurité alimentaire en vue d'un traitement du VHC (classe 1, catégorie B).
21. La toxicomanie ne devrait pas être considérée comme un critère d'exclusion absolu au traitement du VHC.
22. Une approche multidisciplinaire est recommandée pour une prise en charge optimale des patients avant et pendant le traitement du VHC (classe 1, catégorie B).
23. Il est essentiel d'évaluer les contre-indications possibles à un traitement à base d'interféron (classe 1, catégorie C).
24. Des taux de financement suffisants des programmes de traitement du VHC et l'élimination des obstacles au traitement sont nécessaires pour optimiser la participation aux soins et maximiser l'efficacité du traitement (classe 1, catégorie C).

25. Les patients co-infectés par le VIH et le VHC avec génotype 1 devraient être traités avec le bocéprévir ou le télaprévir associé à l'interféron pégylé et la ribavirine (classe 1, catégorie A).
26. Il faut utiliser le télaprévir pendant les 12 premières semaines, tandis que pour le bocéprévir, une phase préparatoire de 4 semaines avec l'interféron pégylé et la ribavirine doit être complétée et se poursuivre pour la durée prescrite du traitement (classe 1, catégorie A).
27. Il est actuellement recommandé d'administrer un traitement de 48 semaines complètes à l'interféron pégylé et à la ribavirine, parce qu'il n'existe pas de données probantes à jour sur la thérapie en fonction de la réponse au traitement chez les patients co-infectés (classe 1, catégorie C).
28. En contexte de co-infection par le VIH et le VHC, il faut adapter les règles de futilité standards lors des semaines 4, 12 et 24 (télaprévir), ou des semaines 8, 12 et 24 (bocéprévir) élaborées pour les patients mono-infectés (classe 1, catégorie C).
29. Il n'existe pas de données publiées sur la RVS à l'égard du traitement de deuxième intention des personnes de génotype 1 qui ont eu une réponse nulle ou partielle ou une rechute et qui étaient co-infectées par le VIH. Cependant, on peut envisager un traitement de deuxième intention conforme aux protocoles utilisés chez les patients mono-infectés (classe 2b, catégorie C).
30. Dans le cas des génotypes 2 et 3, on recommande une posologie de ribavirine administrée en fonction du poids, un traitement de 24 semaines chez les personnes qui obtiennent une RVR, et de 48 semaines chez celles qui n'obtiennent pas de RVR ou qui présentent une fibrose importante (classe 1, catégorie A).
31. Il est essentiel d'évaluer attentivement les interactions médicamenteuses entre les antiviraux du VHC et les médicaments coadministrés pour le traitement du VIH et d'autres maladies pour éviter un rebond de la charge virale du VIH ou du VHC, l'apparition d'une résistance, le traitement sous-optimal des maladies concomitantes et la toxicité des médicaments (classe 1, catégorie C).
32. Il faut éviter d'utiliser des régimes thérapeutiques qui comportent de la zidovudine, de la stavudine et de la didanosine chez les patients co-infectés chez qui on envisage un traitement contre le VHC (classe 1, catégorie C).
33. Chez les personnes ayant une infection de génotype 1 qui amorcent un traitement du VHC, les régimes thérapeutiques à base de raltégravir (bocéprévir et télaprévir) ou d'atazanavir potentialisé avec le ritonavir (télaprévir) sont des antiviraux de première intention (classe 2b, catégorie B). Le traitement à base de rilpivirine peut être une option thérapeutique de première ligne (télaprévir, bocéprévir).
34. Chez les personnes ayant une infection de génotype 1 qui amorcent un traitement du VHC, on peut envisager d'utiliser l'éfavirenz (télaprévir avec ajustement de la dose) ou l'étravirine (acceptable avec le télaprévir, mais les possibilités cliniques d'interaction avec le bocéprévir demeurent incertaines) et le maraviroc (télaprévir, bocéprévir) (classe 2b, catégorie B).
35. Chez les personnes ayant une infection du génotype 1 qui amorcent un traitement du VHC, on peut envisager de remplacer par l'un des traitements énumérés ci-dessus si les antécédents du traitement du VIH et le profil de résistance le permettent.
36. Chez les patients qui ont une multirésistance aux médicaments du VIH dont l'état est bien contrôlé à l'aide d'une TAR non privilégiée, on peut envisager d'amorcer une trithérapie comprenant des AAD, en consultation avec un médecin expert et un pharmacien ayant une expertise dans la prise en charge des interactions entre les médicaments du VIH et du VHC.
37. Il faut procéder à l'évaluation et à la surveillance initiales des interactions médicamenteuses entre le bocéprévir et le télaprévir et les médicaments souvent prescrits, et le faire à des intervalles fréquents pendant le traitement du VHC (classe 1, catégorie C).

38. Il est recommandé de vérifier si la liste de médicaments est complète, d'utiliser une approche systématique pour déterminer les associations susceptibles d'être préoccupantes, de consulter des ressources pertinentes sur les interactions médicamenteuses du VIH, du VHC ou des deux maladies (p. ex., les sites anglais [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org), [www.hivclinic.ca](http://www.hivclinic.ca), [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org), [www.hcvdruginfo.ca](http://www.hcvdruginfo.ca)) et de procéder à une surveillance fréquente des patients pour atténuer les risques d'interactions médicamenteuses (classe 1, catégorie C).
39. Il faut arrêter d'administrer des médicaments non essentiels pendant le traitement du VHC, particulièrement si on utilise des IP du VHC (classe 1, catégorie C).

#### V. Les événements indésirables et la prise en charge des cytopénies liées au traitement

40. La surveillance étroite des effets secondaires s'impose pendant le traitement du VHC (classe 1, catégorie C).
41. L'anémie liée aux IP du VHC doit d'abord être prise en charge par une réduction de la dose de ribavirine. Il n'est pas recommandé d'administrer de l'érythropoïétine pour le traitement de première ligne de l'anémie (classe 2b, catégorie B).
42. La neutropénie qui se manifeste pendant le traitement du VHC ne s'associe pas à un risque d'infection plus élevé. Il n'est pas recommandé de procéder à une réduction importante de la dose d'interféron pégylé ou de ribavirine ou d'utiliser un facteur de stimulation des colonies de granulocytes (classe 2b, catégorie C).

#### VI. Le VIH et la transplantation hépatique

43. Il faut envisager une transplantation hépatique chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC si tous les critères nécessaires sont respectés (classe 2a, catégorie C).

### ANNEXE

#### Le groupe de travail des directives sur la co-infection par le VIH et le VHC du Réseau canadien pour les essais VIH des IRSC se compose des personnes suivantes :

- Brian Conway – *Vancouver Infectious Diseases Centre*, Vancouver (Colombie-Britannique)
- Curtis Cooper – Université d'Ottawa, L'Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa, Ottawa (Ontario)
- Pierre Côté – Clinique médicale Quartier latin, Montréal (Québec)
- Pierre Giguère – L'Hôpital d'Ottawa, Ottawa (Ontario)
- Mark Hull – Université de la Colombie-Britannique et *BC Centre for Excellence in HIV/AIDS*, Vancouver (Colombie-Britannique)
- Marina Klein – Institut thoracique de Montréal, Montréal (Québec)
- Marc Poliquin – Clinique médicale l'Actuel, Montréal (Québec)
- Stephen Shafran – Université de l'Alberta, Edmonton (Alberta)
- Alice Tseng – *Toronto General Hospital*, Toronto (Ontario)
- Marie-Louise Vachon – Centre hospitalier universitaire de Québec, Québec (Québec)
- Sylvie Vézina – Clinique médicale l'Actuel, Montréal (Québec)
- Sharon Walmsley – Université de Toronto, Toronto (Ontario)

**FINANCEMENT** : Le Réseau des essais du VIH des Instituts de recherche en santé du Canada, le programme de subventions pour réunions, planification et diffusion des IRSC et l'Association canadienne de recherche sur le VIH ont subventionné l'élaboration des présentes directives. Les chercheurs expriment également leur reconnaissance à Merck Canada, Abbvie, Vertex, Janssen, Roche et Gilead Sciences pour leurs subventions sans restrictions.

**CONFLITS D'INTÉRÊTS** : MH a été consultant et conférencier pour Bristol Myers Squibb, Gilead, Merck, Janssen et Vertex. MK a été consultant pour GlaxoSmithKline et ViiV Healthcare, détient des subventions de Merck, a été conférencier pour Bristol Myers Squibb, GlaxoSmithKline et ViiV Healthcare et a préparé des présentations de formation pour Gilead, GlaxoSmithKline et ViiV Healthcare. SS et CC ont été consultants et

conférenciers pour AbbVie, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Gilead, Janssen, Merck, Roche et Vertex. PC a été consultant pour Gilead et Vertex et a décroché des subventions de recherche de Janssen, BMS, Abbvie et Gilead. AT a reçu des subventions d'éducation sans restrictions et donné des conférences pour Merck, Gilead et Vertex. PG a reçu des subventions d'éducation de Merck et Vertex.

**REMERCIEMENTS** : Les auteurs remercient Andrew Matejcic, de l'Association canadienne de recherche sur le VIH, et Kevin Pendergraft, du Réseau canadien des essais VIH des IRSC, pour leur apport à l'élaboration des lignes directrices et au transfert du savoir.

### RÉFÉRENCES

1. Nakagawa F, Lodwick RK, Smith CJ et coll. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *AIDS (London, England)* 2012;26:335-43.
2. Ly KN, Xing J, Kleven RM, Jiles RB, Ward JW, Holmberg SD. The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007. *Ann Intern Med* 2012;156:271-8.
3. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N et coll. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: The D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006;166:1632-41.
4. Coffin CS, Fung SK, Ma MM, Association canadienne pour l'étude du foie. Management of chronic hepatitis B: Canadian Association for the Study of the Liver consensus guidelines. *Can J Gastroenterol* 2012;26:917-38.
5. Myers RP, Ramji A, Bilodeau M, Wong S, Feld JJ. An update on the management of hepatitis C: Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol* 2012;26:359-75.
6. Lima VD, Hogg RS, Harrigan PR et coll. Continued improvement in survival among HIV-infected individuals with newer forms of highly active antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)* 2007;21:685-92.
7. Hogg RS, Yip B, Kully C et coll. Improved survival among HIV-infected patients after initiation of triple-drug antiretroviral regimens. *CMAJ* 1999;160:659-65.
8. Thomas DL. The challenge of hepatitis C in the HIV-infected person. *Ann Rev Med* 2008;59:473-85.
9. Klein MB, Rollet K, Saeed S et coll. HIV and hepatitis C virus co-infection in Canada: Challenges and opportunities for reducing preventable morbidity and mortality. *HIV Med* 2013;14:10-20.
10. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5:558-67.
11. Hépatite C – Prévalence mondiale (mise à jour) : Organisation mondiale de la santé, 2003. [www.who.int/docstore/wer/pdf/1997/wer7246.pdf](http://www.who.int/docstore/wer/pdf/1997/wer7246.pdf) (consulté le 16 octobre 2013)
12. Épidémiologie de l'infection aiguë par le virus de l'hépatite C au Canada : résultats du Système de surveillance accrue des souches de l'hépatite A (SSASH). Agence de la santé publique du Canada, 2008. <[http://publications.gc.ca/collections/collection\\_2011/aspc-phac/HP40-41-2010-fra.pdf](http://publications.gc.ca/collections/collection_2011/aspc-phac/HP40-41-2010-fra.pdf)> (consulté le 17 mai 2013).
13. Remis RS. Modélisation de l'incidence et de la prévalence de l'hépatite C et de ses séquelles au Canada, 2007. In: Division des infections acquises dans la collectivité. Ottawa: Agence de la santé publique du Canada, 2007.
14. Althoff KN, Eichelberger M, Gange SJ et coll. Seroincidence of 2009 H1N1 infection in HIV-infected and HIV-uninfected women prior to vaccine availability. *AIDS (London, England)* 2011;25:1229-32.
15. Parent R, Alary M, Morissette C, Roy E, Leclerc P, Allard PR. Surveillance des maladies infectieuses chez les utilisateurs de drogue par injection : épidémiologie du VIH de 1995 à 2008: Institut national de santé publique. 2009. <[www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1021\\_SurvMallInfectUDI\\_VIHVHC2008.pdf](http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1021_SurvMallInfectUDI_VIHVHC2008.pdf)> (consulté le 16 octobre 2013)
16. Agence de la santé publique du Canada. Le VIH/sida chez les Autochtones au Canada. Actualités en épidémiologie du VIH/sida, juillet 2010. Ottawa: Division de la surveillance et de l'évaluation des risques, Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections, 2010.
17. Saskatchewan Ministry of Health. Saskatchewan HIV Strategy. 2012 <[www.health.gov.sk.ca/HIV-strategy-update](http://www.health.gov.sk.ca/HIV-strategy-update)> (consulté en avril 2013)

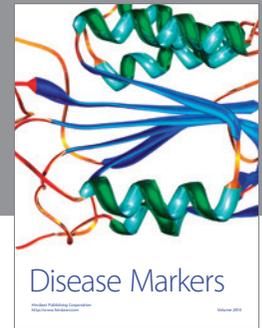
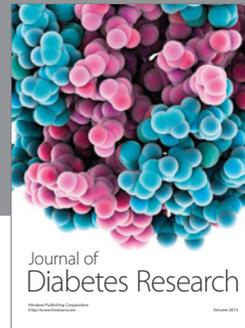
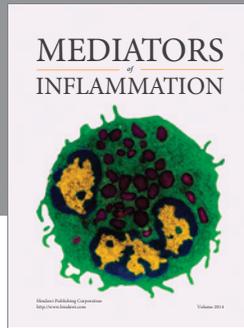
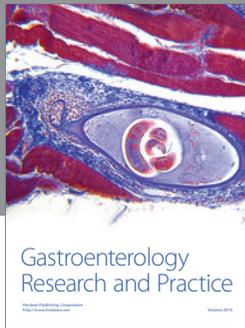
18. Wood E, Montaner JS, Li K et coll. Burden of HIV infection among aboriginal injection drug users in Vancouver, British Columbia. *Am J Public Health* 2008;98:515-9.
19. Calzavara L, Ramuscak N, Burchell AN et coll. Prevalence of HIV and hepatitis C virus infections among inmates of Ontario remand facilities. *CMAJ* 2007;177:257-61.
20. Zakaria D, Thompson JM, Jarvis A, Borgatta F. Résumé des premiers résultats du Sondage national de 2007 auprès des détenu(e)s sur les maladies infectieuses et les comportements à risque. Service correctionnel du Canada, 2010.
21. Miller CL, Johnston C, Spittal PM et coll. Opportunities for prevention: Hepatitis C prevalence and incidence in a cohort of young injection drug users. *Hepatology* 2002;36:737-42.
22. Spittal PM, Pearce ME, Chavoshi N et coll. The Cedar Project: High incidence of HCV infections in a longitudinal study of young Aboriginal people who use drugs in two Canadian cities. *BMC Publ Health* 2012;12:632.
23. Collins CL, Kerr T, Tyndall MW et coll. Rationale to evaluate medically supervised safer smoking facilities for non-injection illicit drug users. *Can J Public Health* 2005;96:344-47.
24. Wood E, Kerr T, Spittal PM et coll. The potential public health and community impacts of safer injecting facilities: Evidence from a cohort of injection drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;2003;32:2-8.
25. Wood E, Kerr T, Montaner JS et coll. Rationale for evaluating North America's first medically supervised safer-injecting facility. *Lancet Infect Dis* 2004;4:301-6.
26. Kerr T, Stoltz JA, Tyndall M et coll. Impact of a medically supervised safer injection facility on community drug use patterns: A before and after study. *BMJ* 2006;332:220-2.
27. Clarke JG, Stein MD, Hanna L, Sobota M, Rich JD. Active and former injection drug users report of HIV risk behaviors during periods of incarceration. *Subst Abuse* 2001;22:209-16.
28. Milloy MJ, Wood E, Small W et coll. Incarceration experiences in a cohort of active injection drug users. *Drug Alcohol Rev* 2008;27:693-9.
29. Orsi MM, Brochu S. [The place of syringe exchange programs in reducing harm in Canadian prisoners]. *Can J Public Health* 2009;100:29-31.
30. Buxton JA, Yu A, Kim PH et coll. HCV co-infection in HIV positive population in British Columbia, Canada. *BMC Publ Health* 2010;10:225.
31. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL et coll. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: The HCV partners study. *Hepatology* 2013;57:881-9.
32. Urbanus AT, van de Laar TJ, Stolte IG et coll. Hepatitis C virus infections among HIV-infected men who have sex with men: An expanding epidemic. *AIDS* 2009;23:F1-7.
33. Danta M, Dusheiko GM. Acute HCV in HIV-positive individuals – a review. *Curr Pharm Des* 2008;14:1690-7.
34. Vogel M, Rockstroh JK. Treatment of acute hepatitis C in HIV infection. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:4-9.
35. Wright TL, Hollander H, Pu X et coll. Hepatitis C in HIV-infected patients with and without AIDS: Prevalence and relationship to patient survival. *Hepatology* 1994;20:1152-5.
36. Yaphe S, Bozinoff N, Kyle R, Shivkumar S, Pai NP, Klein M. Incidence of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men with and without HIV infection: A systematic review. *Sex Transm Infect* 2012;88:558-64.
37. Richardson D, Fisher M, Sabin CA. Sexual transmission of hepatitis C in MSM may not be confined to those with HIV infection. *J Infect Dis* 2008;197:1213-4.
38. van de Laar T, van der Bij A, Prins M et coll. Increase in HCV incidence among men who have sex with men in Amsterdam most likely caused by sexual transmission. *J Infect Dis* 2007;196:230-8.
39. Jin F, Prestage GP, Matthews G et coll. Prevalence, incidence and risk factors for hepatitis C in homosexual men: Data from two cohorts of HIV-negative and HIV-positive men in Sydney, Australia. *Sex Transm Infect* 2010;86:25-8.
40. Matthews GV, Pham ST, Hellard M et coll. Patterns and characteristics of hepatitis C transmission clusters among HIV-positive and HIV-negative individuals in the Australian trial in acute hepatitis C. *Clin Infect Dis* 2011;52:803-11.
41. Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: Recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *AIDS* 2011;25:399-409.
42. Linas BP, Wong AY, Schackman BR, Kim AY, Freedberg KA. Cost-effective screening for acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2012;55:279-90.
43. Klein MB, Saeed S, Yang H et coll. Cohort profile: The Canadian HIV-Hepatitis C Co-infection Cohort Study. *Int J Epidemiol* 2010;39:1162-9.
44. Andonov A, Chaudhary RK. Genotyping of Canadian hepatitis C virus isolates by PCR. *J Clin Microbiol* 1994;32:2031-4.
45. de Bruijne J, Schinkel J, Prins M et coll. Emergence of hepatitis C virus genotype 4: Phylogenetic analysis reveals three distinct epidemiological profiles. *J Clin Microbiol* 2009;47:3832-8.
46. Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS. The past incidence of hepatitis C virus infection: Implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 2000;31:777-82.
47. Graham CS, Baden LR, Yu E et coll. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001;33:562-9.
48. Sanchez-Quijano A, Andreu J, Gavilan F et coll. Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the natural course of chronic parenterally acquired hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:949-53.
49. Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L et coll. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997;26:1-5.
50. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: A meta-analysis. *AIDS* 2008;22:1979-91.
51. Fierer DS, Uriel AJ, Carriero DC et coll. Liver fibrosis during an outbreak of acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men: A prospective cohort study. *J Infect Dis* 2008;198:683-6.
52. Rosenthal E, Salmon-Ceron D, Lewden C et coll. Liver-related deaths in HIV-infected patients between 1995 and 2005 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network (Mortavic 2005 study in collaboration with the Mortalite 2005 survey, ANRS EN19). *HIV Med* 2009;10:282-9.
53. Salmon-Ceron D, Rosenthal E, Lewden C et coll. Emerging role of hepatocellular carcinoma among liver-related causes of deaths in HIV-infected patients: The French national Mortalite 2005 study. *J Hepatol* 2009;50:736-45.
54. Giordano TP, Kramer JR, Soucek J, Richardson P, El-Serag HB. Cirrhosis and hepatocellular carcinoma in HIV-infected veterans with and without the hepatitis C virus: A cohort study, 1992-2001. *Arch Intern Med* 2004;164:2349-54.
55. Kramer JR, Giordano TP, Soucek J, Richardson P, Hwang LY, El-Serag HB. The effect of HIV coinfection on the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in U.S. veterans with hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2005;100:56-63.
56. Merchante N, Merino E, Lopez-Aldeguer J et coll. Increasing incidence of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients in Spain. *Clin Infect Dis* 2013;56:143-50.
57. Brau N, Fox RK, Xiao P et coll. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: A U.S.-Canadian multicenter study. *J Hepatol* 2007;47:527-37.
58. Garcia-Samaniego J, Rodriguez M, Berenguer J et coll. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001;96:179-83.
59. Kwong JC, Crowcroft NS, Campitelli MA et coll. Ontario Burden of Infectious Disease Study (ONBOIDS): An OAHPP/ICES Report. Toronto: Ontario Agency for Health Protection and Promotion, Institute for Clinical Evaluative Sciences, 2010.
60. Werb D, Wood E, Kerr T, Hershfield N, Palmer RW, Remis RS. Treatment costs of hepatitis C infection among injection drug users in Canada, 2006-2026. *Int J Drug Policy* 2011;22:70-6.
61. Brau N, Salvatore M, Rios-Bedoya CF et coll. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol* 2006;44:47-55.
62. Tural C, Fuster D, Tor J et coll. Time on antiretroviral therapy is a protective factor for liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus (HCV) co-infected patients. *J Viral Hepatitis* 2003;10:118-25.
63. Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G et coll. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003;362:1708-13.

64. Bonacini M, Louie S, Bzowej N, Wohl AR. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: A cohort study. *AIDS* 2004;18:2039-45.
65. Shafran SD. Early initiation of antiretroviral therapy: The current best way to reduce liver-related deaths in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:551-6.
66. Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF et coll. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA* 2012;308:387-402.
67. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. February 12, 2013; 1-267. <[www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf](http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf)> (consulté le 27 février 2013)
68. Williams I, Churchill D, Anderson J et coll. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012. *HIV Med* 2012;(13 Suppl 2):1-85.
69. Clumeck N, d'Arminio Monforte A, Arribas JR et coll. European AIDS Clinical Society. Guidelines: Clinical Management and Treatment of HIV-infected adults in Europe. Version 6.1 – November 2012. <[www.sm.ee/fileadmin/meedia/Dokumentid/Tervisevaldkond/Tervishoid/EACSGuidelines\\_v6.1\\_Nov2012.pdf](http://www.sm.ee/fileadmin/meedia/Dokumentid/Tervisevaldkond/Tervishoid/EACSGuidelines_v6.1_Nov2012.pdf)> (consulté le 5 janvier 2013)
70. Labarga P, Soriano V, Vispo ME et coll. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2007;196:670-6.
71. Macias J, Castellano V, Merchante N et coll. Effect of antiretroviral drugs on liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C: Harmful impact of nevirapine. *AIDS* 2004;18:767-74.
72. Moodie EE, Pant Pai N, Klein MB. Is antiretroviral therapy causing long-term liver damage? A comparative analysis of HIV-mono-infected and HIV/hepatitis C co-infected cohorts. *PLoS One* 2009;4:e4517.
73. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000;283:74-80.
74. Nunez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: Incidence, mechanisms and management. *J Hepatol* 2006;44(1 Suppl):S132-39.
75. Nunez M, Lana R, Mendoza JL, Martin-Carbonero L, Soriano V. Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:426-31.
76. Wit FW, Weverling GJ, Weel J, Jurriaans S, Lange JM. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis* 2002;186:23-31.
77. Servoss JC, Kitch DW, Andersen JW, Reisler RB, Chung RT, Robbins GK. Predictors of antiretroviral-related hepatotoxicity in the adult AIDS Clinical Trial Group (1989-1999). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:320-3.
78. Aceti A, Pasquazzi C, Zechini B, De Bac C. Hepatotoxicity development during antiretroviral therapy containing protease inhibitors in patients with HIV: The role of hepatitis B and C virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:41-8.
79. den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM et coll. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS* 2000;14:2895-902.
80. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: Role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002;35:182-9.
81. Rockstroh J, Teppler H, Zhao J et coll. Safety and efficacy of raltegravir in patients with HIV-1 and hepatitis B and/or C virus coinfection. *HIV Med* 2012;13:127-31.
82. Nelson M, Amaya G, Clumeck N et coll. Efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naïve, HIV-1-infected patients with hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection enrolled in the phase III randomized, double-blind ECHO and THRIVE trials. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2020-8.
83. Clotet B, Clumeck N, Katlama C, Nijs S, Witek J. Safety of etravirine in HIV-1/hepatitis B and/or C virus co-infected patients: Pooled 96 week results from the phase III DUET trials. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2450-4.
84. Rachlis A, Clotet B, Baxter J, Murphy R, Lefebvre E. Safety, tolerability, and efficacy of darunavir (TMC114) with low-dose ritonavir in treatment-experienced, hepatitis B or C co-infected patients in POWER 1 and 3. *HIV Clin Trials* 2007;8:213-20.
85. Sax PE, DeJesus E, Mills A et coll. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: A randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* 2012;379:2439-48.
86. DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K et coll. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: A randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379:2429-38.
87. Aranzabal L, Casado JL, Moya J et coll. Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy-associated hepatotoxicity in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2005;40:588-93.
88. Nunez M, Rios P, Martin-Carbonero L, Perez-Olmeda M, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Role of hepatitis C virus genotype in the development of severe transaminase elevation after the introduction of antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:65-8.
89. Torti C, Lapadula G, Puoti M et coll. Influence of genotype 3 hepatitis C coinfection on liver enzyme elevation in HIV-1-positive patients after commencement of a new highly active antiretroviral regimen: Results from the EPOKA-MASTER Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41:180-5.
90. Beld M, Penning M, van Putten M et coll. Low levels of hepatitis C virus RNA in serum, plasma, and peripheral blood mononuclear cells of injecting drug users during long antibody-undetectable periods before seroconversion. *Blood* 1999;94:1183-91.
91. Soriano V, Mocroft A, Rockstroh J et coll. Spontaneous viral clearance, viral load, and genotype distribution of hepatitis C virus (HCV) in HIV-infected patients with anti-HCV antibodies in Europe. *J Infect Dis* 2008;198:1337-44.
92. Hull MW, Rollet K, Oduyungbo A et coll. Factors associated with discordance between absolute CD4 cell count and CD4 cell percentage in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *Clin Infect Dis* 2012;54:1798-805.
93. Claassen CW, Diener-West M, Mehta SH, Thomas DL, Kirk GD. Discordance between CD4+ T-lymphocyte counts and percentages in HIV-infected persons with liver fibrosis. *Clin Infect Dis* 2012;54:1806-13.
94. Uberti-Foppa C, De Bona A, Galli L et coll. Liver fibrosis in HIV-positive patients with hepatitis C virus: Role of persistently normal alanine aminotransferase levels. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41:63-7.
95. Kleiner DE. The liver biopsy in chronic hepatitis C: A view from the other side of the microscope. *Semin Liver Dis* 2005;25:52-64.
96. Regev A, Berho M, Jeffers LJ et coll. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2614-8.
97. Wong JB, Koff RS. Watchful waiting with periodic liver biopsy versus immediate empirical therapy for histologically mild chronic hepatitis C. A cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2000;133:665-75.
98. de Ledinghen V, Vergniol J. Transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis. *Expert Rev Med Devices* 2010;7:811-23.
99. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A et coll. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:48-54.
100. Friedrich-Rust M, Ong ME, Martens S et coll. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: A meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134:960-74.
101. Stebbing J, Farouk L, Panos G et coll. A meta-analysis of transient elastography for the detection of hepatic fibrosis. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:214-9.
102. Vergara S, Macias J, Rivero A et coll. The use of transient elastometry for assessing liver fibrosis in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2007;45:969-74.
103. Kirk GD, Astemborski J, Mehta SH et coll. Assessment of liver fibrosis by transient elastography in persons with hepatitis C virus infection or HIV-hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2009;48:963-72.
104. de Ledinghen V, Vergniol J, Foucher J, El-Hajji F, Merrouche W, Rigalleau V. Feasibility of liver transient elastography with FibroScan using a new probe for obese patients. *Liver Int* 2010;30:1043-8.

105. Al-Mohri H, Cooper C, Murphy T, Klein MB. Validation of a simple model for predicting liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *HIV Med* 2005;6:375-8.
106. Al-Mohri H, Murphy T, Lu Y, Lalonde RG, Klein MB. Evaluating liver fibrosis progression and the impact of antiretroviral therapy in HIV and hepatitis C coinfection using a noninvasive marker. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:463-9.
107. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N et coll. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43:1317-25.
108. Poynard T, Morra R, Halfon P et coll. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* 2007;7:40.
109. Shaheen AA, Myers RP. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of fibrosis marker panels in patients with HIV/hepatitis C coinfection. *HIV Clin Trials* 2008;9:43-51.
110. de Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A et coll. 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.
111. Sanchez-Conde M, Montes-Ramirez ML, Miralles P et coll. Comparison of transient elastography and liver biopsy for the assessment of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients and correlation with noninvasive serum markers. *J Viral Hepat* 2010;17:280-6.
112. Thomas DL, Thio CL, Martin MP et coll. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature* 2009;461:798-801.
113. Ge D, Fellay J, Thompson AJ et coll. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.
114. Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, Martin PM et coll. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 2009;50:407-13.
115. Grebely J, Raffa JD, Lai C et coll. Low uptake of treatment for hepatitis C virus infection in a large community-based study of inner city residents. *J Viral Hepat* 2009;16:352-8.
116. Vellozzi C, Buchacz K, Baker R et coll. Treatment of hepatitis C virus (HCV) infection in patients coinfecting with HIV in the HIV Outpatient Study (HOPS), 1999-2007. *J Viral Hepat* 2011;18:316-24.
117. Shahidullah AB, Cerulli MA, Berman DH. Interferon may cause retinopathy during hepatitis therapy. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1543.
118. Okuse C, Yotsuyanagi H, Nagase Y et coll. Risk factors for retinopathy associated with interferon alpha-2b and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006;12:3756-9.
119. Grebely J, Conway B, Raffa JD, Lai C, Krajden M, Tyndall MW. Hepatitis C virus reinfection in injection drug users. *Hepatology* 2006;44:1139-45.
120. Martin NK, Vickerman P, Foster GR, Hutchinson SJ, Goldberg DJ, Hickman M. Can antiviral therapy for hepatitis C reduce the prevalence of HCV among injecting drug user populations? A modeling analysis of its prevention utility. *J Hepatol* 2011;54:1137-44.
121. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR et coll. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-206.
122. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E et coll. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-17.
123. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G et coll. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-16.
124. Zeuzem S, Andreone P, Pol S et coll. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-28.
125. Buti M, Agarwal K, Horsmans Y et coll. Noninferiority of twice-daily telaprevir versus administration every 8 hours in treatment-naïve, genotype 1 HCV-infected patients. *The Liver Meeting 2012: 63<sup>e</sup> congrès annuel de l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)*. Boston, 2012.
126. Merck Canada Inc. Victrelis (bocéprévir) Monographie de produit. Kirkland, QC2011.
127. van Heeswijk RP, Boogaerts G, De Paepe E et coll. The effect of different types of food on the bioavailability of the investigational HCV protease inhibitor telaprevir (abstract PK\_19). Article présenté au 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of Hepatitis Therapy. Cambridge, les 22 et 23 juin 2011.
128. Sulkowski M, Pol S, Cooper C et coll. Boceprevir + pegylated interferon + ribavirin for the treatment of HCV/HIV-co-infected patients: End of treatment (week-48) interim results (abstract 47). Programme et communications de la 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, du 5 au 8 mars 2012.
129. Dieterich D, Soriano V, Sherman K et coll. Telaprevir in combination with pegylated interferon- $\alpha$ -2a+RBV in HCV/HIV-coinfected patients: A 24-week treatment interim analysis (abstract 46). Programme et communications de la 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, du 5 au 8 mars 2012.
130. Slim J, Mallolas J, Pol S, al. E. Response to antiretroviral therapy is maintained during concomitant use of boceprevir + peginterferon/ribavirin in a phase IIb study of HIV/HCV co-infected patients (abstract WEPE 053). Programme et communications de la XIX<sup>e</sup> Conférence internationale sur le sida. Washington, DC: du 22 au 27 juillet 2012.
131. Sulkowski M, Sherman K, Soriano V et coll. Telaprevir in combination with peginterferon alpha-2a/ribavirin in HCV/HIV co-infected patients: SVR24 final study results (abstract 1408454). Programme et communication du 63<sup>e</sup> congrès annuel de l'American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, du 9 au 13 novembre 2012.
132. Bronowicki JP, Davis M, Flamm S et coll. Sustained virologic response (SVR) in prior peginterferon/ribavirin (PR) treatment failures after retreatment with boceprevir (BOC)-+PR: The PROVIDE Study interim results. 47<sup>e</sup> congrès annuel de l' European Association for the Study of the Liver, Barcelone, du 18 au 22 avril 2012. *J Hepatol* 2012;56(Suppl 2):S6.
133. Cotte L, Braun J, Lascoux-Combe C et coll. High early virologic response with telaprevir-pegylated interferon-ribavirin in treatment-experienced HCV genotype 1/HIV co-infected patients (abstract 36). ANRS HC26 TelapreviH Study. Programme et communications de la 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, du 3 au 6 mars 2013.
134. Poizette-Martin I, Bellissant E, Piroth L et coll. ANRS-HC27 BocepreviH interim analysis: High early virologic response with boceprevir + pegylated interferon + ribavirin in hepatitis C virus/HIV co-infected patients with previous failure to pegylated interferon + ribavirin (abstract 37). Programme et communications de la 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, du 3 au 6 mars 2013.
135. Vachon ML, Factor SH, Branch AD et coll. Insulin resistance predicts re-treatment failure in an efficacy study of peginterferonalpha- 2a and ribavirin in HIV/HCV co-infected patients. *J Hepatol* 2011;54:41-7.
136. Dieterich D, Rockstroh J, Orkin C, al. E. Simeprevir with pegylated interferon/ribavirin in patients co-infected with chronic hepatitis C virus and HIV-1: Week-24 interim analysis of the TMC435-C212 Study (abstract 154LB). Programme et communications de la 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, du 3 au 6 mars 2013.
137. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et coll. Pegylated interferon alpha-2b vs standard interferon alpha-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2839-48.
138. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK et coll. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004;351:438-50.
139. Nunez M, Miralles C, Berdun MA et coll. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: The PRESCO trial. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23:972-82.
140. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR et coll. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
141. Jacobson IM, Brown RS Jr, Freilich B et coll. Peginterferon alpha-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: A randomized trial. *Hepatology* 2007;46:971-81.
142. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR et coll. Peginterferon alpha-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007;357:124-34.
143. Pérez-Olmeda M, Nunez M, Romero M et coll. Pegylated IFNalpha2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2003;17:1023-8.

144. Voigt E, Schulz C, Klausen G et coll. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients. *J Infect* 2006;53:36-42.
145. Zanini B. Abstract 27. Programme et communications du Second International Workshop on HIV & Hepatitis Co-infection. Amsterdam, du 12 au 24 janvier 2006.
146. Hopkins S, Lambourne J, Farrell G et coll. Role of individualization of hepatitis C virus (HCV) therapy duration in HIV/HCV-coinfected individuals. *HIV Med* 2006;7:248-54.
147. Mangia A, Santoro R, Minerva N et coll. Peginterferon alpha-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005;352:2609-17.
148. Zeuzel S, Hultcrantz R, Bourliere M et coll. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004;40:993-9.
149. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M et coll. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* 2007;21:1073-89.
150. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H et coll. Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha-2b. *N Engl J Med* 2001;345:1452-7.
151. Boesecke C, Rockstroh JK. Treatment of acute hepatitis C infection in HIV-infected patients. *Curr Opin HIV AIDS* 2011;6:278-84.
152. Nomura H, Sou S, Tanimoto H et coll. Short-term interferon-alpha therapy for acute hepatitis C: A randomized controlled trial. *Hepatology* 2004;39:1213-9.
153. Matthews GV, Hellard M, Haber P et coll. Characteristics and treatment outcomes among HIV-infected individuals in the Australian Trial in Acute Hepatitis C. *Clin Infect Dis* 2009;48:650-8.
154. Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y et coll. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med* 2008;9:82-8.
155. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH et coll. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009;58(RR-4):1-207.
156. Morello J, Soriano V, Barreiro P et coll. Plasma ribavirin trough concentrations at week 4 predict hepatitis C virus (HCV) relapse in HIV-HCV-coinfected patients treated for chronic hepatitis C. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1647-9.
157. Vispo E, Barreiro P, Pineda JA et coll. Low response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C treated with abacavir. *Antivir Ther* 2008;13:429-37.
158. Laufer N, Laguno M, Perez I et coll. Abacavir does not influence the rate of virological response in HIV-HCV-coinfected patients treated with pegylated interferon and weight-adjusted ribavirin. *Antivir Ther* 2008;13:953-7.
159. Mira JA, Lopez-Cortes LF, Barreiro P et coll. Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV/hepatitis C virus co-infected patients receiving abacavir plus lamivudine or tenofovir plus either lamivudine or emtricitabine as nucleoside analogue backbone. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1365-73.
160. Amorosa VK, Slim J, Mounzer K et coll. The influence of abacavir and other antiretroviral agents on virological response to HCV therapy among antiretroviral-treated HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2010;15:91-9.
161. Berenguer J, von Wichmann MA, Quereda C et coll. Effect of accompanying antiretroviral drugs on virological response to pegylated interferon and ribavirin in patients co-infected with HIV and hepatitis C virus. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2843-9.
162. Van den Eynde E, Quer J, Cubero M et coll. Abacavir co-administration does not interfere with the suppressive activity of ribavirin in an HCV replicon system (abstract 963). Article présenté à la 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, du 27 février au 2 mars 2011.
163. Andrade A, Hendrix C et coll. Steady-state plasma and intracellular ribavirin concentrations are not significantly altered by abacavir co-administration in hepatitis C virus infected patients (abstract 538). The 20th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, du 3 au 6 mars 2013.
164. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Federal register 2012:1-239.
165. Tseng A, Foisy M. Important drug-drug interactions in HIV-infected persons on antiretroviral therapy: An update on new interactions between HIV and non-HIV Drugs. *Curr Infect Dis Rep* 2012;14:67-82.
166. Kiser J, Burton J, Anderson P, Everson G. Review and management of drug interactions with boceprevir and telaprevir. *Hepatology* 2012;55:1620-8.
167. Vance DE, Mugavero M, Willig J, Raper JL, Saag MS. Aging with HIV: A cross-sectional study of comorbidity prevalence and clinical characteristics across decades of life. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2011;22:17-25.
168. Marzolini C, Elzi L, Gibbons S et coll. Prevalence of comedication and effect of potential drug-drug interactions in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther* 2010;15:413-23.
169. Vertex Pharmaceuticals Inc. Incivek (telaprevir) Product Monograph. Cambridge, MA 2011.
170. Hulskotte EG, Feng H-P, Xuan F et coll. Pharmacokinetic interaction between the HCV protease inhibitor boceprevir and ritonavir-boosted HIV-1 protease inhibitors atazanavir, lopinavir, and darunavir (abstract 771LB). The 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, du 5 au 8 mars 2012.
171. Schwarze-Zander C, Rockstroh JK. HIV protease inhibitors in combination with boceprevir: Are drug-drug interactions the same for all patients? *AIDS* 2012;26:1845-6.
172. Van Heeswijk RP, Vandevoorde A, Boogaerts G et coll. Pharmacokinetic interactions between ARV agents and the investigational HCV protease inhibitor TVR in healthy volunteers (abstract 119). The 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, du 27 février au 2 mars 2011.
173. Kakuda TN, Leopold L, Nijs S et coll. Pharmacokinetic interaction between etravirine or rilpivirine and telaprevir: A randomised, two-way crossover trial (abstract O\_18). The 13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Barcelone, du 16 au 18 avril 2012.
174. Schering Corporation a subsidiary of Merck & Co. Victrelis (boceprevir) Product Monograph. Whitehouse Station, NJ 2011.
175. Hammond K, Wolfe P, Burton J et coll. Pharmacokinetic interaction between boceprevir and etravirine in HIV/HCV seronegative volunteers (abstract O\_15). The 13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Barcelone, du 16 au 18 avril 2012.
176. Rhee E, Feng H, Xuan F et coll. Absence of a significant pharmacokinetic interaction between the hepatitis C protease inhibitor boceprevir and the HIV-1 NNRTI rilpivirine (abstract 537). The 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, du 3 au 6 mars 2013.
177. de Kanter C, Blonk M, Colbers A, Fillekes Q, Schouwenberg B, Burger D. The influence of the HCV protease inhibitor boceprevir on the pharmacokinetics of the HIV integrase Inhibitor raltegravir (abstract 772LB). Article présenté à la 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, du 5 au 8 mars 2012.
178. Van Heeswijk RPG, Garg V, Boogaerts G et coll. The pharmacokinetic interaction between telaprevir and raltegravir in healthy volunteers (abstract A1-1738a). The 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, du 17 au 20 septembre 2011.
179. Moreno A, Quereda C, Montes M et coll. Safe coadministration of raltegravir-based HAART in HIV-infected patients with HCV cirrhosis receiving triple therapy with telaprevir or boceprevir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;61:e47-49.
180. Eron JJ, Young B, Cooper DA et coll. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): Two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2010;375:396-407.
181. Gilead Sciences Canada Inc. Stribild (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate) Product Monograph. Mississauga, Ontario, November 26, 2012.
182. Johnson M, Borland J, Chen S, Savina P, Wynne B, Piscitelli S. The effect of boceprevir and telaprevir on dolutegravir pharmacokinetics, in healthy adult subjects (abstract O\_16). The 14th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Amsterdam, du 22 au 24 avril 2013.
183. Kasserra C, Hughes E, Treitel M, Gupta S, O'Mara E. Clinical pharmacology of boceprevir: Metabolism, excretion, and drug-drug

- interactions (abstract 118). The 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, du 27 février au 2 mars 2011.
184. Van Heeswijk R, Gysen V, Googaerts G et coll. The pharmacokinetic interaction between tenofovir disoproxil fumarate and the investigational HCV protease inhibitor telaprevir (abstract A-966). The 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, du 25 au 28 octobre 2008.
  185. Vourvahis M, Plotka A, Kantaridis C, Fang A, Heera J. The effect of boceprevir and telaprevir on the pharmacokinetics of maraviroc: An open-label, fixed-sequence study in healthy volunteers (abstract O\_17). The 14th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Amsterdam, du 22 au 24 avril 2013.
  186. Tseng A, Foisy M. Important drug-drug interactions in HIV-infected persons on antiretroviral therapy: An update on new interactions between HIV and non-HIV drugs. *Curr Infect Dis Rep* 2012;14:67-82.
  187. Van Heeswijk RPG, Vandevoorde A, Verboven P et coll. The pharmacokinetic interaction between methadone and the investigational HCV protease inhibitor telaprevir (abstract PK\_18). The 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of Hepatitis Therapy. Cambridge, les 22 et 23 juin 2011.
  188. Luo X, Trevejo J, Van Heeswijk RP. No significant effect of the HCV protease inhibitor telaprevir on pharmacokinetics and pharmacodynamics of buprenorphine in HCV-negative volunteers (abst). Article présenté à HEP DART; Koloa, du 4 au 8 décembre 2011.
  189. Hulskotte EG, Feng H-P, Bruce RD et coll. Pharmacokinetic interaction between HCV protease inhibitor boceprevir and methadone or buprenorphine in subjects on stable maintenance therapy (abstract PK\_09). The 7th International Workshop on Clinical Pharmacology of Hepatitis Therapy. Cambridge, les 27 et 28 juin 2012.
  190. Cooper CL. Managing the side events of therapy. In: Shiffman ML, ed. *Chronic Hepatitis C Virus: Advances in Treatment. Promise for the Future*. New York: Springer, 2012;171-82.
  191. Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP et coll. Anemia during treatment with peginterferon Alpha-2b/ribavirin and boceprevir: Analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. *Hepatology* 2013;57:974-84.
  192. Cooper CL, Al-Bedwawi S, Lee C, Garber G. Rate of infectious complications during interferon-based therapy for hepatitis C is not related to neutropenia. *Clin Infect Dis* 2006;42:1674-8.
  193. Antonini MG, Babudieri S, Maida I et coll. Incidence of neutropenia and infections during combination treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon alpha-2a or alpha-2b plus ribavirin. *Infection* 2008;36:250-5.
  194. Roomer R, Hansen BE, Janssen HL, de Knegt RJ. Risk factors for infection during treatment with peginterferon alpha and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010;52:1225-31.
  195. Talal AH, Liu RC, Zeremski M et coll. Randomized trial comparing dose reduction and growth factor supplementation for management of hematological side effects in HIV/hepatitis C virus patients receiving pegylated-interferon and ribavirin. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;58:261-8.
  196. Fontaine H, Hezode C, Dorival C et coll. SVR12 rates and safety of triple therapy including telaprevir or boceprevir in 221 cirrhotic non responders treated in the French Early Access Program (ANRS CO20-CUPIC) (abstract 60). 48<sup>e</sup> congrès annuel de l'European Association for the Study of the Liver (EASL 2013). Amsterdam, du 24 au 28 avril 2013.
  197. Miro JM, Torre-Cisnero J, Moreno A et coll. [GESIDA/GESITRASEIMC, PNS and ONT consensus document on solid organ transplant (SOT) in HIV-infected patients in Spain (March, 2005)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:353-62.
  198. O'Grady J, Taylor C, Brook G. Guidelines for liver transplantation in patients with HIV infection (2005). *HIV Med* 2005;(6 Suppl 2):149-53.
  199. Stock PG, Roland ME. Evolving clinical strategies for transplantation in the HIV-positive recipient. *Transplantation* 2007;84:563-71.
  200. Miro JM, Aguero F, Laguno M et coll. Liver transplantation in HIV/hepatitis co-infection. *J HIV Ther* 2007;12:24-35.
  201. Sugawara Y, Tamura S, Kokudo N. Liver transplantation in HCV/HIV positive patients. *World J Gastrointest Surg* 2011;3:21-8.
  202. Cooper C, Kanters S, Klein M et coll. Liver transplant outcomes in HIV-infected patients: A systematic review and meta-analysis with synthetic cohort. *AIDS* 2011;25:777-86.
  203. Miro JM, Montejó M, Castells L et coll. Outcome of HCV/HIV-coinfected liver transplant recipients: A prospective and multicenter cohort study. *Am J Transplant* 2012;12:1866-76.
  204. Anadol E, Beckebaum S, Radecke K et coll. Orthotopic liver transplantation in human-immunodeficiency-virus-positive patients in Germany. *AIDS Res Treat* 2012;2012:197501.
  205. Seden K, Back D. Directly acting antivirals for hepatitis C and antiretrovirals: Potential for drug-drug interactions. *Curr Opin HIV AIDS* 2011;6:514-26.
  206. Wilby KJ, Greanya ED, Ford JA, Yoshida EM, Partovi N. A review of drug interactions with boceprevir and telaprevir: Implications for HIV and transplant patients. *Ann Hepatol* 2012;11:179-85.
  207. Hulskotte EG, Gupta S, Xuan F et coll. Pharmacokinetic interaction between the HCV protease inhibitor boceprevir and the calcineurin inhibitors cyclosporine and tacrolimus (abst). Article présenté à HEP DART; Koloa, du 4 au 8 décembre 2011.
  208. Garg V, Van Heeswijk RP, Lee JE, Alves K, Nadkarni P, Luo X. Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of cyclosporine and tacrolimus. *Hepatology* 2011;54:20-7.
  209. Saxena V, Terrault N. Hepatitis C virus treatment and liver transplantation in the era of new antiviral therapies. *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17:216-24.
  210. Charlton M. Telaprevir, boceprevir, cytochrome P450 and immunosuppressive agents – A potentially lethal cocktail. *Hepatology* 2011;54:3-5.
  211. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, Slutsky J, Grimshaw J, Deshpande AM. Standardized reporting of clinical practice guidelines: A proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med* 2003;139:493-8.
  212. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54:1433-44.
  213. Vierling J, Flamm S, Gordon S et coll. Efficacy of boceprevir in prior null responders to peginterferon/ribavirin: The PROVIDE Study (abstract 931). Programme et communications du 62<sup>e</sup> congrès annuel de l'American Association for the Study of Liver Diseases. San Francisco, du 4 au 8 novembre 2011.
  214. Garg V, Chandorkar G, Yang Y et coll. The effect of CYP3A inhibitors and inducers on the pharmacokinetics of telaprevir (abstract PK\_13). Article présenté au 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of Hepatitis Therapy. Cambridge, les 22 et 23 juin 2011.



**Hindawi**  
Submit your manuscripts at  
<http://www.hindawi.com>

