

LIGNES DIRECTRICES DE PRISE EN CHARGE POUR
L'ADULTE CO-INFECTÉ PAR LE VHC/VIH

RECOMMANDATIONS D'UN GROUPE D'EXPERTS MULTIDISCIPLINAIRE

Version finale, le 31 octobre 2000

Membres du groupe

Co-présidents :

Dr Sharon Walmsley- Université de Toronto

Dr Jenny Heathcote- Université de Toronto

Membres :

Dr Dave Davis- Université de Toronto

Dr Marc Deschenes- Université Mc Gill

Dr Stan de Vlaming- Université de Colombie-Britannique

Dr Margaret Fearon- Toronto Public Health Laboratories

Dr Peter Ford- Université Queen

Dr John Gill- Université de Calgary

Dr Marina Klein- Université McGill

M. James Kreppner- Société de l'hémophilie

Dr Patrick Marcellin- Hôpital Beaujon, Cedex France

Dr Kevork Peltikian- Université Dalhousie

M. Allan Powell- Hepatitis C Society

Dr Peter Selby- Université de Toronto

Dr Stephen Shafran- Université d'Alberta

Dr Fiona Smaill- Université McMaster

Dr Winnie Wong- Université d'Alberta

Grâce à l'évolution d'une thérapie antirétrovirus de plus en plus efficace, le taux de survie chez les personnes atteintes du VIH/SIDA a augmenté de façon considérable. De façon simultanée, il y a eu transfert de la morbidité reliée aux infections opportunistes à une morbidité reliée à des complications découlant de maladies chroniques, comme l'Hépatite B et l'Hépatite C, à des complications liées à l'utilisation de drogues injectables et à des malignités comme les lymphomes. L'efficacité du traitement de l'hépatite C chez le patient séronégatif pour le VIH a été améliorée par l'utilisation d'une combinaison de thérapie à l'interféron et à la ribavirine. En conséquence, le traitement des patients co-infectés au VHC/VIH est présentement de plus en plus fondé et important, mais aussi plus compliqué en raison des enjeux médicaux et sociaux et des difficultés liées aux drogues au sein de la population affectée. Plusieurs des patients co-infectés par le VHC/VIH répondent aussi aux critères d'un diagnostic de toxicomanie, souvent avec consommation de plus d'un type de drogue. L'évaluation et le traitement de la dépendance constituent une composante intégrale de l'approche thérapeutique et offrent la possibilité d'améliorer le respect de la thérapie anti-virale ainsi que la tolérance la thérapie. Le fait de traiter d'abord les dépendances pourrait aussi minimiser le risque de progression plus rapide de la maladie hépatique découlant de l'utilisation continue de l'alcool, ou encore d'une réinfection par l'hépatite C après le traitement du VHC.

Un groupe a été mis sur pied à la demande de Santé Canada, dans le cadre d'une initiative sur l'hépatite C, ce groupe ayant pour mandat de développer des recommandations pour la prise en charge des patients co-infectés. L'objectif était d'accroître la sensibilisation des médecins praticiens, de sorte que ces derniers puissent déterminer quels patients devraient faire l'objet de dépistage, de tests et de

traitements relativement à une co-infection par le VHC et le VIH. Le financement a été obtenu de Santé Canada dans le cadre de l'initiative sur l'hépatite C.

On a invité à la conférence des médecins qui possédaient une expertise en recherche clinique et en soins aux patients dans les domaines du VIH, du VHC et des dépendances. En outre, des médecins spécialisés en éducation, en diffusion de lignes directrices, en virologie clinique et en médecine familiale ont été invités à y prendre part. Des personnes touchées représentant les communautés d'hémophiles, et de personnes atteintes de VIH et VHC ont aussi contribué au processus. Les données tirées de la littérature ont été examinées et évaluées de façon critique par des experts compétents qui ont présenté des exposés d'information au groupe. Les questions principales ont été abordées en petits ateliers et les recommandations développées ont été présentées et examinées par l'ensemble du groupe.

Les recommandations du groupe d'experts sont axées principalement sur le diagnostic et le traitement du patient co-infecté par le VIH/VHC. Des recommandations détaillées pour la gestion du VIH, du VHC et de la toxicomanie se retrouvent dans les revues et lignes directrices pertinentes. Les recommandations ont été cotées selon l'importance et la qualité des faits, lorsque ces faits étaient disponibles, Figure 1 [1]. Le document de lignes directrices écrites a été révisé par tous les membres du groupe et a été envoyé à 46 autres spécialistes en maladies infectieuses, gastro-entérologie, virologie et hématologie, puis tous les commentaires ont été examinés et inclus dans le manuscrit final.

INTRODUCTION

Épidémiologie, évolution naturelle et traitement du VIH

On rapporte que plus de 45 000 Canadiens sont porteur du VIH, le virus qui mène au SIDA [2]. Bien que les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HRSH) demeurent dans ce pays le groupe le plus à risque en ce qui a trait à l'infection par le VIH, une proportion croissante de patients est infectée par l'utilisation de drogues intraveineuses (UDI) et par le partage d'aiguilles ayant été en contact avec du sang contaminé [2]. L'utilisation de drogues par intraveineuse constitue un facteur de risque disproportionné dans certaines villes urbaines et Vancouver représente maintenant un facteur de risque prédominant pour de nouveaux cas de VIH. La prévalence de VIH chez les UDI du Canada [3] est estimée à 25 % à Vancouver, 18 % à Montréal, 20,5 % à Ottawa-Hull, 8 % à Toronto et 14 % à Winnipeg [4]. En outre, la proportion d'utilisation de drogues par intraveineuse représentant un facteur de risque en ce qui a trait à l'infection par le VIH connaît une augmentation dans certains sous-groupes, par exemple chez les femmes, les prisonniers et les autochtones. En 1999, 46,1 % de tous les nouveaux cas de VIH chez les femmes comptaient l'utilisation de drogues par intraveineuse comme principal facteur de risque [2]. Un sondage effectué auprès de détenus des prisons fédérales effectué en 1998 a révélé que 33 % étaient infectés par le virus de l'hépatite C, 2 % par le VIH et que 24 % présentaient un historique d'utilisation de drogues par intraveineuse [5]. De l'ensemble des cas de SIDA au Canada, 14,4 % se retrouvaient chez des autochtones en 1999, alors qu'avant 1990, moins de 1 % de la population de ce groupe ethnique en était atteint [2].

Avant l'utilisation d'une multithérapie antirétrovirale (thérapie « HAART »), l'espérance de vie moyenne des personnes atteintes d'une infection par le VIH était de 8 à 10 ans [6]. Depuis l'introduction de la thérapie HAART, l'incidence des infections opportunistes, des hospitalisations et des décès liés au VIH a diminué de façon importante, bien que le taux de survie moyen des patient traités par la thérapie HAART soit présentement inconnu [7-11].

Même si l'on ne peut encore guérir cette maladie, une combinaison de thérapies antirétrovirales est la clé de ce succès. Les améliorations des résultats avaient d'abord été attribuées à une combinaison de thérapies comportant deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et 1-2 inhibiteurs de protéase (IP) [12,13]. Toutefois, des preuves récentes suggèrent que les réponses virologiques équivalentes (niveaux d'ARN VIH) et immunologiques (cellules CD4) auraient été obtenues par des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) combinés à des schémas posologiques de base à INTI ou triple INTI, du moins à court terme [14-16]. Le traitement est coûteux et difficile à respecter en raison du nombre important de pilules, de l'espacement réduit entre les doses, des exigences particulières relatives à l'absorption de nourriture et d'eau et des intoxications à court et à long terme (c.-à-d. neuropathie périphérique, diarrhée, colique néphrétique, lipodystrophie, etc.) qui peuvent obliger à limiter les doses [17].

Le moment approprié pour débiter une thérapie antirétrovirale demeure l'objet de controverses et doit représenter un équilibre chez un patient donné entre la prévention des atteintes immunitaires et défaillances virologiques résultant d'un non respect de la thérapie ou d'une résistance antivirale et les questions de qualité de vie liées à des

événements défavorables en relation avec des drogues [18]. Aucune donnée d'essais cliniques portant sur le meilleur moment pour débiter la thérapie n'est disponible; plusieurs lignes directrices fondées sur les opinions d'experts le sont toutefois [19-22]. Les plus récentes lignes directrices recommandent de débiter la thérapie si la numération de lymphocytes CD4 diminue sous $350/\text{mm}^3$ ou si l'ARN VIH augmente au-delà de 5000-30 000 copies/ml [19,20]. Le traitement a pour but de supprimer la réplication virale de la façon la plus complète et pour le plus longtemps possible, ce qui permet de stabiliser ou d'améliorer la fonction immunitaire et de diminuer les probabilités de complications infectieuses. Bien que des réponses optimales (suppression de la charge virale à <50 copies/ml) soient observées chez 60 à 80 pour cent des patients n'ayant reçu aucun traitement, la proportion de réponses et la durabilité de ces réponses à des combinaisons subséquentes ou à des combinaisons de sauvetage est moins attribuable à des problèmes associés à la résistance et à la résistance croisée [23,24].

Épidémiologie, évolution naturelle et traitement de l'hépatite C

L'hépatite C, un virus ARN, est transmise d'une personne à une autre par du sang contaminé. Les personnes à risque sont donc celles qui ont été exposées à du sang ou à des produits du sang avant l'instauration de tests anti-VHC (c.-à-d. : 1990), et celles qui ont été exposées à des aiguilles contaminées utilisées pour injection, que ce soit pour des drogues illégales, des tatouages, du perçage de certaines parties du corps ou pour toute autre utilisation d'aiguilles réutilisables. La transmission sexuelle de l'hépatite C se produit à un taux significativement plus lent que l'hépatite B ou le VIH

(par ex., <10%) [25]. Le taux de transmission sexuelle peut être augmenté par la présence d'atteinte aux muqueuses découlant de lésions ou de maladies transmises sexuellement. La transmission maternelle de l'hépatite C est de <7 %, à moins qu'il n'y ait co-infection, le risque augmentant alors à près de 20% [26]. Selon les tests de dépistage des anticorps, la prévalence du VHC chez les Canadiens est estimée à approximativement 0,8 % [26]. De ce nombre, quelques-uns obtiendront un test ARN VIH positif. Dans certaines populations, comme les UDI, >80 % sont infectés, en général au cours de la première année d'utilisation de drogues. Des études de suivi à long terme suggèrent que lorsque des enfants et des jeunes adultes sont infectés par l'hépatite C, une infection persistante se produit dans approximativement 50 % des cas [28,29]. Chez les patients infectés à un âge plus avancé, il est probable que plus de 80 % présenteront une infection chronique [30]. L'infection persistante est associée à l'hépatite chronique, qui peut varier de légère à grave en présentant des niveaux divers de fibrose, aucune fibrose ou encore une cirrhose. La progression de cette maladie est en générale assez lente, et s'étend sur plusieurs décennies. Toutefois, l'infection chronique par le virus de l'hépatite C est maintenant l'indication la plus commune de greffe du foie orthotopique, l'infection étant commune et la cirrhose décompensée se développant chez 20 à 30 % des patients infectés. La cirrhose est compliquée par la décompensation hépatique et/ou par le développement de carcinome hépatocellulaire. Une fois en présence de cirrhose, le taux de décompensation hépatique varie de 25 % en dix ans (Italie) à 25 % en 5 ans (États-Unis) [31,32]. Dans le mode occidental, le carcinome hépatocellulaire est connu comme venant compliquer la cirrhose secondaire qui se transforme alors en hépatite C dans 1 à 4 % des cas par année [31]. Les facteurs de risque liés à une progression rapide de la maladie sont : patients de sexe masculin, être âgé de plus de 40 ans au moment où l'on contracte le VHC,

consommation quotidienne de plus de 50 gramme d'alcool (3-4 verres), obésité et immunosuppression, en particulier la co-infection par le VIH [33,34].

La norme actuelle en ce qui concerne le traitement de l'hépatite C chronique [35] est une combinaison d'interféron alpha 2b, 3 millions d'unités, 3 fois par semaine, et de 1000 – 1200 mg de ribavirine administrée par SC et voie orale quotidiennement aux patients qui, d'après une biopsie du foie adéquate, présentent un niveau d'inflammation $\geq 2/4$ et/ou une fibrose $\geq 2/4$ (indice METAVIR [36]) c'est-à-dire : plus que la maladie minimale. Si l'indice Knodell est utilisé, cela équivaldrait à un indice d'activité de <6 et à un indice de fibrose de 0-1. La durée de la thérapie varie de 6 mois à 1 ans selon le pré-traitement et le génotype viral. Cette thérapie est coûteuse et produit de nombreux effets secondaire. Chez les patients qui doivent subir un traitement d'une durée de six mois, l'arrêt de traitement en raison de réactions adverses se produit dans 12 % des cas, et chez ceux qui doivent subir un traitement d'une durée d'un an, dans 21 % des cas. Les taux de réponse virologique soutenue sont de moins de 50 % [37,38]. Le suivi à long terme des patients traités pour l'hépatite C par IFN α 2b plus ribavirine qui présentent une réponse virologique soutenue six mois après la fin de la thérapie démontre que ces patients ont 97 % de chances de voir leur taux d'ARN VHC demeurer indécélable dans le plasma (par Amplicor qualitatif) pour une période pouvant aller jusqu'à deux ans ? les données à plus long terme n'étant pas disponibles [39]. Les études de suivi à long terme suivant un traitement réussi du VHC avec monothérapie à l'interféron effectuées sur une période allant jusqu'à 6 ans indiquent que l'incapacité à déceler l'ARN VHC dans le plasma est associée à un taux de progression nul de la maladie hépatique, cette affirmation étant portée en raison de la résolution de l'inflammation et de l'absence d'augmentation de la fibrose au moment

de l'histologie du foie [40,41,42]. La réponse virologique soutenue est aussi associée à une diminution du risque de carcinome hépatocellulaire [43]. Les symptômes subjectivement non spécifiques rapportés chez des sujets infectés par le VHC sont améliorés par une réponse virologique soutenue à la thérapie [44, 45].

Répercussions de la co-infection par le VIH et le VHC

Comme le VIH et le VHC se partagent les mêmes voies de transmission, la co-infection par ces deux virus est commune [46]. La co-infection par le virus de l'hépatite C est particulièrement dominante chez les personnes qui ont contracté le VIH par une transfusion de sang contaminé ou par des produits sanguins (par ex., patients hémophiles et UDI). L'immunodéficience associée à l'infection par le VIH semble accélérer le cours du VHC [47-54]. Les répercussions du traitement de chaque virus sur l'évolution naturelle du patient co-infecté demeurent au stade des spéculations [54]. La maladie chronique du foie et le carcinome hépatocellulaire liés au VHC sont des causes communes de plus en plus importantes de décès chez les personnes atteintes de VIH, le taux de mortalité et l'espérance de vie associés à la thérapie HAART allant en augmentant [55]. En conséquence, l'on a récemment porté une attention particulière à la gestion de ces deux virus chez le patient co-infecté. Il a été recommandé d'envisager le traitement de l'hépatite C chez les patients atteints de VIH dont l'état est stable. Toutefois, il faut reconnaître que les effets hépatotoxiques possibles de la thérapie antirétrovirale peuvent être accrus chez le patient co-infecté et pourraient avoir des répercussions négatives sur la maladie hépatique en raison du VHC [56,57]. En outre, comme la pathogénèse de l'hépatite C dépend de la réponse immune de l'hôte, les améliorations de l'immunité suivant l'introduction de la thérapie HAART pourraient provoquer une poussée de l'hépatite C liée à la maladie hépatique [58,59]. La durée optimale du traitement du VHC chez les patient co-infecté est inconnue.

Questions particulières liées à la prise en charge du patient qui présente une co-infection

La prise en charge du patient qui présente une co-infection par le VHC/VIH exige souvent que l'on considère le traitement de trois maladies ? non seulement le VIH et le HVC, mais aussi la toxicomanie et les problèmes qui s'y rattachent. Sans un contrôle adéquat des questions de dépendance, le traitement du VIH ou du VHC ne sera vraisemblablement pas optimal. L'on fait face non seulement aux préoccupations liées au traitement, comme la capacité décriée à respecter la thérapie antivirale ou à tolérer les effets indésirables, mais également au risque d'une maladie hépatique progressive découlant de la consommation continue de l'alcool ou d'une réinfection par l'hépatite C suite au traitement par l'utilisation continue d'aiguilles non sécuritaires [60-63]. L'on doit aussi tenir compte du fait que l'utilisation sous-cutanée de l'interféron pourrait servir de signal de conditionnement entraînant une rechute de l'utilisation d'aiguilles et des comportements de dépendance. L'importance d'une éducation visant spécifiquement ce groupe de même que l'accès à des soins et à des traitements constituent également des questions importantes. En outre, les questions de confidentialité liées à l'infection par le VIH peuvent revêtir un caractère délicat lorsque l'on travaille avec certains sous-groupes, comme les détenus dans des prisons et les autochtones.

Identification du patient co-infecté (voir algorithme)

En raison du chevauchement des catégories de risque (UDI, hémophile, receveur de transfusion sanguine) la co-infection devrait être envisagée chez tous les patients atteints d'une infection par le VIH ou le VHC. Des lignes directrices de consultation et des renseignements destinés au patient sur la signification de tels résultats de tests

sont nécessaires. Au moment d'un diagnostic de VHC et/ou de VIH, en plus d'être référé aux médecins appropriés, le patient devrait être mis au fait des organisations communautaires qui pourront lui fournir un appui et des renseignements additionnels.

Recommandations :

- ?? Tous les patients atteints du VIH devraient subir un test de dépistage des anticorps VHC (sérologie de l'hépatite C) **(IIIA)**

- ?? Certaines personnes infectées par le VIH peuvent présenter un test de dépistage des anticorps au VHC négatif même si elles sont co-infectées, bien que cela soit rare avec les analyses courantes [64]. Les patients qui présentent des niveaux anormaux de sérum glutamopyruvique transaminase (SGPT) ou des risques élevés (par ex., hémophilie, UDI) devraient subir un test qualitatif par PCR Amplicor d'ARN VHC si la sérologie de l'hépatite C est négative. **(IIIB)**

- ?? Les patients co-infectés par l'hépatite C devraient subir un test de VIH (dépistage E.L.I.S.A. et Western Blot si positif) tel qu'approprié selon le risque : (par ex., tous ceux qui ont contracté le VHC par l'UDI, l'hémophilie, des aiguilles contaminées ou une transfusion sanguine et ceux qui présentent d'autres facteurs de risque au VIH – par ex., hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes, relations sexuelles non protégées avec une personne d'un pays endémique, partenaires sexuels multiples, MTS antérieures, patient séropositif connu, etc.) Ce test doit être effectué avant le début d'un traitement pour le VHC. **(IIIA)**

?? Les tests visant à déceler le VIH doivent être effectués dans le contexte de counselling approprié, avant et après les tests [65] **(IIIA)**.

?? Si le patient est séronégatif pour le VIH ou VHC et que des stratégies appropriées visant à réduire les risques ne sont pas appliquées, il est recommandé que ces tests soient de nouveau effectués à intervalles réguliers **(IIIA)**.

PRISE EN CHARGE COMPLÈTE DU PATIENT CO-INFECTÉ

la. Aborder les questions d'utilisation de substances

Afin d'assurer une gestion optimale des infections virales, les questions de consommation de substances doivent idéalement être abordées en premier lieu, sinon en parallèle [66]. Cela est essentiel pour :

- maximiser les chances de respect du traitement et du suivi antiviral
- minimiser la progression de la maladie (il a été démontré, par exemple, que l'alcool accélère la progression du VHC)
- prévenir une réinfection par l'hépatite C chez les répondeurs au traitement du VHC qui ont supprimé le virus, une infection ultérieure ne conférant pas l'immunité.
- permettre au patient d'évaluer la complexité des schémas posologiques de traitement antiviral et des mesures de suivi, de même que l'engagement qu'ils supposent.

- mieux préparer la personne à faire face aux effets secondaires du traitement (par ex., les symptômes pseudo-grippaux associés au traitement par l'interféron peuvent simuler les symptômes de sevrage aux opiacés)
- minimiser les risques de traitements du VHC/VIH qui aggraveraient ou déséquilibreraient une dépendance concurrente (par ex., l'effet déclencheur des injections d'interféron ou l'apparition ou l'aggravation de dépression coexistante – l'incidence étant plus élevée chez les patients dépendants d'une substance)

Recommandations :

- ?? Évaluation complète des dépendances pour toute personne qui présente un historique d'UDI **(IIIA)**
- ?? Dépistage de la présence de troubles alcooliques (par ex., questionnaire « C.A.G.E. ») **(IIIA)**
- ?? Dépistage chez tous les patients de la présence de troubles de l'humeur **(IIIA)**
- ?? Référence à un spécialiste en toxicomanie au besoin **(IIIA)**
- ?? Participation continue à un programme de traitement de la toxicomanie si approprié. L'intensité du traitement sera déterminée par le niveau de récupération atteint par la personne. **(IIIA)**

lb) Régler les questions de consommation d'alcool

Il a été démontré que la consommation d'alcool (>50 gm/jour) accélère le cours de la maladie hépatique chez les patients présentant une infection par le VHC [33,34].

Recommandations:

?? Les patients co-infectés devraient s'abstenir de consommer de l'alcool ou réduire leur consommation à moins de <50 gm/jour. L'abstinence est préférable. L'abstinence est essentielle pour ceux qui présentent un historique d'abus d'alcool précédent. Un verre d'alcool standard contient 13,6 grammes d'alcool, ce qui équivaut à une bouteille (355 ml) de bière (5 % d'alcool), 150 ml (5 onces) de vin (10-12 % d'alcool) ou 90 ml (3 onces) de vin fortifié (16-18 % d'alcool) ou 45 ml (1,5 onces) de spiritueux (40 % d'alcool). Cinquante grammes d'alcool correspondent à 3,6 verres standards).**(II-3 A)**

Ila). Évaluer le patient pour déceler toute autre infection virale hépatique [35,67]

Recommandations :

?? Tous les patients co-infectés doivent être évalués afin de déceler la présence d'infection et d'immunité à l'hépatite A (Hepatitis A IgG) et à l'hépatite B (HBsAg et HBcAb si HBsAg est négatif). Immuniser tel qu'approprié par un suivi post vaccination de la réponse immunitaire (HBsAb); non requis pour anticorps anti HVA. **(IIB)**

?? Discuter des risques de transmission de l'une ou plusieurs des infections. Tous les patients co-infectés devraient être informés du fait que les risques de transmission de l'hépatite C de personne à personne sont augmentés par la co-infection par le VIH. **(IIIC)**

III) Développer un plan pour le VHC (voir algorithme)

Avant d'envisager un diagnostic et une thérapie pour le VHC, l'évolution naturelle de la co-infection, la nature du traitement, la complexité du suivi et les risques et avantages éventuels du traitement doivent être expliqués au patient par un personnel médical bien informé, dans un langage et un niveau d'éducation appropriés à la personne, et d'une façon qui respecte les différences culturelles. Il faut s'assurer que des dispositions seront prises pour que la personne ait accès à l'expertise nécessaire, à des conditions cliniques appropriées offrant des soins médicaux (physiques, psychologiques et sociaux) et des services thérapeutiques qui faciliteront le succès optimal du traitement.

Le traitement du VHC doit être coordonné avec les soins du VIH (voir ci-après) en accordant la priorité au traitement des infections virales mixte.

Présentement, la thérapie la plus efficace pour le traitement de l'hépatite C chronique est l'interféron alpha-2b combiné à la ribavirine [38,37]. Le traitement par monothérapie à l'interféron est moins efficace que l'interféron combiné à la ribavirine [36,37]. La monothérapie à la ribavirine n'a aucun effet sur les niveaux d'ARN VHC présents dans le plasma [68]. Des essais récents avec de l'interféron pégylé indiquent que ces monothérapies à l'interféron à action prolongée sont surtout efficace lorsqu'on combine l'interféron et la ribavirine [69,70], bien que les deux traitements n'aient pas été directement comparés. Les interférons pégylés ne sont présentement pas autorisés pour le traitement au Canada. Des essais effectués avec de l'interféron pégylé combiné à la ribavirine sont présentement en cours chez des patients séronégatifs pour le VIH et co-infectés [71]. L'administration hebdomadaire d'interféron pégylé pourrait améliorer le taux d'observation du traitement au sein de populations difficiles à atteindre ou qui requièrent une thérapie suivie directement.

Recommandation

?? Les patients qui sont candidats à la thérapie pour le VHC devraient recevoir une combinaison d'interféron alpha et de ribavirine sur une période de 24 à 48 semaines, selon le génotype, ceux du génotype 1

devant être traités pendant 48 semaines et ceux des génotypes 2,3
devant être traités pendant 24 semaines **(II-2B)**

Avant d'effectuer les épreuves diagnostiques, le patient co-infecté doit être évalué pour que l'on connaisse son admissibilité potentielle à la thérapie pour le VHC [72]. Si le patient n'est pas un candidat à la pharmacothérapie, en raison de contre-indications liées à l'utilisation de l'interféron ou de la ribavirine, ou s'il ne désire pas envisager la thérapie, les épreuves diagnostiques effractives n'ont pas à être effectuées.

Contre-indications absolues à la thérapie à la ribavirine

- défaillance rénale (épreuve à la créatinine de <50 ml/min)
- maladie vasculaire ischémique
- grossesse
- incapacité à respecter l'abstinence ou la contraception obstructive (chez les deux sexes)
- hémoglobine de <12 g/l

Contre-indications absolues à l'interféron

- taux des polynucléaires <1.5 x 10⁹/L
- plaquettes de <70 x 10⁹/L
- psychose passée ou présente (traitée ou non)
- arythmie cardiaque
- crises cérébrales non contrôlées
- maladie autoimmune (sauf maladie de la thyroïde contrôlée)
- transplantation d'organes autres que le foie ou de la moelle osseuse

Contre-indications relatives à l'interféron ou à la ribavirine

- diabète non contrôlé
- dépression non contrôlée
- consommation d'alcool non contrôlée (quotidienne)
- utilisation de substances non contrôlée
- psoriasis

Pour les patients séronégatifs pour le VIH infectés par l'hépatite C, la thérapie peut être envisagée chez ceux qui ne présentent aucune contre-indication absolue et chez ceux dont certaines contre-indications peuvent être gérées. Il n'existe aucune raison de croire qu'une approche différente devrait être adoptée avec les patients co-infectés par le VIH.

Il n'existe aucun test fiable non effractive pouvant déterminer quel patient doit suivre un traitement pour le VHC. Bien que l'A.L.T. soit la meilleure mesure de la destruction des cellules du foie, les valeurs moyennes d'A.L.T. sont similaires chez les patients qui présentent une maladie hépatique plus ou moins grave, et le degré d'anomalie ne peut servir à sélectionner les patients en vue d'une thérapie [73]. Il n'existe aucune façon non effractive de mesurer le degré de fibrose. Le niveau quantitatif d'ARN VHC ne constitue pas une bonne indication de l'étendue des lésions subies par le foie [74-76].

Une évaluation plus approfondie en vue d'une thérapie peut être envisagée chez les patients qui présentent des niveaux élevés persistants d'aminotransférase (A.L.T.) du plasma pendant une période de six mois et qui ne présentent aucune contre-indication

absolue à l'une ou l'autre de ces thérapies. Pour les patients séronégatifs pour le VIH, on n'envisagera pas de traitement du VHC chez ceux qui présentent un A.L.T. normal [34]. Bien que les patients présentant une inflammation et/ou une fibrose légère puissent mieux répondre au traitement que les patients présentant une maladie hépatique plus avancée, le traitement est associé à une intoxication considérable et les réponses soutenue demeurent inférieures à 50 %. Comme ces patients présentent un taux plutôt lent de progression, le traitement est en général reporté et l'étendue de la maladie hépatique est surveillée régulièrement par des biopsie du foie [35]. On ignore si le ratio risque/avantage est différent chez les patients co-infectés qui présentent un A.L.T. normal et/ou des changements mineurs lors des biopsies du foie.

Recommandations :

- ?? Chez les patients co-infectés qui présentent un A.L.T. normal, l'A.L.T. devrait être surveillé tous les trois mois. **(IIIB)**

- ?? Chez les patients co-infectés qui présentent un A.L.T. anormal de façon persistante pendant une période de six mois, on peut envisager une évaluation plus en profondeur en vue d'un traitement pour le VHC. **(II-3 C)**

- ?? La thérapie antivirale actuelle n'est pas recommandé pour les patients atteints d'infection chronique par le VHC et dont l'A.L.T. est normal de façon persistante. **(II-3 C)**

Comme les tests biochimiques du foie présentent communément des anomalies chez les personnes atteintes du VHC, en particulier celles qui subissent une thérapie antirétrovirale, une augmentation de la valeur de l'A.L.T. n'indique pas nécessairement une hépatite C active.

Recommandations :

?? Les patients co-infectés qui présentent un A.L.T. anormal pendant une période de six mois devraient subir un test qualitatif d'ARN VHC par PCR. Seuls ceux dont les résultats sont positifs devraient être évalués plus en profondeur en vue d'une thérapie. Si un sujet est anti-VHC positif et ARN VHC négatif, et qu'il présente un A.L.T. élevé, l'ARN VHC devraient être répété un an plus tard. **(III C)**

La décision finale quant à la pertinence d'une intervention thérapeutique est prise par le médecin traitant et le patient, en général à partir des résultats de l'examen d'une biopsie récente du foie [35]. Une certaine controverse porte toutefois sur la pertinence d'une biopsie du foie. Les études ont démontré que la biopsie du foie est la seule façon d'évaluer l'étendue de la maladie hépatique, qu'elle pourrait à l'occasion permettre de déceler des maladies autres que le VHC [77] et semblerait être sûre chez les patients qui présentent des troubles de coagulation [78-81]. Une étude de rentabilité récente accompagnée d'un article indiquait que la biopsie du foie n'était pas requise chez les patients séronégatifs pour le VIH [82-83]. Les résultats de cette dernière étude ne peuvent être extrapolés à un patient co-infecté en raison de la prévalence d'une biochimie anormale du foie chez les patients atteints de VIH non lié au VHC.

Comme l'efficacité globale de ce traitement demeure de moins de 50 % et que les effets secondaires, parfois graves, sont communs au traitement, il n'est pas recommandé que tous les patients atteints d'une infection chronique par l'hépatite C subissent une thérapie. Chez le patient séropositif pour le VHC et séronégatif pour le VIH, la thérapie est envisagée chez ceux qui présentent plus que la maladie minimale, c'est-à-dire : inflammation et/ou fibrose à tout le moins modérée (\geq A2F2, système de cotation Metavir). Il a été démontré que le taux de progression de la fibrose augmente chez les patients co-infectés [47-53]. On ignore toutefois si l'on doit envisager un traitement pour les patients co-infectés qui présentent des degrés moins importants de fibrose et/ou d'inflammation.

Recommandation

?? Les patients co-infectés pour lesquels on envisage une thérapie VHC devraient subir une échographie abdominale de base, un RNI et un CBC. **(IIIB)**

?? Si l'échographie ne démontre aucune cirrhose évidente, qu'il n'y a aucune contre-indication (par ex., présence de l'inhibiteur du facteur VIII) et que le patient y consent, une biopsie du foie est recommandée pour déterminer la portée de la maladie hépatique. **(IIIB)**.

?? Pour les patients qui présentent une coagulation normale, des études des cohorte ont démontré que le risque d'hémorragie suite à une biopsie du foie se chiffrait à 0,1 % et le risque de décès à 0,01 % [84-85]. Comme ces risques augmentent chez les patients qui présentent des troubles de coagulation de toutes sortes, une

approche transjugulaire qui ne perfore pas la capsule du foie devrait être envisagée pour les biopsies du foie **(IIIC)**. Pour les patients hémophiles, une consultation avec l'hématologue du patient visant à déterminer la thérapie de remplacement adéquate est recommandée. Au minimum, les facteurs de coagulation des patients hémophiles devraient être remplacés à 75 %-100 % avant la procédure, et maintenus pendant 48 heures. Au besoin, les patients présentant des risques accrus de saignement devraient être surveillés pour la nuit. Tous les patients devraient être retournés à la maison avec un ensemble de directives claires sur ce qu'ils doivent faire si des symptômes importuns apparaissent après la procédure.

- ?? La biopsie du foie doit être de la taille adéquate (3-5 espaces portes) et être interprétée par un pathologiste expérimenté **(IIIA)**.

- ?? Les Lignes directrices de concertation canadiennes recommandent que le traitement du VHC soit administré aux patients qui démontrent une maladie hépatique progressive. Les patients qui présentent plus qu'une maladie minimale, c.-à-d. : fibrose à tout le moins modérée et/ou inflammation sont des candidats adéquats pour la thérapie (\geq A2F2) **(IIIA)**

- ?? Présentement, la thérapie anti-virale n'est pas recommandée pour les patients atteints d'hépatite C qui présentent une cirrhose décompensée. (INR>1.3, bilirubine conjuguée élevée, ascite, encéphalopathie hépatique et/ou hémorragie variqueuse) **(II-3 B)**

- ?? Aucune recommandation ne peut être faite pour le traitement du VHC des patients co-infectés qui présentent des degrés moins importants d'inflammation et/ou de

fibrose. **(IIID)** Une biopsie répétée doit être envisagée 3 à 5 ans après la première, chez les patients pour qui la biopsie initiale a démontré une maladie minimale, c.-à-d. : taux de gravité <A2 et/ou <F2. **(III C)**

Les réponses à la thérapie pour le VHC sont moins importantes chez les patients présentant des niveaux plus élevés d'ARN VHC et chez les patients de génotype 1 [37,38].

Recommandations :

?? Avant de débiter une thérapie VHC, un génotype du VHC devrait être effectué **(II-2 A)**

?? Les patients qui sont infectés par le génotype 1 devraient subir un traitement de 48 semaines **(IA)**

Suivi de la thérapie VHC

Une fois qu'il a été établi que le patient est admissible à une thérapie anti-virale pour le VHC, et qu'il demande une thérapie anti-VHC, le traitement peut débiter. Les effets secondaires du traitement sont plus importants durant les deux premiers mois de la thérapie. Il est donc recommandé que le traitement débute à un moment où la vie du patient (conditions sociales/de travail) est stable et pas excessivement exigeante. Le patient doit comprendre qu'il devra être disponible pour de fréquentes analyses

sanguines et visites chez le médecin/infirmière traitants afin que les effets secondaires de la thérapie puissent être évalués.

Effets secondaires d'une thérapie « combinée » et ce qui doit être surveillé

Interféron

L'interféron provoque des symptômes pseudo-grippaux, par ex., maux de tête, fièvre, douleur musculaire, frissons, lesquels sont en général le plus importants au cours de la première semaine de la thérapie et diminuent par la suite [86]. L'interféron affecte l'humeur de la plupart des patients qui subissent une thérapie et le patient tout comme sa famille doivent être avisés que cette thérapie est associée à une irritabilité et parfois même à une dépression apparente. Le patient lui-même peut ne pas reconnaître la gravité des troubles de l'humeur associés à cette thérapie anti-virale et il peut être nécessaire d'interroger le partenaire et/ou l'entourage de la personne. L'interféron provoque également d'autres effets secondaires comme : amincissement des cheveux, diarrhée et aggravation du psoriasis et/ou du lichen plan. Si le patient est diabétique, le diabète peut devenir plus difficile à contrôler, et de façon similaire, en présence d'une dysfonction de la thyroïde, le contrôle de la maladie de la thyroïde peut être perdu. Une nouvelle maladie de la thyroïde et l'hyperglycémie peuvent se développer au cours de la thérapie à l'interféron. L'interféron réduit la moelle épinière, ce qui fait que le nombre de globules blancs, en particulier le taux des polynucléaire neutrophiles, diminue, et provoque à l'occasion une thrombocytopénie. Les patients atteints de cirrhose sont les plus susceptibles de subir les conséquences d'une réduction de la moelle osseuse en raison de leur hypersplénisme d'origine double. La leucopénie rend le patient

vulnérable aux infections, ce qui chez les patients atteints de cirrhose peut se produire de façon spontanée, même en l'absence de leucopénie. Un faible taux de plaquettes peut aussi être une conséquence de la thrombocytopénie immune liée à une infection par le VIH ou par le VHC, mais une hémorragie découlant de cette thrombocytopénie due à la prise de médicament est plutôt rare.

Recommandations

?? Pour réduire les symptômes de pseudo-grippaux, il est préférable que le patient prennent le médicament avant le coucher et des doses appropriées d'acétaminophène régulier peuvent être utilisées pour réduire les effets secondaires de l'interféron. Les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être évités chez les patients atteints d'une maladie du foie importante, comme la cirrhose. **(III B)**

?? Les patients doivent être surveillés afin de déceler tout signe ou symptôme de dépression. Une thérapie aux antidépresseurs simultanée est recommandée pour les patients qui deviennent dépressifs ou qui souffrent de dépression au moment où la thérapie anti-virale est envisagée. Les patients qui développent une dépression grave ou des idées suicidaires devraient être référés en consultation et/ou suivi psychiatriques. **(III B)**

?? Les patients qui présentent un historique de toxicomanie devront faire l'objet d'une surveillance additionnelle, de soutien et de consultation en ce qui a trait au risque

de dépression et/ou de rechute à la dépendance. Une collaboration étroite avec le pourvoyeur de traitement de la toxicomanie est fortement encouragée. **(III B)**

?? Le traitement doit être suspendu si une éruption de psoriasis diffuse se produit **(III B)**

?? Un suivi régulier de la glycémie et de la TSH est essentiel. **(III B)**

?? Une réduction de la dose d'interféron est nécessaire si le taux des polynucléaires neutrophiles descend sous $1.0 \times 10^9/L$ et l'administration de l'interféron doit être suspendue si le taux des polynucléaires neutrophiles descend sous $0.5 \times 10^9/L$. **(III A)**. Chez les patients atteints de cirrhose, une chute du taux de polynucléaires neutrophiles peut être associée à un risque accru de septicité. Les patients doivent donc rapporter immédiatement tout symptôme d'infection et recevoir les examens et la thérapie antibiotique appropriés.

?? Les complications liées à la thrombocytopénie sont moins communes et en général, il n'est pas nécessaire de réduire la dose à moins que la numération des thrombocytes diminue à des niveaux très bas, comme : $<40 \times 10^9/L$. **(III A)**

Ribavirine

L'effet secondaire que l'on retrouve le plus souvent suite à l'administration de ribavirine est l'hémolyse, qui se produit chez au moins le tiers des patients qui reçoivent ce traitement [87]. À l'occasion, l'hémoglobine descend à 2 à 3 g/L sur une très courte

période de temps, ce qui est souvent associé à un accès soudain de fatigue. Il est extrêmement rare que l'hémolyse soit assez grave pour nécessiter une transfusion sanguine. Néanmoins, un faible taux d'hémolyse persiste durant toute la thérapie. Les effets secondaires d'une thérapie combinée peuvent donc limiter de façon considérable les activités physiques du patient. La thérapie à la ribavirine est aussi associée à une toux sèche, des éruptions cutanées causant parfois à des démangeaisons et à de l'insomnie.

Recommandations

- ?? Le taux d'hémoglobine et de réticulocyte doivent être surveillés pour déceler tout effet secondaire lié à la ribavirine. Une réduction de la dose de ribavirine est nécessaire lorsque le taux d'hémoglobine diminue sous 10 g/L **(III C)**.

- ?? Un apport adéquat d'eau (>3 litres par jour) permet de réduire les symptômes de toux et de démangeaison **(III C)**.

- ?? La ribavirine est tératogène et ne doit pas être administrée durant une grossesse **(III B)**.

Efficacité globale de la thérapie à l'interféron et à la ribavirine pour l'hépatite C

Une incapacité à déceler le VHC dans le plasma (à l'aide de test qualitatif dont la limite inférieure de sensibilité est de 100 copies par ml) à la fin du traitement et six mois après la fin du traitement est la réponse désirée à la thérapie. Une réponse virologique soutenue est observée chez près de 41 % des patients séronégatifs pour le VIH atteints d'hépatite C chronique qui sont traités avec une combinaison d'interféron alpha-2b et de ribavirine sur une période pouvant aller jusqu'à 48 semaines [37,38]. Les taux virologiques soutenus sont considérablement plus élevés chez les patients infectés par le génotype 2 ou 3, où de 60 à 64 % des patients peuvent présenter une perte d'ARN VHC décelable. Chez les patients atteints du génotype 1, les taux de réponse virologique soutenue, en particulier chez ceux dont la charge virale de base

est de >2 million copies per ml ou 850,000 IU/ml) sont peu élevés (10 % pour 24 semaines de thérapie et 27 % pour 48 semaines). Les taux d'efficacité pour le génotype 1 avec une charge virale moins élevée sont sensiblement améliorés (32 % 24 sem., 33 % 48 sem.) [37,38]. Néanmoins, on recommande de traiter tous les patients infectés par le génotype 1 pendant 48 semaines [35]. Le nombre de patients atteints d'une co-infection VIH/VHC ayant reçu soit de l'interféron, soit de l'interféron plus de la ribavirine est peu élevé; à ce jour, la réponse à la fin du traitement semble être similaire à celle obtenue chez les patients séronégatifs pour le VIH [88-92]. Les données sur les réponses soutenues sont très limitées. Le fait qu'il y ait ou non un taux de rechute élevé, comme le suggèrent certaines cohortes, n'est pas clair. Une réponse virologique soutenue chez les patients séronégatifs pour le VIH est presque toujours accompagnée par une normalisation soutenue des niveaux d'aminotransférase et par une amélioration de l'histologie hépatique, principalement en ce qui a trait à l'inflammation avec nécrose [93,94]. L'amélioration de l'histologie hépatique peut être observée chez certains patients qui ne présentent pas une réponse virologique soutenue, mais on n'a pas encore déterminé si cette amélioration histologique est soutenue à long terme une fois la thérapie terminée en présence d'une virémie persistante [95]. Ainsi, des essais portant sur la thérapie à long terme (4 ans) sont présentement en cours chez des patients qui n'ont précédemment pas obtenu une réponse virologique soutenue, afin d'évaluer la valeur et le caractère sécuritaire de la thérapie.

Recommandations

?? Les réponses à la thérapie devraient être évaluées en utilisant un test qualitatif pour l'ARN VHC par PCR à 6 mois, à la fin du traitement et six mois après la fin de la thérapie (limite inférieure de sensibilité approximative de 50 IU/ml par Amplicor) (**I A**)

?? Une biopsie du foie à la fin du traitement n'est pas indiquée (**II-2 E**)

?? Si l'ARN VHC demeure positif à 24 semaines de traitement, ce dernier doit être suspendu (**II-2 A**)

On pourrait envisager une transplantation du foie chez les patients qui ne sont pas admissibles à la thérapie antivirale ou ceux qui n'offrent pas de réponse à cette thérapie si leur maladie hépatique devient décompensée, à condition qu'il y ait stabilité de l'infection par le VIH. L'efficacité de la transplantation du foie dans ce contexte reste à déterminer.

Recommandation

?? Une co-infection par le VIH stable et contrôlée ne doit pas être une contre-indication absolue de transplantation du foie. (**III C**)

IV) PLAN VIH

Le traitement de l'infection par le VIH doit suivre les lignes directrices recommandées relatives aux patients infectés par le VIH sans VHC. L'amorce de la thérapie doit être guidée par un état immunitaire (numération de lymphocytes CD4), une réplication virale (niveaux d'ARN VIH), de même que la volonté et la capacité du patient à soutenir une thérapie combinée antirétrovirale [19-22]. Les combinaisons basées sur des inhibiteurs de la transcriptase inverse triple, des inhibiteurs non nucléosides et des inhibiteurs de protéase sont tous recommandées comme thérapies acceptables [19,20]. Pour les patients qui font face à des problèmes de toxicomanie, des combinaisons simples avec une thérapie d'observation directe dans des cliniques de rue, des centres d'échange d'aiguilles et de traitement à la méthadone devraient être envisagés.

Le traitement de l'infection par le VIH devrait-il précéder la thérapie, suivre la thérapie du VHC ou se faire simultanément?

Il n'existe aucune littérature examinée par des pairs sur laquelle on peut se baser pour faire des recommandations fermes. D'ici à ce que de telles données soient rassemblées, tous les patients co-infectés devraient être encouragés à débiter une thérapie pour le VHC dans le contexte d'un essai clinique contrôlé de cohorte ou aléatoire lorsqu'ils sont disponibles.

La base théorique de la gestion initiale du VHC est fondée sur les préoccupations portant sur l'hépatotoxicité de plusieurs agents antirétroviraux présentement utilisés, qui pourrait être encore plus marquée en présence du VHC [56,57]. Toutefois, il n'a pas été clairement défini qu'une thérapie VHC préalable pourrait diminuer la toxicité subséquente des médicaments pour le VIH. En outre, la restauration immunitaire associée à la thérapie HAART pourrait mener à une augmentation de la réponse immunologique contre le VHC et peut-être même aggraver la maladie hépatique [58,59]. Par contre, les effets bénéfiques de la gestion du VIH ont été démontrés lors d'essais cliniques contrôlés et ne devraient pas être reportés pour traiter d'abord le VHC, si le traitement du VIH est indiqué.

Recommandations :

- ?? En général, le VIH doit être traité d'abord et géré selon les lignes directrices **(I A)**. Une fois la condition du patient stabilisée par une combinaison de thérapie antirétrovirale, on pourra envisager de débiter la thérapie pour le VHC **(III C)**.

- ?? Pour les patients dont l'infection par le VIH est stable et qui ne requièrent pas de thérapie immédiate (c.-à-d. CD4 > 350-500/mm³, ARN VIH < 5000-30,000 copies/ml) on devrait envisager de traiter d'abord le VHC **(III C)**.
- ?? Un congé de traitement de thérapie VIH avant le début de la thérapie VHC visant à diminuer la toxicité des médicaments ne peut être recommandé à ce moment. **(III C)**
- ?? En raison de la complexité et du chevauchement des intoxications associées aux thérapies pour le VIH et le VHC, il faut éviter de débiter les deux traitements en même temps **(III C)**. L'état du patient qui suit un traitement devrait être stabilisé avant que le second traitement ne soit débuté.

Quels sont les agents antirétroviraux préférables pour le patient co-infecté?

Tous les agents antirétroviraux ont le potentiel de provoquer une hépatotoxicité. Certains médicaments ont été associés à une augmentation du risque chez le patient co-infecté et devraient être utilisés avec précaution, en particulier lorsqu'il y a évidence d'une dysfonction de base du foie.

Recommandation :

- ?? Une dose complète de ritonavir et de nevirapine doit être évitée ou utilisée avec précaution chez le patient co-infecté **(II-3 B)**.

Les patients co-infectés doivent-ils être surveillés plus fréquemment ?

Le début de la thérapie HAART a été associé à une décompensation hépatique et/ou à une augmentation des aminotransférases dans le plasma des patients présentant une co-infection par le VHC [58,59]. Le mécanisme d'intoxication et l'évolution naturelle des anomalies dans les tests biochimiques du foie en l'absence ou la présence de VHC sont inconnus. Le rôle de la restauration immunitaire est une supposition. La relation avec la lipodystrophie, la toxicité mitochondriale et la stéatose hépatique est inconnue mais pourrait être importante.

Recommandation :

?? Aucune recommandation n'est présentement disponible en ce qui a trait à l'ajustement des doses d'agents antirétroviraux dans un contexte d'anomalies du foie. **(III C)**

?? Les patients co-infectés doivent être surveillés étroitement afin de déceler tout signe ou symptôme de dysfonction hépatique. Aucune recommandation ne peut être effectuée en ce qui a trait au niveau d'A.L.T. qui peut mener à une suspension des agents antirétroviraux. **(III C)**

?? Quant à savoir si l'on peut ou non administrer à un patient le même agent antirétroviral (ou classe d'agent) une fois que l'intoxication s'est résorbée, aucune donnée n'est disponible pour pouvoir apporter des recommandations à cet effet. **(III C)**

Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse doivent-ils être suspendus lorsque l'on utilise la ribavirine?

Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse sont absorbés par les cellules de haute activité puis triphosphorylés en agents actifs par les kinases cellulaires. L'AZT (zidovudine) et la d4T (stavudine) sont des analogues de la thymidine tandis que la ddC (didéoxycytidine) et la 3TC (lamivudine) sont des analogues de la cytidine. La ribavirine est un analogue de la guanosine qui requiert une phosphorylation de forme active par des kinases cellulaires. Il a été démontré in vitro que la ribavirine peut inhiber de façon compétitive la thymidine kinase nécessaire à la phosphorylation de l'AZT et peut-être même d'autres agents de cette catégorie.[96,97] La ribavirine in vitro peut aussi inhiber le métabolisme de la DDI résultant en des concentrations accrues de cet agent et en une potentialisation théorique de l'activité antivirale. La pertinence clinique de ces observations in vitro demeure incertaine mais aucune variation significative de la répllication du VIH n'a été observée lors d'une étude récente sur la « thérapie combinée » au sein d'une population co-infectée [98].

Recommandation :

?? Il n'existe pas suffisamment de données pour éviter ou sélectionner des agents spécifiques des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse durant une thérapie concurrente à la ribavirine en raison des préoccupations liées à la concurrence relative à la phosphorylation **(III C)**

?? D'ici à ce que des données additionnelles soient disponibles, la surveillance du contrôle continu de la réplication virale un mois après le début du traitement du VHC est justifiée. Il faut noter que des augmentations non spécifiques de l'ARN VHC peuvent être observées à cette étape. Si l'ARN VIH augmente à un mois, la charge virale devrait être répétée 2 mois après le début de la thérapie du VHC. Si elle demeure élevée, une modification de la thérapie antirétrovirale (ou de la thérapie pour l'hépatite C) devrait être envisagée. **(III C)**

Certains agents antirétroviraux devraient-ils être évités durant une thérapie concurrente du VHC?

Recommandation :

?? Comme la ribavirine et l'interféron peuvent provoquer des intoxications présentant un chevauchement avec certains agents antirétroviraux, leur utilisation simultanée doit se faire avec précaution et être suivie avec soin. **(III C)**.

Par exemple :

Aplasie médullaire - AZT, hydroxyurée et interféron

Dépression - efavirenz et interféron

Certaines combinaisons antirétrovirales ou d'agents prophylactiques peuvent nécessiter une modification avant le début du traitement du VHC.

L'environnement de la prise en charge du patient co-infecté

L'évaluation initiale peut avoir lieu dans l'établissement de soins primaires. Il est important de s'assurer que tous les tests virologiques, l'imagerie médicale et la pathologie sont effectués dans des centres qui possèdent l'expertise nécessaire pour assurer la fiabilité et la reproductibilité des résultats des tests. Une fois qu'un patient co-infecté a été identifié, celui-ci devrait idéalement être référé à un ou plusieurs centres où il aura accès à des experts en gestion de la toxicomanie (au besoin), du VIH et du VHC [99,100]. Dans les endroits isolés ou ruraux, une partie de cette communication peut s'effectuer par cliniques satellites ou par consultation téléphonique. Bien que les observations d'un médecin spécialiste soient justifiées en ce qui a trait à la stratégie de prise en charge, des infirmières de première ligne qui possèdent une formation spécialisée ou des médecins de premier recours (salariés lorsque cela est possible) peuvent assumer la responsabilité des soins continus. Les ou les médecins experts doivent être promptement disponibles pour aider à la prise de décision et à la gestion des complications.

Pour les patients qui présentent des problèmes de dépendance, afin d'améliorer l'acceptation, de minimiser les visites en clinique et d'améliorer l'observation de la thérapie, la prestation de soins et l'éducation devraient autant que possible être déplacées au sein du milieu du client et reliées à des installations existantes, comme les cliniques de rues, les cliniques de méthadone ou les sites d'échange d'aiguilles. Dans ce contexte, une gestion combinée de la toxicomanie, du VIH et du VHC sur place est préférable. Dans certains cas, il peut être nécessaire de simplifier le schéma posologique du traitement du VIH, et de le combiner à une gestion du méthadone et

une thérapie d'observation directe. L'éducation permanente sur les stratégies de réduction des risques doit être structurée de façon à surmonter les barrières linguistiques et culturelles. Pour les peuples des premières nations, les différences culturelles et les croyances relatives aux remèdes indigènes doivent être reconnues et intégrées au plan de traitement.

Questions de ressources/financement

La prise en charge des patients co-infectés est extrêmement complexe. Des équipes de prise en charge possédant l'expertise appropriée et la disponibilité requise sont essentielles à l'optimisation des résultats. Le processus d'évaluation (voir algorithme) est essentiel pour assurer que les patients reçoivent la thérapie appropriée (et vice versa), pour minimiser les réactions médicamenteuses indésirables, les interactions et les intoxications, et pour assurer que les besoins sociaux, psychologiques et physiques sont respectés, non seulement avant, mais aussi durant et après la thérapie. La prise en charge exige non seulement la disponibilité et l'utilisation appropriée de médicaments, mais aussi des installations laboratoires nécessaires à la surveillance des effets du traitement et des intoxications, une personne qui maintiendra un contact étroit et régulier avec le patient, un accès d'urgence à des services psychiatriques et à des conseillers en toxicomanie. Ces programmes doivent bénéficier d'un financement global ou d'une enveloppe budgétaire de sorte que le financement puisse être attribué selon les besoins et être adapté aux priorités changeantes. En milieu carcéral, il est nécessaire d'augmenter le financement au niveau des soins de santé et de superviser des stratégies de réduction des préjudices réalistes, le traitement des dépendances et

les co-infections. Le financement des médicaments utilisés pour le traitement relève des gouvernements provinciaux, mais doit être constamment réévalué au fur et à mesure que de nouvelles données apparaissent, de sorte que les patients pouvant en bénéficier puissent avoir accès à une protection financière pour les thérapies requises.

Priorités de recherche

Évolution naturelle

1. Quelle est l'évolution naturelle du VHC et du VIH chez les patients traités par la thérapie HAART? La thérapie HAART modifie-t-elle le taux de progression des fibroses, si on compare aux patients qui ne sont pas traités par la thérapie HAART? Un A.L.T. normal exclut-il la progression du VHC? La valeur prédictive d'une biopsie normale ou quasi normale chez un patient co-infecté est-elle similaire à celle d'un patient séropositif pour le VHC mais séronégatif pour le VIH?
2. Quelle est l'incidence du taux de mortalité lié à l'hépatite C chez les personnes atteintes du VIH?
3. Quelle est l'apport de la consommation d'alcool dans la progression de la maladie hépatique chez un patient co-infecté? Quelles sont les répercussions d'une consultation et/ou d'un traitement sur cette progression?

Questions de traitement

1. Devrions-nous traiter d'abord le VIH ou le VHC, ou les deux de façon simultanée?
2. Quels sont l'évolution naturelle et les mécanismes des anomalies du foie chez les patients co-infectés traités par la thérapie HAART?

3. Quelles sont les répercussions des consultations et/ou des traitements des dépendances sur le respect, la tolérance et l'efficacité d'un traitement des infections virales?
4. Quelles sont les corrélations in vivo de l'inhibition de la phosphorylation de la ribavirine et des INTI?
5. Quel est le meilleur marqueur pour évaluer la réponse à la thérapie chez les patients co-infectés? Existe-t-il un marqueur hâtif de non réponse qui permettrait d'éviter l'intoxication et les coûts d'une thérapie à long terme?
6. Existe-t-il des interactions médicamenteuses significatives entre les agents antiviraux utilisés pour traiter le VIH et le VHC et les médicaments utilisés pour traiter les troubles liés à la toxicomanie, comme la méthadone, la buphénorphine, l'antabuse, le naltrexone, le bupropione et l'acamprosate.
7. Les toxicomanes qui présentent une toxicomanie contrôlée peuvent-ils être pris en charge en ce qui a trait au VHC sans risque de réinfection?
8. La thérapie par observation directe est-elle un moyen efficace pour l'administration de la thérapie pour le VIH et le VHC?
9. La thérapie VIH administrée au patient co-infectée doit-elle comprendre ou éviter un inhibiteur de protéase?

10. Quelle est la dose appropriée de ribavirine pour le patient co-infecté?
11. Le taux de réponse à long terme soutenue au VHC chez un patient co-infecté est-il similaire à celui d'un patient séronégatif pour le VIH?
12. Quelle est la durée optimale d'un traitement anti-VHC chez un patient co-infecté qui permettra d'obtenir une réponse maximale sans intoxication excessive? Quels sont les prédictEUR d'une réponse au traitement : virologiques, immunologiques ou cliniques/comportementaux?
13. La transplantation du foie est-elle un traitement approprié pour la maladie hépatique décompensée chez un patient atteint d'une infection par le VIH dont l'état est stable?
14. Quels sont les changements immunologiques et virologiques observés chez le VIH ou le VHC associés à une co-infection? De quelle façon sont-ils affectés par le traitement?
15. Ces lignes directrices pourront-elles améliorer la prise en charge du patient co-infecté?

Illustration 1

Catégories pour la qualité des faits

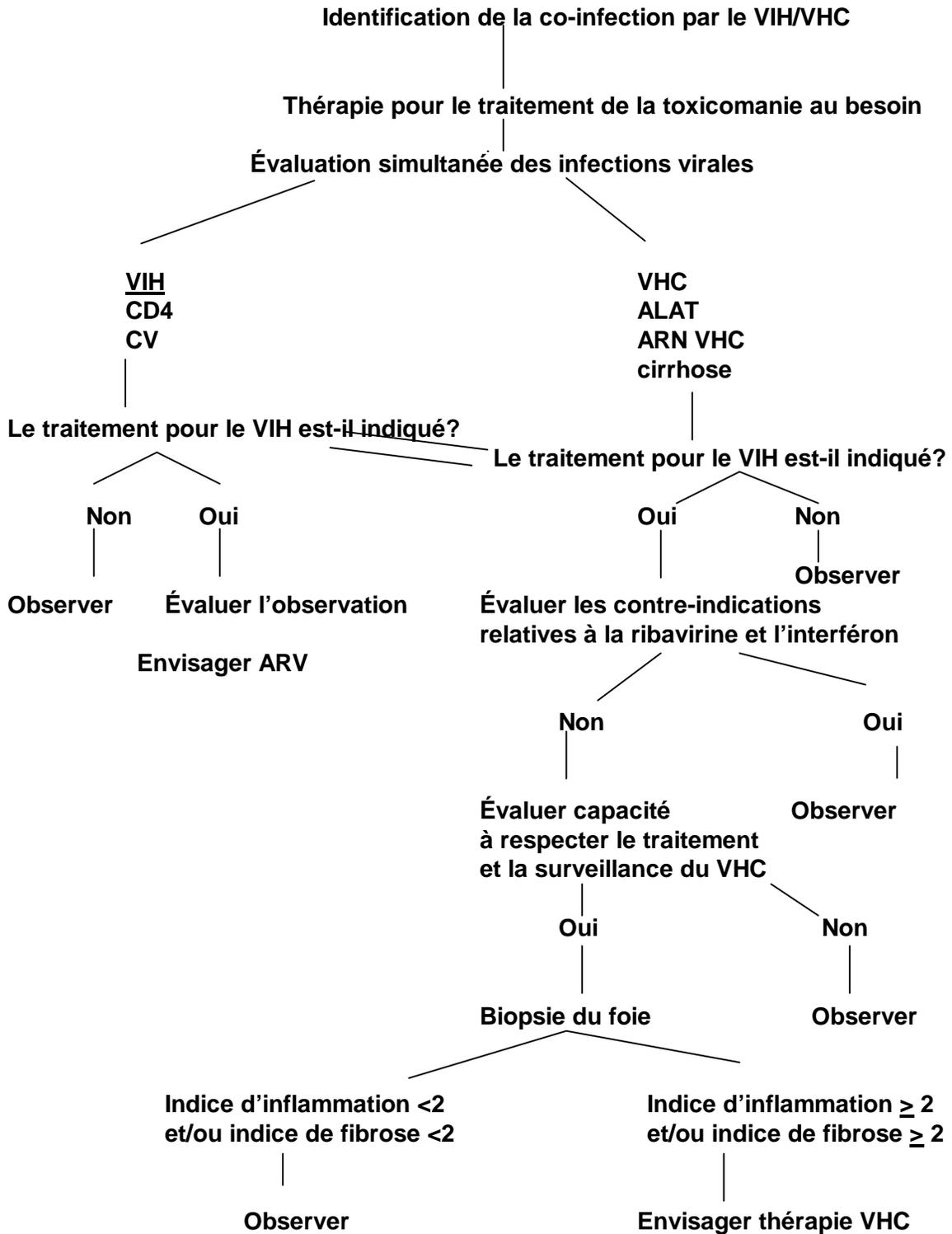
Niveau de faits

Niveau	Description
I	Faits tirés d'au moins un essai contrôlé de qualité aléatoire
II-1	Faits tirés d'essais contrôlés de qualité non aléatoires
II-2	Faits tirés de cohortes de qualité (prospectives ou rétrospectives) ou d'études de comparaisons avec les témoins, préférablement de plus d'un centre d'essai
II-3	Faits tirés d'études d'observation croisées ou de résultats dramatiques suite à des expériences non contrôlées
III	Opinions d'experts cliniques respectés ou faits tirés d'études descriptives et d'études de cas

Tableau 2 : Catégories de force de recommandations

Catégorie	Description
A	Faits adéquats permettant d'appuyer une recommandation relative à l'utilisation d'un test diagnostique, d'un traitement ou d'une intervention
B	Fait modéré permettant d'appuyer une recommandation relative à une utilisation
C	Fait faible permettant d'appuyer une recommandation relative à une utilisation (pour ou contre)
D	Fait modéré permettant d'appuyer une recommandation contre une utilisation
E	Fait acceptable permettant d'appuyer une recommandation contre une utilisation.

**ALGORITHME POUR LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS CO-INFECTÉS PAR
LE VIH/VHC**



RÉFÉRENCES

1. Santé Canada. Guide canadien de médecine préventive clinique. Groupe d'étude médical canadien sur l'examen périodique, Ministère des Approvisionnement et Services, Canada, 1994: xxxvii.
2. Santé Canada. Le VIH et le Sida au Canada : Rapport de surveillance au 31 décembre 1999. Division de la surveillance du VIH/SIDA, Bureau du VIH/SIDA, des MTS et de la tuberculose, Laboratoire de lutte contre la maladie. Ministère des Travaux publics et des Services gouvernementaux du Canada, 2000.
3. Santé Canada, Actualités en épidémiologie sur le VIH/SIDA – Le VIH et le Sida chez les utilisateurs de drogues injectables au Canada. Laboratoire de lutte contre la maladie, Ottawa, 2000.
4. Elliot CJ, Blanchard JF, Dinner K et al. The Winnipeg injection drug epidemiology (WIDE) study. *Can J Inf Dis.* 1999. 10 (Suppl B) C341.
5. Ford P, Pearson M, Stevenson T et al. HIV, hepatitis C and risk behavior in a Canadian medium security federal penitentiary. *Q J Med.* 2000; 93:113-19.
6. Enger C, Graham N, Peng Y et al. Survival from early, intermediate, and late stages of HIV infection. *JAMA.* **1996**; 275: 1329-34.
7. Palella FJr, Delaney KM, Moorman AC et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* **1998**;338:853-860.
8. Moore RD, Chaisson RE. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS* **1999**, 13:1933-42.
9. Hogg RS, Yip B, Kully C, Craib K, O'Shaughnessy MV, Schechter MT, Montaner JSG. Improved survival among HIV-infected patients after the initiation of triple-drug antiretroviral regimens. *CMAJ* **1999**;160(5): 659-65.
10. Detels R, Munoz A, McFarlane G, Kingsley LA, Margolick JB, Giorgi J, Schragger LK, Phair JP, for the Multicenter AIDS cohort study investigators. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. *JAMA*; **1998**: 280:1497-1503.
11. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, Monforte A, Yust I, Bruun JN, Phillips AN, Lundgren JD, for the EuroSIDA Study group. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *Lancet* **1988**; 352:1725-30
12. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* **1997**; 337:734-739.

13. Notermans DW, Jurriaans S, de Wolf F et al. Decrease of HIV-1 RNA levels in lymphoid tissue and peripheral blood during treatment with ritonavir, lamivudine and zidovudine. *AIDS* **1998**; 12:167-73.
14. Montaner JSG, Reiss P, Cooper D et al. A randomized double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients, the INCAS trial. *JAMA*. **1998**; 279:930-37.
15. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima K, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *New Engl J Med*. **1999**; 341:1865-73.
16. Staszewski S, Keiser P, Gathe J et al. Comparison of antiviral response with abacavir/combivir to indinavir/combivir in therapy-naïve adults at 48 weeks. Abstract 505. Presented at the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. September **1999**, San Francisco California.
17. Mehta S, Moore RD, Graham NHM. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS*. **1997**; 11: 1665-70.
18. Schacker T, Little S, Connick E, Geghard-Mitchell K, Ahang Z, Krieger J, Pryor J, Havlir D, Wong JK, Richman D, Corey L, Haase A. Rapid accumulation of human immunodeficiency virus in lymphatic tissue reservoirs during acute and early HIV infection: Implications for timing of antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. **2000**: 181: 354-7.
19. Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA et al. Antiretroviral Therapy in Adults Updated Recommendations of the International AIDS Society- USA Panel. *JAMA* **2000**; 283: 381-391.
20. Fauci AS, Bartlett JG, Goosby EP, Smith MD. Panel on clinical practices for treatment of HIV infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents: January 28, **2000**. Federal register.
21. Rachlis AR, Zarowny DP for the Canadian HIV Trials Network Working Group. Guidelines for antiretroviral therapy for HIV infection. *Can Med Assoc J*. **1998**;158:496-505.
22. Volberding P. Evidence-based recommendation on the management of HIV/AIDS: An Experts' Consensus meeting to develop treatment guidelines for developed nations. . *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, **1999**, 1-17.
23. Deeks SG, Grant RM, Beatty GW, et al. Activity of a ritonavir plus saquinavir-containing regimen in patients with virologic evidence of indinavir or ritonavir failure. *AIDS* **1998**;12:F97-F102.

24. Tebas P, Patick AK, Kane EM, et al. Virologic responses to a ritonavir-saquinavir-containing regimen in patients who had previously failed nelfinavir. *AIDS* **1999**;13:F23-F28.
25. Thomas DL, Zenilman JM, Alter H et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among patients attending sexually transmitted diseases clinics in Baltimore - an analysis of 309 sex partners. *J Infect Dis.* 1995; 171:768-75.
26. Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, Healy M, Neave P et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *The Lancet* 2000;356:904-907.
27. Remis R, Hogg R, Krahn M, Preiksaitis JK, Sherman M et al. Estimating the number of blood transfusion recipients infected by hepatitis C virus in Canada. 1960-85 and 1990-92. Report to Health Canada. June 1998.
28. Vogt M, Lang T, Frosner G, Klinger C, et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med.* **1999**; 341:866-870.
29. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *N Eng J Med.* **1999**; 340:1228-1233.
30. Kiyosawa K, Tahaks E, Sodeyama T, Fumata S. Natural history of hepatitis C. *Intervirolgy.* **1994**; 37:101-107.
31. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremoloda F, Diodati G, Almasio P, Nevens F, Solinas A, Mura D, Brouwer JT, Thomas H, Njapoumic C, Casarin C, Bonetti P, Fushci P, Basho J, Tocca A, Bhalla A, Galassini R, Noventa F, Schalm SW. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology.* **1997**; 112(2):463-472.
32. Hu KQ, Tong MJ. The long term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parental exposure in the United States. *Hepatology.* **1999**; 29:1311-1316.
33. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet.* **1997**; 349:825-832.
34. Benhamou Y, Bochet MD, Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, Vidaud M, Bricaire F, Opolon P, Katlama C, Poynard J. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus co-infected patients. The MULTIVIRC group. *Hepatology.* **1999**; 30:1054-1057.
35. www/hsc.on.ca/casl/ Canadian Consensus Conference on Viral Hepatitis 1999.
36. Bedossa P, Poynard T, for the METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology.* **1996**; 24: 289-93.

37. **McHutchison J, Gordon S, Schiff E, et al. Interferon alfa 2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. N Engl J Med. 1998; 339:1485-1432.**
38. **Poynard T, Marcellin P, Lee S, et al. Randomized trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. Lancet. 1998; 352:1426-1432.**
39. **Davis G, Poynard T, Esteban-Mur R, Albrecht J et al. Durability of viral response to interferon alone or in combination with oral ribavirin in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 1999; 30:570A.**
40. **Marcellin P, Boyer N, Gervais A et al. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon- α therapy. Ann Intern Med 1997;127:875-881.**
41. **Camma C, DiMarco V, Lo Iacono O et al. Long-term course of interferon treated chronic hepatitis C. J Hepatol 1998;38:531-537.**
42. **Lau D, Kleiner DE, Ghany MG, Park Y, Schmid P et al. 10 year follow-up after interferon- α therapy for chronic hepatitis C. Hepatology 1998;28:1121-1127.**
43. **Yoshida H, Shiratori Y, Moriyami M et al. Interferon therapy reduces the risk of hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. Ann Intern Med 1999;131:174-181.**
44. **Bonkovsky H, Woolley M the Consensus Interferon Study Group. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with Interferon therapy. Hepatology 1999;29:264-270.**
45. **Ware JE, Bayliss M, Mannocchia M, Davis G, the International Hepatitis Interventional Therapy Group. Health related quality of life in chronic hepatitis C: impact of disease and treatment response. Hepatology 1999;30:550-555.**
44. **Sherman KE, Freeman S, Harrison S, Andron L. Prevalence of antibody to hepatitis C virus in patients infected with the human immunodeficiency virus. J Infect Dis. 1991; 163:414-415.**
46. **Martin P, Di Bisceglie AM, Kassianides C, Lisker-Melman M, Hoofnagle JH. Rapidly progressive non-A, non-B hepatitis in patients with human immunodeficiency virus infection. Gastroenterology. 1989; 97:1559-1561.**

47. Sanchez-Quijano A, Andreu J, Gavilan F, Luque F, Abad MA, Soto B, Munoz J, Aznar JM, Leal M, Lissen E. Influence of human immunodeficiency virus type I infection on natural course of chronic parenterally acquired hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. **1995**; 14:949-953.
49. Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, Garcia Bengoechea M, Hernandez-Quereo J, Rey C, Abad MA, Rodriguez M, Sales Gilabert M, Gonzalez F, Miron P, Caruz A, Relimpio F, Torrenteras R, Leal M, Lissen E. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatology*. **1997**; 26(1):1-5.
50. Darby S, Ewart D, Giangrande P, Spooner R, Rizza C, Dusheiko G, Lee C, Ludlam C, Preston F. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophiliac men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. *Lancet*. **1997**; 350:1425-1431.
51. Colin JF, Cuzais-Hatem D, Lorient MA, Martinot-Peignoux M, Pham BW, Auperin A, Degott C, Benhamou JP, Erlinger S, Valla D, Marcellin P. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology*. **1999**; 29(4):1306-1310.
52. Allory Y, Charlotte F, Benhamou Y, Opolon P, LeCarpentire Y, Poynard T. Impact of human immunodeficiency virus infection on the histological features of chronic hepatitis C: A case-control study. The MULTIVIRC group. *Human Pathol*. **2000**; 31:69-74.
53. Romeo R, Rumi MG, Donato MF, Cargnel MA, Vigano P, Mondelli M, Cesana B. Hepatitis C is more severe in drug users with human immunodeficiency virus infection. *J Viral Hepatitis*. **2000**; 7:297-301.
54. Staples CT, Rimland D, Dudas D. Hepatitis C in the Human Immunodeficiency Virus Atlanta Veterans Affairs Medical Center cohort study (HAVACS): the effect of co-infection on survival. *Clin Infect Dis*. **1999**; 29:150-154.
55. Spinetti A, Puito M, Donato F et al. Increase of liver related in hospital mortality in a cohort of Italian seropositives after introduction of HAART: role of hepatitis virus co-infections. Abstract TuPe3184, Presented at the XIII International AIDS Conference, Durban South Africa, July **2000**.
56. 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**; 283:74-79.
57. Hauser PM, Blanc DS, Bille J, Nahimana A, Francioli P. The impact of co-infection with hepatitis C virus and HIV on the tolerability of antiretroviral therapy. *J of Acquir Immune Defic Syndr*. **2000**; 14:463-464.

58. Rutschmann OT, Negro F, Hirschel B, Hadengue A, Anwar D, Perrin LH. Impact of treatment with human immunodeficiency virus (HIV) protease inhibitors on hepatitis C viremia in patients co-infected with HIV. *J Infect Dis.* **1998**; 177:783-785.
59. Perez-Olmeda M, Garcia-Saramago J, Soraino V. Hepatitis C viraemia in HIV-HCV co-infected patients having immune restoration with highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* **2000**; 14: 212.
60. Moatti JP, Carrieri MP, Spire B, Gastaut JA, Cassuto JP, Moreau J. Adherence to HAART in French HIV-infected injecting drug users: the contribution of buprenorphine drug maintenance treatment. The Manif. 2000 study group. *AIDS.* **2000**; 14:151-5.
61. Loguercio C, Di Pierro M, Di Marino MP, et al. Drinking habits of subjects with hepatitis C virus-related chronic liver disease: prevalence and effect on clinical, virological and pathological aspects. *Alcohol.* **2000**; 35:296-301
62. Khan KN, Yatsunami H. Effect of alcohol consumption on the progression of hepatitis C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in Japanese patients . *Alcohol* **2000**; 35:286-95
63. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA* **2000**;284:450-6.
64. **Thio CL, Nolt KR, Astemborski J, Vlahov D, Nelson KE et al. Screening for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus infected individuals. *J. Clin Microbiol* 2000;38:575-7.**
65. Expert working group on HIV testing. Counseling guidelines for HIV testing. Ottawa: **1995**, Association médicale canadienne.
66. Sees KL, Delucchi KL, Masson C, et al. Methadone maintenance vs 180-day psychosocially enriched detoxification for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial *JAMA.* **2000**; 283:1303-10.
67. U.S. Public Health Service and Infectious Diseases Society of America. 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with Human Immunodeficiency Virus. *MMWR*, **1999**: 48: RR-10, 1-66.
68. Reichard O, Yun ZB, Sonnerborg A, Weiland O. Hepatitis C viral RNA titers in serum prior to, during, and after oral treatment with ribavirin for chronic hepatitis C. *J Med Virol.* **1993**; 41(2):99-102.
69. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack, Heathcote EJ, Lay MY, Gane E, Grady JO, Reichen HJ, Brunda MJ. Evaluation of the safety and efficacy of once-weekly PEG/interferon alfa-2a (Pegasys?) for chronic hepatitis C. A multinational randomized study. *New Engl J Med.* (In press 2000)

70. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley G, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L, Reindollar R, Reddy R, Wright T, Dephamphilis J. Multinational evaluation of the efficacy and safety of once-weekly PEGinterferon α -2a (PEG-IFN) in patients with chronic hepatitis C (CHC) with compensated cirrhosis. *New Engl J Med* (In press, 2000)
71. Glue P, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta S et al. A dose ranging study of pegylated interferon Alfa-2b and ribavirin in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;32:647-653
72. Heathcote EJ. Issues regarding the antiviral therapy of subjects with chronic hepatitis C. *Seminars in Liver Disease*. 2000, 20:185-99.
73. McCormick SE, Goodman ZP, Maydonovich CL, Sjorgren MH. Evaluation of liver histology, ALT elevation and HCV RNA titre in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 1996; 91: 1516-22.
74. Proti C, Stati T, Magcini A. Serum HCV RNA titre does not predict the severity of liver damage in HCV cases with normal aminotransferase levels. *Liver*. 1999. 19: 104-9.
75. Sharry MG, Chau TM, Sandoz-Pescador R, Urdea M, Lok AS. Correlation between serum HCV RNA and aminotransferase levels in patients with chronic HCV infection. *Dig Dis Sci*. 1996. 41: 2213-8.
76. Luo JC, Hwang SJ., Lai CR, Lu CL, Li CP, Tsay SH, Wu JC, Chang FY, Lee SD. Relationship between serum aminotransferase levels, liver histology and virological status in patients with chronic hepatitis C in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol*. 1998.13: 685-90.
77. Schneiderman D, Arenson D, Cello J, Margaretten W, Weber T. Hepatic disease in patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Hepatology* 1987;7:925-30.
78. Poles M, Dieterich D, Schwarz E, Weinshel E, Lew E, Lew R, Scholes J. Liver biopsy findings in 501 patients infected with human immunodeficiency virus (HIV). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;11:170-7.
79. Aledort LM, Levine PH, Hilgartner M, Blatt P, Spero JA, Goldberg JD, Bianchi L, Desmet V, Scheuer P, Popper H, Berk PD. A study of liver biopsies and liver diseases among hemophiliacs. *Blood* 1985;66:367-72.
80. Preston FE, Dusheiko G, Lee GA, Ludlam CA, Giangrande PLF. Guidelines on the diagnosis and management of chronic liver disease in hemophilia. *Haemophilia* 1995;1:42-4.

81. Wong VS, Baglin T, Beacham E, Wight DDG, Petrik J, Alexander GJM. The role of liver biopsy in haemophiliacs infected with the hepatitis C virus. *Br J Haematol* **1997**;97:343-7.
82. Wong JB, Poynard T, Ling MH, Albrecht JK, Pauker SG. Cost effectiveness of 24 or 48 weeks of interferon treatment alpha-2b alone or with ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastro.* **2000**; 95: 1524-30.
83. Koff RS. Outcomes of costs of care in hepatitis C: combination therapy scores again. *Am J Gastro.* **2000**; 95(6):1392-3.
84. Garcia-Tsao G, Boyer J. Outpatient liver biopsy: How safe is it? *Ann Intern Med.* **1993**; 118: 150-53.
85. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G et al. Complications following percutaneous liver biopsy: A multicenter retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* **1986**; 2: 165-73.
86. Weiss K. Safety profile of interferon alpha therapy. *Semin Oncol.* **1998**. 25(1 Suppl): 9-13.
87. Maddrey W. Safety of combination interferon alfa-2b/ribavirin therapy in chronic hepatitis C-relapsed and treatment naïve patients. *Semin. Liver Dis.* **1999**; 19:67-75.
88. Boyer N, Marcellin P, Degott C, et al. Recombinant interferon alpha for chronic hepatitis C in patients positive for antibody to human immunodeficiency virus. *J Infect Dis.* **1992**; 165: 723-6.
89. Marriott E, Navas S, del Romero J, et al. Treatment with recombinant alpha interferon of chronic hepatitis C in anti-HIV positive patients. *J Med Virol.* **1993**; 40: 107-111.
90. Soriano V, Garcia-Samaniego J, Bravo R, Gonazalez J, Castro A, Castilla J, Martinez-Odriozola P, Comenero M, carballo E, Suarez D, Rodriguez-Pinero FJ, Moreno A, del Romero J, Pederira J, Gonzalez-Lahoz J, and the Hepatitis-HIV Spanish Study Group. Interferon ? for the treatment of chronic hepatitis C in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* **1996**; 23: 585-91.
91. Laundau A, Batisse D, Van Huyen JPD, Piketty C, Bloch F, Pialoux G, Belec L, Petite JP, Weiss L, Kazatchkine MD. Efficacy and safety of combination therapy with interferon-alpha-2b and ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS.* **2000**; 14: 839-44.

92. Causse X, Payen JL, Izopet J, Babany G, Saint Marc Girardin MF and the French Multicenter Study Group. Does HIV-infection influence the response of chronic hepatitis C to interferon treatment? A French Multicenter prospective study. *J Hepatol* **2000**; 32: 1003-10.
93. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, et al. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: A prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol*. **1998**; 23:1334-1340
94. Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology*. **1996**; 23:1334-1340.
95. Schiffman M, Hofmann C, Contos M, Luketic V, Sanyal A, Sterling R, Ferreira-Gonzalez A, et al. A randomized controlled trial of maintenance hepatitis interferon therapy for patients with chronic C virus and persistent viremia. *Gastroenterology*. **1999**; 117:1164-1172.
96. Baba M, Pauwels R, Balzarini J, Herewijn P, de Clercq E, Desmyter J. Ribavirin antagonizes inhibitory effects of pyrimidine 2'3'-dideoxynucleosides but enhances inhibitory effects of purine 2'3'-dideoxynucleosides on replication of human immunodeficiency virus infection in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. **1987**. 31: 1613-17.
97. Vogt MW, Hartshorn KL, Furman PA et al. Ribavirin antagonizes the effect of azithymidine on HIV replication. *Science*. **1987**; 235: 1376-1379.
98. **Zydelberg H, Benhamou Y, Lagneaux JL, Landau A, Chaix ML et al. Safety and efficacy of interferon-ribavirin combination therapy in HCV-HIV coinfecting subjects: an early report. *Gut* 2000;47:694-697.**
99. Brosgart C, Mitchell TF, Coleman RL, Dyer T, Stephenson KE, Abrams DI. Clinical experience and choice of drug therapy for Human Immunodeficiency virus disease. *Clin Infect Dis*. **1999**; 14-22.
100. Volberding PA. Improving the outcomes of care for patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. **1996**; 334: 729-31.